

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID-TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

*LCSEO*  
Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique

Thèse de Doctorat en Chimie

*Option : Catalyse et Chimie Fine*

*Présenté par : M. BENABDALLAH Mohammed*

Thème :


*Préparation et Etude de la Réactivité de Quelques Dérivés  
de Naphtoquinones en vue de leurs Applications  
Biologiques Potentielles*

Soutenance le : 10 / 06 / 2012

*Devant le Jury :*

<b>Président</b>	<b>M. Boufeldja TABTI</b>	Professeur à l'Université de Tlemcen
<b>Examineurs</b>	<b>M. Messaoud HACHEMI</b>	Professeur à l'Université de Boumerdès
	<b>M. Mohammed HAMMADI</b>	Professeur à l'Université de Boumerdès
	<b>M. Chewki ZIANI-CHERIF</b>	Professeur à l'Université de Tlemcen
<b>Encadreur</b>	<b>M. Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM</b>	Professeur à l'Université de Tlemcen
<b>Co-Encadreur</b>	<b>M. Didier VILLEMIN</b>	Professeur à l'ENSI-CAEN (France)
<b>Invitée</b>	<b>M<sup>me</sup> Zahia BOUCHERIT</b>	Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen



*Dédicaces ..... *

*A*

*La mémoire de mon défunt très cher père Benali,*

*Ma très chère maman Fatima BENDIAB,*

*Qui ont fait beaucoup de sacrifices et ont fait preuve de beaucoup d'abnégations  
pour que je puisse réaliser leur rêve de pouvoir terminer mes études. Pour leur  
encouragement, leur tendresse, leur amour et leur soutien durant mes études ;  
vous trouverez là le fruit de vos sacrifices.*

*Ma très chère sœur Nawal et Mes frères Abdelkadir et Zoubir,*

*Mes amis (es) particulièrement Y. YOUSFI,*

*Mes oncles, tantes, cousins et cousines ; Sans oublier mes grandes familles  
BENABDALLAH et BENDIAB*

*ℒ*

*Tous ceux qui me sont chers*

*En témoignage de reconnaissance et pour l'affection dont ils m'ont entouré*

.....✍

*Je remercie avant tout,*

*Dieu tout puissant*

*Pour m'avoir donné la santé, le courage et la foi*

*Afin de réaliser ce travail dans les conditions les plus favorables.*

## Remerciements

### الحمد والشكر لله

*Ce travail a été réalisé conjointement au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO de l'Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algérie) sous la direction de Monsieur Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM, Professeur à l'Université d'Aboubekr Belkaid de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour son encadrement, ses conseils, ses encouragements, sa compréhension et sa grande disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.*

*Et au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT de l'ENSICAEN de Caen, France) sous la direction de Monsieur le Professeur Didier VILLEMIN. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé au sein de son équipe et son laboratoire. Je le remercie pour sa patience, sa compréhension, sa grande disponibilité et son aide indispensable qui ont rendu ce travail de thèse très enrichissant autant sur le plan scientifique que sur le plan humain.*

*Mes remerciements vont particulièrement à l'ex-directeur de laboratoire, le Professeur Abderahim CHOUKCHOU-BRAHAM et l'actuel directeur le Professeur Redouane BACHIR pour m'avoir accepté dans le laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.*

*Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à monsieur Bachir MOSTEFA-KARA, Professeur à l'Université d'Abou Bakr Belkaid de Tlemcen, pour son soutien au laboratoire, ses conseils, pour m'avoir dirigé et orienté dans les jours difficiles, mais surtout à l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.*

*Mes remerciements vont également à monsieur Boufeldja TABTI Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Messieurs Messaoud HACHEMI et Mohammed HAMMADI Professeurs à l'Université de M'hamed Bougara de Boumerdès, Monsieur Chewki ZIANI-CHERIF Professeur à l'Université d'Aboubekr Belkaid de Tlemcen et Madame Zahia BOUCHERIT Maître de Conférences à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour avoir accepté d'évaluer et d'être les examinateurs de ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce manuscrit et pour le temps que vous y avez consacré.*

*Je remercie vivement Monsieur Najib Mohammed RAHMOUN pour les tests biologiques antimicrobiens (antibactérien et antifongique) qui ont bien enrichi ce modeste travail.*

*Mes remerciements s'adressent également à :*

*Monsieur Boumediene KHALDI Ingénieur de laboratoire au département de chimie pour son aide en produits chimiques, Monsieur Rémi Legay et Monsieur Baptiste Rigaud pour les analyses RMN, Madame Karine Jarsalé, pour les analyses en spectroscopie de masse, Nathalie Bar Maître de conférences à l'ENSICAËN de Caen (France), Monsieur Bernard Ingénieur au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT de l'ENSICAËN de Caen, France) pour l'aide qu'il a bien voulu m'accorder au cours de mes différents stages.*

*Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tous leurs efforts pour assurer ma formation.*

*A tous mes amis du laboratoire de Catalyse et Synthèse en chimie organique et les autres laboratoires de l'université de Tlemcen, je leurs dis merci.*

*Enfin, je remercie tous ceux qui ont collaboré, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.*

# SOMMAIRE

<b>Abréviations</b>	1
<b>Introduction Générale</b>	4
<b>Chapitre 1: Chimie Verte &amp; Son Application en Synthèse Organique</b>	9
<i>I. Introduction à la Chimie Verte</i>	10
<i>II. Réaction sans Solvant</i>	12
<i>II. 1. Définition d'un Solvant</i>	12
<i>II. 2. Techniques de réaction sans solvants</i>	13
<i>II. 3. Réactions sur supports solides minéraux</i>	14
<i>III. Réactions Domino</i>	17
<i>IV. Liquides Ioniques</i>	20
<i>IV. 1. Définition</i>	20
<i>IV. 2. Synthèses</i>	21
<i>IV. 3. Propriétés physico-chimiques et paramètres de solvant des L.I.</i>	23
<i>IV. 4. Quelques exemples de réactions dans les Liquides Ioniques</i>	24
<i>V. Synthèse dans le PEG</i>	25
<i>V. 1 Définition</i>	25
<i>V. 2 Solubilité et leurs usages</i>	26
<i>V. 3 Quelques exemples de réactions dans le PEG300</i>	27
<i>VI. Synthèse sous Irradiation sous Micro-ondes</i>	28
<i>VI. 1. Comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique</i>	30
<i>VI. 2. Quelques exemples de réactions sous Irradiation sous Micro-ondes</i>	31
<i>VII. Conclusion</i>	32
<i>VIII. Références Bibliographiques</i>	33

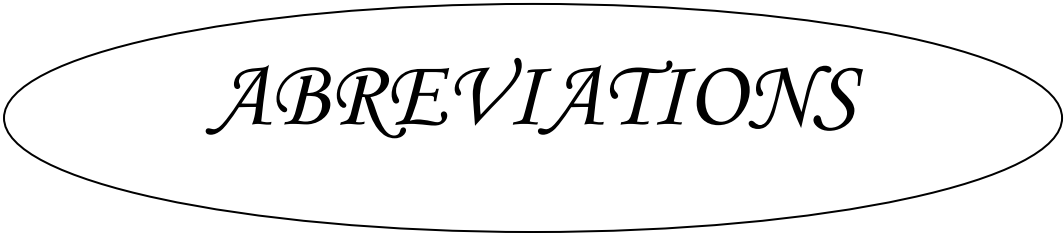
<b>Chapitre 2 : Isolement et Détermination de la structure de la Lawsonie de l'Henné</b>	39
<i>I. Introduction</i>	40
<i>II. Lawsonia Inermis (le Henné)</i>	40
1. <i>Présentation</i>	40
2. <i>Classification botanique</i>	41
3. <i>Description morphologique</i>	42
4. <i>Origine et répartition géographique</i>	42
5. <i>Noms vernaculaires de henné</i>	43
6. <i>La composition chimique de L. Inermis</i>	43
7. <i>Propriétés biologiques de L. Inermis</i>	48
8. <i>Principal Agent Actif dans la Lawsonia Inermis</i>	52
9. <i>Extraction de la Lawsonie à partir de la Lawsonia Inermis (l'henné)</i>	55
<i>III. Conclusion</i>	57
<i>IV. Références Bibliographiques</i>	58
<b>Chapitre 3 : Synthèse des dérivés de 2-hydroxynaphtoquinones substituées en position 4</b>	63
<i>I. Introduction</i>	64
<i>II. Synthèses des 4-alkyl (aryl)-2-hydroxynaphtoquinones et ses dérivés décrites dans la littérature</i>	64
<i>III. Naphtoquinones de structure ortho-carbazolequinone</i>	73
<i>IV. Propriétés Biologiques des Dérivés de 4-alkyl-(aryl)-2-hydroxynaphtoquinones</i>	97
<i>V. Résultats et Discussions</i>	82
V. 1. <i>Schéma rétro-synthétique de la synthèse des 4-alkyl (aryl)-2-hydroxynaphtoquinones et ses dérivés</i>	82
V. 2. <i>Synthèse de 1, 2-Naphtoquinométhane acétonitriles</i>	84
▶ <i>Synthèse dans le mélange Eau-Ethanol</i>	84
▶ <i>L'effet de la base et du solvant sur la réaction</i>	87



V. 3.	<i>Synthèse de 2-hydroxy-4-méthylènenaphtalèn-1-ones</i>	88
	▶ <i>Synthèse dans le mélange Eau-Ethanol</i>	88
	▶ <i>L'effet de la base et de solvant sur la réaction</i>	90
	▶ <i>Synthèse sous irradiation Micro-ondes</i>	92
	▶ <i>Synthèse dans le liquide Ionique</i>	93
	▶ <i>Synthèse dans le PEG300</i>	94
	▶ <i>Mécanisme de la réaction</i>	96
	▶ <i>Synthèse de bis-(1, 2-Naphtoquinométhane acétonitriles)</i>	96
V. 4.	<i>Synthèse de 4-aminonaphtoquinone</i>	97
VI.	<i>Conclusion</i>	98
VII.	<i>Partie Expérimentale</i>	100
VIII.	<i>Références Bibliographiques</i>	125
	<b>Chapitre 4: Synthèse des dérivés de la Lawsone et de la 1,4-naphtoquinone</b>	129
I.	<i>Introduction</i>	130
II.	<i>Synthèse de dérivés de la Lawsone substituée en position 3</i>	131
III.	<i>Propriétés Biologiques des Dérivés de la Lawsone et ses analogues</i>	152
IV.	<i>Résultats et Discussions</i>	154
IV. 1.	<i>Réactions sur le noyau quinonique de la Lawsone</i>	154
	i. <i>Protection de la fonction hydroxyle de la Lawsone</i>	156
	ii. <i>Le formamide acétal et l'ortho-formiate en tant qu'agents formylants</i>	158
	iii. <i>Synthèse de dérivés de Lapachol</i>	159
IV. 2.	<i>Synthèse de dérivés de 2-amino-4H-benzo[<math>\gamma</math>]chromenes</i>	162
	1. <i>Schéma rétro-synthétique</i>	163
	2. <i>Synthèse de dérivés de 2-amino-4H-benzo[<math>\gamma</math>]chromenes</i>	163
	i. <i>Préparation d'alcènes <math>\alpha</math>-cyanocinnamitriles</i>	163
	ii. <i>Préparation de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[<math>\gamma</math>]chrom-</i>	

<i>ene-3-carbonitrile</i>	164
iii. <i>Préparation de dérivés de 2-amino-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle) en one-pot</i>	167
iv. <i>Mécanisme de la réaction</i>	170
IV. 3. <i>D'autre synthon pour synthétiser les dérivés de naphtoquinones</i>	172
i. <i>Synthèse de dérivés de 3-aryl (alkyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones</i>	174
ii. <i>Synthèse de 2-amino-1,4-naphtoquinone</i>	176
iii. <i>Synthèse de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-b]furan-5-ol</i>	176
V. <i>Conclusion</i>	179
VI. <i>Partie Expérimentale</i>	180
VII. <i>Références Bibliographiques</i>	202
<b>Chapitre 5 : Evaluation de l'Activité Biologique (Antibactériens et Antifongiques)</b>	210
I <i>Introduction</i>	211
II <i>Recherche de l'activité antimicrobienne</i>	212
II. 1. <i>Introduction</i>	212
a. <i>Souches utilisées</i>	212
b. <i>Activité antibactérienne</i>	213
c. <i>Techniques d'évaluation de l'activité antimicrobienne</i>	213
d. <i>Effet de la concentration du DMSO</i>	214
e. <i>Concentration de l'étude</i>	215
II. 2. <i>Evaluation de l'activité antibactérienne de la Lawsone</i>	216
a. <i>Charge du disque</i>	216
b. <i>Méthode de diffusions des disques</i>	217
c. <i>Etude de la Concentration minimale inhibitrice de la Lawsone</i>	218
II. 3. <i>Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de synthèses</i>	219
a. <i>Méthode de diffusions des disques</i>	219

<i>b. Etude de la Concentration minimale inhibitrice des dérivés de synthèses</i>	222
<i>II. 4. Evaluation de l'activité antifongique</i>	224
<i>II. 4. 1. Introduction</i>	224
<i>II. 4. 2. Evaluation de l'activité antifongique de la Lawsons</i>	225
<i>II. 4. 3. Evaluation de l'activité des dérivés de synthèse</i>	226
<i>II. 4. 4. Evaluation de l'activité antifongique vis-à-vis de la levure</i>	227
<i>II. 4. 5. Evaluation de l'activité antifongique vis-à-vis des moisissures</i>	227
<i>III. Conclusion</i>	229
<i>IV. Partie expérimentale</i>	230
<i>V. Références Bibliographiques</i>	233
<b>Conclusion Générale</b>	236
<b>ANNEXE</b>	239



*ABBREVIATIONS*

## ABREVIATIONS

---

### ABREVIATIONS

#### Unités :

eq : équivalent	h : heure	mg : milligramme
µg : microgramme	g : gramme	L : litre
mL : millilitre	min : minute	Hz : hertz
mol : mole	mmoles : millimoles	°C : degré Celsius
ppm : partie par million	mm : millimètre	cm : centimètre
UFC/mL : Unités Formant Colonies par millilitre	GHz : gigahertz	ev : électron-volt

#### Techniques :

PE : point d'ébullition	PF : point de fusion
t.a. : température ambiante	Rdt : rendement      R <sub>f</sub> : rapport frontal en CCM
ESI : ElectroSpray Ionisation	IR : infrarouge
M.O. (M.W.) : micro-ondes	UV-vis : Ultra Violet visible
MAOS : synthèse organique assistée par micro-onde	))) : ultrasons
CCM : chromatographie sur couche mince	
RMN <sup>1</sup> H : résonance magnétique nucléaire du proton	
RMN <sup>13</sup> C : résonance magnétique nucléaire du carbone 13	
HRMS (S.M.) : spectre de masse haute résolution	

#### Chimiques :

AcOEt : acétate d'éthyle	Ts : Tosyle	Ac <sub>2</sub> O : anhydride acétique
Me : méthyle	Et : éthyle	aq. : aqueux
Ph : phényle	<i>t</i> -Bu : tertibutyle	AcOH : Acide Acétique
BMIM : 1-butyl-3-méthylimidazolium	AlCl <sub>3</sub> : chlorure d'aluminium	
BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> : tétrafluoroborate	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> : hexa-fluorophosphate	
DMSO : diméthylsulfoxyde	AcCl : chlorure d'acétyle	
DMF : diméthylformamide	EtOH : éthanol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : dichlorométhane
APTS : acide <i>para</i> -toluènesulfonique		TMS : triméthylsilyle
HNQ : naphtoquinones	Na-K : sodium-potassium	L.I. : liquide ionique
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /KF : fluorure de potassium supporté sur alumine		NaCl : chlorure de sodium
Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : carbonate de lithium	Bi : bismuth	Δ : chauffage

## ABREVIATIONS

---

NH<sub>4</sub>Cl : chlorure d'ammonium      THF : tetrahydrofurane      AgNO<sub>3</sub> : nitrate d'argent  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de potassium      py. : pyridine      TsCl : chlorure de tosylo  
Zn : Zinc      Mg : Magnésium      Pd : Palladium  
TMSCl : chlorure de tetraméthylsilane      S.N. : substitution nucléophile  
PEG : polyéthylène glycol      CAN : nitrate de cérium et d'ammonium  
m-CPBA : acide métachloroperbenzoïque      MeOTf : méthyl de triflate  
DBU : 1,8-diaabicyclo[5,4,0]undè-7-ène      MVK : Methyl vinyl ketone  
DMF-DEA : N,N-diméthylformamide diéthylacétal      nps : nanoparticule  
DMF-DMA : N,N-diméthylformamide diméthylacétal      TEA : triéthylamine  
DME : Diméthoxyéthane  
AM1, PM3 : Méthode semi-ampérique et ab initio  
HOMO : *Highest Occupied Molecular Orbital*  
LUMO : *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

### **Divers :**

*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*      *E. coli* : *Escherichia coli*  
*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*      *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*  
*L. Inermis* : *Lawsonia Inermis*      CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
*Amph. B* : *Amphotéricine B*      *A. flavus* : *Aspergillus flavus*  
*A. niger* : *Aspergillus niger*      *F. oxysporum* : *Fusarium oxysporum*  
*R. stotinifer* : *Rhizopus stolinifer*  
CLSI : Clinical & Laboratory Standards Institute      *C. albicans* : *Candida albicans*  
*dc* : diamètre de la colonie contrôle      *dt* : diamètre de la colonie traitée  
Nu<sup>-</sup> : Nucléophile      E<sup>+</sup> : Électrophile      Polaris. : Polarisabilité  
ΔG : Energie libre de Gibbs      ev : électro-volts      vol. : volume moléculaire  
PTC : catalyseurs de transfert de phase      S. Solvant (S.S.) : Sans Solvant  
U.S.A. : United States of America      *Coll.* : collaborateurs  
ENSI-CAEN : Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen  
ISMRA-Caen : Institut des Sciences de la Matière et du Rayonnement Caen



*INTRODUCTION  
GENERALE*

« La science est d'un goût amer à ses débuts, mais à la fin elle est aussi douce que le miel »

*Nishapur (Iran) X<sup>ème</sup> siècle*

« C'est dans le Laboratoire que se trouve la pépinière réelle du vrai savant expérimentateur »

*M. Claude Bernard*

La concurrence internationale pousse tous les scientifiques à innover dans leur domaine de recherche, quelques soient les champs d'applications, comme la recherche aéronautique, l'usage généralisé des nanotechnologies, les sciences du vivant, les sciences sociales.

Bien sûr, la chimie n'est pas épargnée. C'est une science de transfert qui applique les méthodes rigoureuses de la physique aux problèmes de la biologie, qui assure les liens et les interactions entre la recherche fondamentale et ses applications industrielles.

Le positionnement de cette science au cœur et au commencement de beaucoup d'autres lui confère une importance majeure et décisive pour un grand nombre de grands groupes industriels et académiques : en chimie médicinale, en pétrochimie, en agrochimie, en sciences des matériaux, en cosmétologie, en pharmaco-chimie.... Toutes ces sciences nécessitent l'utilisation de molécules organiques, de matériaux, de catalyseurs de plus en plus complexes et élaborés.

La chimie et la biologie font aujourd'hui partie de notre environnement quotidien. Ces deux disciplines sont actuellement à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. Part ailleurs, La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre molécules et explique leurs propriétés.

La chimie organique concerne en premier lieu la chimie des espèces vivantes, des plus simples comme les levures ou les moisissures, aux plus complexes comme les hormones. C'est la chimie du carbone, élément qui sert de base à la construction des édifices moléculaires et qui constitue l'essence de la chimie organique. Qu'il s'agisse de combustible ou d'antalgique, d'antibiotique ou de vitamine (pénicilline G, vitamine B6, aspirine, muscarine etc ...), toutes ces molécules de la chimie organique, indispensables à la vie, nous fascinent.



## *Introduction Générale*

---

Quelles sont leurs structures? Comment ont-elles pu être fabriquées? Quels sont leurs rôles exacts dans la vie? Comment peut-on les reproduire? Comment peut-on les utiliser? Peut-on préparer des molécules agissant sur les systèmes biologiques dans le sens que l'on désire sans quelles ne présentent d'effets secondaires néfastes?

Aussi, la synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie médicinale et pharmaceutique. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer une molécule organique, la démarche implique toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique. Toutes concourent à l'élaboration d'un enchaînement carbone-carbone fonctionnalisé, avec toutes les géométries locales souhaitées par l'artiste.

La synthèse est toujours en pleine évolution comme elle l'était au lendemain de la seconde guerre mondiale, mais selon des axes qui ont été profondément modifiés : par exemple, l'emploi de nouveaux solvants et milieux réactionnels, de supports solides menant à la chimie combinatoire, le développement exponentiel des organométalliques, la catalyse homogène et la synthèse ou l'hémi-synthèse de nouveaux médicaments ont évolué de façon prédominante.

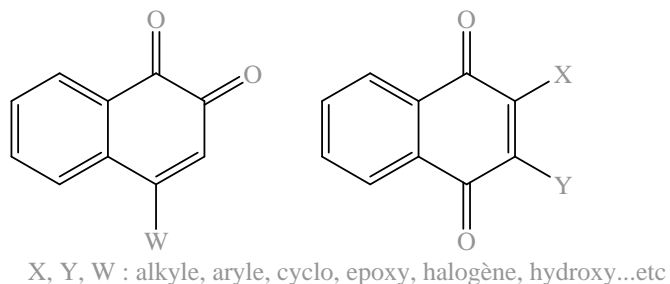
La synthèse totale de produits naturels demeure l'une des aventures les plus excitantes et les plus difficiles de la chimie organique. Elle nécessite de larges connaissances en chimie mais aussi de l'inspiration, de la patience et des idées innovantes.

### *Présentation du Sujet :*

Dans ce contexte, il s'avère nécessaire de développer de nouvelles méthodologies de synthèses organiques originales en permettant d'accélérer le temps de réaction, de diminuer le nombre d'étapes et d'obtenir des composés inédits impossibles à faire en synthèse organique classique.

Depuis quelques décennies, les substances naturelles sont la source de médicaments utilisés couramment en chimiothérapie bien que la plupart d'entre elles soient très toxiques. La question demeure de découvrir des substances pouvant conduire à des médicaments efficaces et moins désastreux par leurs effets secondaires sur les patients.

Partant de ce principe, le travail exposé dans cette thèse sera essentiellement consacré à la synthèse des dérivés de 1,2 et 1,4-naphtoquinones (figure 1) possédant des propriétés antibiotiques.



**Figure 1 :** Structure de 1,2 et 1,4-naphtoquinones

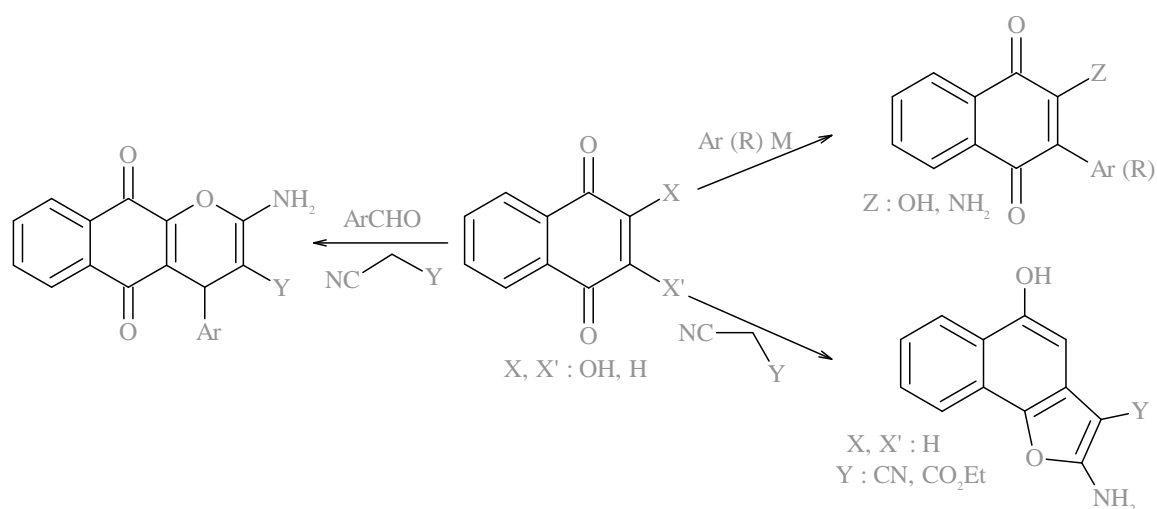
Dans le premier chapitre, nous parlerons des différents types de la *Lawsonia Inermis*, leurs utilisations et nous décrirons une méthode simple et efficace de l'extraction de l'espèce active "*Lawsonone*" incluse dans l'Henné qu'on plante dans les régions d'Adrar (ALGERIE). La structure de la *Lawsonone* est présente dans de nombreux composés naturels aux propriétés biologiques variées. Par ailleurs, cette structure est aussi intéressante comme intermédiaire de synthèse puisqu'elle donne accès notamment à des composés hétérocycliques variés.

Dans le deuxième chapitre, nous étudierons les 1,2-naphtoquinométhanes, des naphtoquinones-1,2 substituées en position 4 par des alkyles, des aryles, des cycles etc ..., très importantes en chimie organique. La synthèse de ces composés est une réaction domino originale.

De nombreuses méthodologies de synthèse ont été développées depuis leurs découvertes devant l'intérêt croissant pour ce type de molécules.

Ce chapitre montrera les différentes méthodes développées pour la synthèse de ces composés en fonction des substrats et les méthodes utilisés.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons quelques stratégies de condensation facile et simple sur le noyau quinonique de l'espèce active de la *Lawsonia-Inermis* "*Lawsonone*" et leur dérivé 1,4-naphtoquinone pour fabriquer les 2-amino-1,4-naphtoquinones, les dérivés du *Lapachol* (ou du *Phiticol*, du *Parvaquone* etc ...), 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile et 2-amino-5-hydroxynaphto[1,2-*b*]furan-3-carbonitrile (ou carboxylate etc ...). Elles sont responsables d'activités biologiques et thérapeutiques intéressantes et variées. La condensation sur ces deux composés du naphtoquinone est très archivée et très développée dans différentes conditions depuis ses découvertes et au vu de leurs intérêts biologiques croissants.



**Schéma 1 :** Synthèse de dérivés de la *Lawsone*

Enfin, dans le quatrième et dernier chapitre, nous étudierons quelques essais préliminaires antimicrobiens (antibiotiques et antifongiques) de la *Lawsone* et quelques dérivés de naphtoquinones sur les bactéries pathogènes et les souches sauvages de moisissures.

Dans toutes ces synthèses, nos conditions réactionnelles répondent à quelques critères de la chimie verte.

Finalement, nous concluons sur l'efficacité et la simplicité des méthodes développées et sur la diversité des structures de naphtoquinones obtenues et non connues. Et nous terminerons par une proposition de quelques perspectives liées à ce travail.

# *CHAPITRE I*

*Chimie Verte & Son Application en Syn-  
thèse Organique*

« La chimie verte peut et doit être considérée comme un catalyseur d'une chimie industrielle respectueuse de l'Homme et de son Environnement naturel »

## **I. Introduction à la Chimie Verte**

La tendance actuelle en chimie de façon générale, et plus particulièrement en chimie organique est à la « chimie propre » ou « chimie verte » visant à minimiser le plus possible les effets néfastes écologiques et toxicologiques ainsi que la maîtrise des coûts. Cette nouvelle chimie requiert l'utilisation de produits moins toxiques, la diminution des sous produits générés, l'économie d'atomes ou encore le recyclage des matières premières.

Beaucoup d'efforts sont menés en ce sens afin que la chimie moderne réponde au mieux à ces critères. La littérature actuelle fait état de nombreux progrès en la matière<sup>1</sup>, à tel point que de nouveaux journaux entièrement consacrés à la chimie verte ont vu le jour.

Avec la récente prise de conscience de l'étendue et des effets de la pollution, une nouvelle approche de la chimie a été développée : la «chimie verte».

Le concept de «Chimie Verte» a été développé aux États-Unis au début des années 1990<sup>2</sup> dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques, par les deux chimistes Paul Anastas et John C. Warner. Donc la chimie verte prévoit l'utilisation de principes pour réduire ou éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par de nouveaux procédés chimiques et des voies de synthèses «propres», c'est-à-dire respectueuses de l'environnement. A cet effet, le Dr. Terry Collins, Professeur de Chimie à l'université de Carnegie Mellon (U.S.A.), avait l'habitude de dire: "La chimie doit jouer un rôle important pour maintenir une civilisation durable sur terre".

---

<sup>1</sup> *J. Mol. Cat. A* **2007**, 270, 1-43.

<sup>2</sup> *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.

En 1991<sup>2</sup>, l'agence américaine pour la protection de l'environnement «U.S. Environmental Protection Agency» lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante :

**«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 dangereuses»**

Cette définition a été développée en douze principes par les chimistes américains Anastas et Warner en 1998<sup>2</sup>, qui ont contribué à faire naître et à populariser ce concept :

*Les 12 principes de la chimie verte :*

1. Prévention : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.
2. Économie d'atomes : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
3. Synthèses chimiques moins nocives : lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
4. Conception de produits chimiques plus sécuritaires : les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
5. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires : lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives.
6. Amélioration du rendement énergétique : les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pressions ambiantes.
7. Utilisation de matières premières renouvelables : lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non-renouvelables.
8. Réduction de la quantité de produits dérivés : lorsque cela est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.
9. Catalyse : les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.

10. Conception de substances non-persistantes : les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, ceci dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.

11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution : des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y est apparition de substances dangereuses.

12. Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents : les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique doivent être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Donc, dans ce volet, nous présenterons quelques unes de ces conditions dites vertes qui ont été le fil conducteur pour la majorité de nos synthèses.

## **II. Réaction sans Solvant**

Les solvants peuvent être classés en fonction du type de liaisons chimiques qu'ils mettent en jeu :

- ❖ Les liquides moléculaires dans lesquels interviennent seulement des liaisons covalentes.
- ❖ Les liquides ioniques où prédominent les interactions ioniques.
- ❖ Les liquides atomiques tels que le mercure ou les alliages d'alcalins liquides, siège de liaisons métalliques (amalgame Na-K liquide à température ambiante).

### **II. 4. Définition d'un Solvant**

Avant d'aborder la problématique des réactions sans solvant, il est intéressant de se demander quel est le rôle des solvants en synthèse avec la définition de ce dernier ?

Un **solvant** est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer et d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans lui-même se modifier. Généralement, les solvants ont une température de fusion faible et s'évaporent aisément.

Le terme **solvant organique** se réfère, particulièrement, aux solvants qui sont des composés organiques qui contiennent au moins un atome de carbone.

Quelques raisons peuvent être invoquées pour expliquer leur utilisation :

➤ Dans une réaction, pour que les réactifs réagissent entre eux, il faut qu'ils puissent se mouvoir avec suffisamment de liberté pour pouvoir adopter, à un moment donné, une conformation propice à la réaction. Pour cela, les solvants permettent de dissoudre les réactifs

dans une même phase pour qu'ils puissent se concentrer. C'est un rôle primordial des solvants. Ils ne réagissent pas chimiquement avec le composé dissout : ils sont inertes.

➤ Parfois, la réaction entre deux réactifs peut être très exothermique et peut présenter un risque de réaction violente (explosion). L'ajout de solvant permet une meilleure diffusion de la chaleur réactionnelle et donc de mieux contrôler la température de la réaction ; à cela s'ajoute aussi le fait d'éviter la dégradation des réactifs et la formation éventuelle de produits secondaires.

➤ Dans un autre cas, un solvant peut augmenter la réactivité des réactifs. Citons le cas, par exemple, des substitutions nucléophiles SN qui sont soutenues par des solvants polaires favorisant la rupture d'une liaison carbone-nucléofuge pour que la réaction ait lieu.

➤ Les solvants peuvent aussi être utilisés pour extraire, purifier et récupérer les composés solubles dans un mélange, l'exemple le plus commun étant l'infusion de thé dans de l'eau chaude.

Toutefois les effets délétères de ces substances sur la santé humaine et sur l'environnement du fait de leur toxicité, de leur volatilité et de leur inflammabilité sans oublier bien sûr leur coût élevé ont été à l'origine d'une pression croissante pour réduire au minimum leur utilisation. De plus en plus de protocoles sans solvant sont donc mis au point.

## **II. 5. Techniques de réaction sans solvants**

Les techniques de réaction sans solvant sont particulièrement adaptées aux conditions de la chimie verte. Beaucoup de travaux ont été relatés dans la littérature<sup>3</sup>.

L'intérêt d'opérer sans solvant est connu chez les chimistes depuis longtemps. Il concerne la réactivité et parfois la sélectivité des réactions.

L'utilisation des réactions sans solvant souvent à l'état solide présente beaucoup d'avantages :

- Pollution réduite,
- Coût réduit,
- Temps de réaction réduit (car meilleure réactivité),
- Possibilité de travailler à haute température (en effet, en présence de solvant, limitation par la température d'ébullition de celui-ci),
- Manipulation plus facile.

---

<sup>3</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 945 ; b) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 386 ; c) *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1179 ; d) *C.R. Chimie* **2004**, 7, 103-112.



De plus, quand les réactions sont couplées à l'irradiation par les micro-ondes, il en résulte des procédés efficaces et propres, avec de notables améliorations par rapport aux méthodes classiques<sup>4</sup>.

## **II. 6. Réactions sur supports solides minéraux**

### **i. Présentation des réactions sur support solide**

Nous avons assisté ces dernières années, à un grand développement d'une chimie en milieu hétérogène qui apporte un certain renouveau, par l'utilisation de catalyseurs acides (silice, argiles...) ou de catalyseurs basiques (alumine, fluorure de potassium supporté sur alumine  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ ...), et qui trouve des applications multiples dans la chimie organique. Ces réactions sont mises en œuvre dans diverses conditions, notamment en milieu sec (sans solvant)<sup>5</sup>.

Ces catalyseurs solides présentent l'avantage d'être faciles à utiliser en toute sécurité et d'être recyclables.

Il existe en chimie fine de nombreuses réactions nécessitant la mise en œuvre de catalyseurs basiques. A titre d'exemples, on peut notamment citer les réactions de saponification, de trans-estérification, d'époxydation, d'aldolisation et cétolisation, les réactions de Michael ou encore les condensations de Knoevenagel.

Dans ces réactions, les catalyseurs basiques les plus couramment employés sont typiquement des bases liquides fortes telles que, par exemple, les solutions d'hydroxydes, d'hydrures ou d'alcoxydes métalliques, utilisées dans le cadre d'une catalyse homogène. Or, leur utilisation à l'échelle industrielle conduit à une production non négligeable d'affluents salins qui, du fait de leurs conséquences sur l'environnement, nécessitent des traitements ultérieurs qui se traduisent notamment en terme de coûts élevés d'exploitation.

Afin d'éviter ce problème, de nombreux efforts ont été déployés durant ces dernières années pour tenter de remplacer les catalyseurs liquides basiques usuels par des catalyseurs solides qui présentent l'avantage de ne pas mener à la formation de sels décrits précédemment.

Les premiers types de catalyseurs basiques solides proposés consistent en un support solide imprégné par une base liquide. A titre d'exemples, nous citons les zéolites microporeuses imprégnées par des solutions alcalines, ou encore les supports de type alumine imprégnés par des solutions de fluorure de potassium.

---

<sup>4</sup> *Thèse de Doctorat*, Université de la Rochelle, **1999**.

<sup>5</sup> a) *J. Chem.* **1992**, *16*, 233. & références citées ; b) *Tetrahedron Lett.* **1977**, 183.

L'utilisation de ces catalyseurs solides permet non seulement d'éviter la formation de sels décrits précédemment, mais elle présente également les avantages suivants :

- En cours de réaction, la corrosion du réacteur due à la présence d'un composé basique diminue du fait de la localisation de la basicité sur le solide, ce qui améliore les conditions de sécurité.
- En fin de réaction, la séparation des produits et du catalyseur s'effectue de façon aisée, ce qui se traduit notamment par des coûts d'exploitation réduits.

Ce type de réaction a été initialement décrit en présence de solvant par Mazur *et al.*<sup>6</sup> Il a été montré par la suite qu'il était possible de faire réagir des réactifs supportés en l'absence de solvant organique, et de conduire ainsi à des réactions dites « sèches ».

Les réactions sèches présentent de nombreux avantages par rapport aux réactions classiques avec solvant<sup>7</sup> :

- *Une moindre dilution des réactifs*, la concentration des espèces réactives est augmentée, ce qui conduit à l'augmentation de la cinétique de la réaction.
- *Une sécurité accrue et une diminution des risques de pollution.*
- *Une simplification des modes opératoires* : les étapes de lavage et d'extraction sont plus rapides (simples filtrations) ce qui permet d'avoir de meilleurs rendements.

#### *ii. Fluorure de potassium supporté sur alumine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KF*

Le fluorure de potassium est caractérisé par deux propriétés essentielles à savoir<sup>8</sup> :

- Activation de surface*
- Grande basicité*

En ce qui concerne l'activation de surface, il s'agit de l'adsorption de réactifs à la surface du solide, qui a pour effet de diminuer l'énergie de transition de la réaction. Elle est liée à la probabilité de rencontre accrue des réactifs adsorbés à la surface des solides inorganiques par comparaison avec les réactions en phase homogène.

Quant à la basicité, cette espèce constitue une entité extrêmement basique. La basicité de KF est remarquablement exaltée par l'alumine. L'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KF permet ainsi l'arrachement d'atomes d'hydrogène sur des molécules très peu acides jusqu'à des pKa de l'ordre de 30 uni-

---

<sup>6</sup> *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3861.

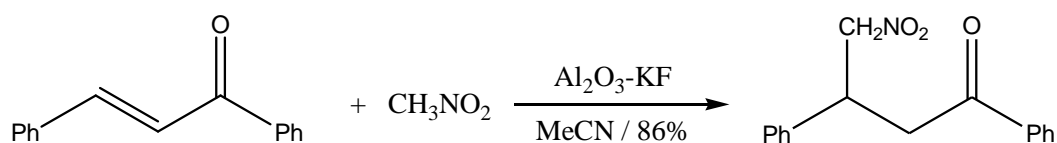
<sup>7</sup> a) *Tetrahedron* **1984**, 40, 2945 ; b) *Tetrahedron* **1983**, 39, 2669 ; c) *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1138.

<sup>8</sup> a) *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, P. Laszlo Ed. Academic Press, **1978**, Chap. 17, 317-341

tés.<sup>9</sup> L'alumine joue en fait un rôle synergique en augmentant la basicité du fluorure de potassium.

La structure de l' $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$  semble être très complexe et les raisons de sa grande basicité ne sont pas encore totalement élucidées. Néanmoins, il semblerait que l'ion fluorure interagisse avec les hydroxyles en surface de l'alumine, en accroissant la basicité des aluminates.<sup>10</sup>

En final,  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$  apparaît comme un remarquable réactif supporté qui agit comme un solide hyper-basique. Les applications de l' $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$  sont extrêmement générales et variables. Comme exemple, nous pouvons citer les réactions de Michael d'additions de carbanions sur des doubles liaisons activées ou des composés carbonylés<sup>11</sup> (schéma 1) :



**Schéma 1 :** Réactions de Michael avec utilisation de l' $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$

Dans le cas de mélanges hétérogènes solide-liquide, deux possibilités peuvent se présenter :

- Le solide est solubilisé par le liquide, donc les réactifs rentrent en contact dans la même phase et une réaction peut avoir lieu.
- Le liquide est adsorbé sur la surface du solide et en même temps des réactions se déroulent à l'interface solide-liquide.

Dans le cas de mélange solide-solide, les réactions peuvent avoir lieu par :

- Mécano-chimie : les deux réactifs solides peuvent réagir entre eux par broyage mécanique à l'aide d'un mortier.
- Fusionnement : par chauffage, les deux réactifs peuvent fusionner entre eux et donc entrer en contact.

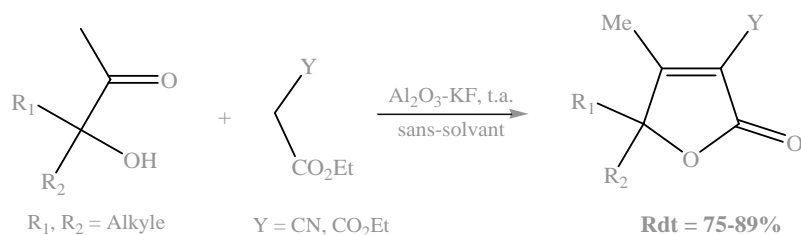
D'autre part, au niveau de notre laboratoire et en collaboration avec l'équipe de Mr D. Villemin, N. Cheikh<sup>12</sup> a synthétisé une synthèse en une seule étape de différentes  $\gamma$ -lactones- $\alpha,\beta$ -insaturées à partir de différentes  $\alpha$ -hydroxycétones avec de différentes méthylènes acides selon des conditions douces respectueuses de l'environnement. Nous citerons parmi ces conditions utilisées, les conditions sans solvant de cette réaction (schéma 3).

<sup>9</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1059 ; b) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 870.

<sup>10</sup> a) *Thèse*, Université de Caen, **1995** ; b) *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 121.

<sup>11</sup> *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7300.

<sup>12</sup> *Thèse de Doctorat, Tlemcen.* **2008**.



**Schéma 3** : Exemple de synthèse des  $\gamma$ -lactones- $\alpha,\beta$ -insaturées en absence du solvant

### III. Réactions Domino

« Aujourd'hui, la question n'est plus seulement de savoir ce que l'on peut synthétiser mais comment le faire » d'après Tietze<sup>13</sup>. En effet, les plus grands problèmes en chimie se trouvent être le stockage, le recyclage ou la destruction des déchets, toxiques, la recherche de procédures « propres » pour l'environnement, la préservation des ressources, et une augmentation de l'efficacité des transformations. La solution à ces problèmes serait non seulement favorable pour l'environnement, mais réduirait également les coûts de production.

Or, la voie habituelle de synthèse d'une molécule est de former une liaison par étape. Il serait beaucoup plus efficace de pouvoir former plusieurs liaisons en une séquence, et ce, sans avoir à isoler les intermédiaires, changer les conditions réactionnelles ou ajouter des réactifs. Cela permettrait une économie non négligeable de réactifs, de solvants, de temps, d'énergie et réduirait les déchets et donc les coûts. Ces réactions, sont appelées réactions « domino » ou « cascade », en association au jeu où chaque pièce mise debout derrière sa voisine va permettre, une fois la première tombée, de faire tomber les suivantes.

Le nombre de publications sur le sujet, ainsi que la variété d'exemples, ont été très largement exposés ces dernières années. Il est devenu nécessaire de bien définir ce qu'est une réaction domino et de donner ces critères (critères de Tietze<sup>13</sup>).

Toujours selon Tietze, une réaction domino est une réaction faisant intervenir la formation de deux liaisons ou plus (habituellement des liaisons C-C) qui apparaissent dans le même milieu réactionnel sans ajout de réactifs ou de catalyseur, et chaque réaction suivante résulte de la formation d'une fonctionnalité de l'étape précédente.

Tietze<sup>13</sup> a énoncé des critères qui selon lui font une bonne réaction domino :

- ❖ La réaction doit être modulable, couvrant un large domaine d'applications.
- ❖ Simple à mettre en œuvre.
- ❖ Donner de bons rendements.

---

<sup>13</sup> Chem. Rev. **1996**, 96, 115-136.

- ❖ Ne générer que des sous-produits non toxiques.
- ❖ N'utiliser que des produits de départ et des réactifs facilement accessibles.

La réaction se doit donc, d'être facile, efficace et non polluante.

L'utilité d'une réaction domino est « mesurable » selon trois critères :

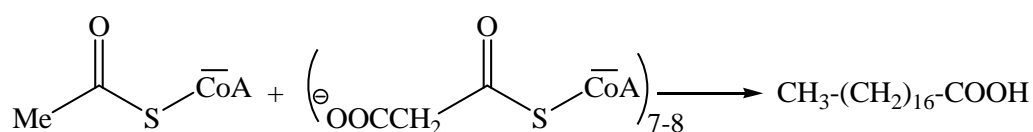
- ❖ Le nombre de liaisons formées lors de la réaction.
- ❖ L'augmentation de la complexité structurale.
- ❖ La simplicité de mise en œuvre.

Cet ensemble de critères, même si la plupart des réactions domino ne les respectent pas dans sa totalité, se doit d'être un but pour les chimistes de synthèse afin de conduire à une chimie plus propre, plus efficace et plus économique.

Par la suite, nous exposerons quelques exemples sur les réactions domino, décrites dans la littérature.

### *Quelques exemples de réactions domino*

Les premières réactions domino sont celles que l'on trouve dans les organismes vivants. Dans la nature, les réactions domino sont communes et très performantes. Mais, elles ne peuvent être comparées à une réaction dans un laboratoire du fait de très nombreuses enzymes mises en jeu, permettant la catalyse de différentes étapes, le tout avec un contrôle total de la stéréochimie des centres formés. L'une des réactions domino naturelles la plus connue est la biosynthèse des acides gras<sup>14</sup> à partir d'acétate (schéma 5). Durant cette réaction, 7 à 8 équivalents du malony-SCoA ont été condensés sur 1 équivalent d'acétate-SCoA dont lequel quinze liaisons C-C ont été formées.



**Schéma 5** : Biosynthèse des acides gras (réaction domino)

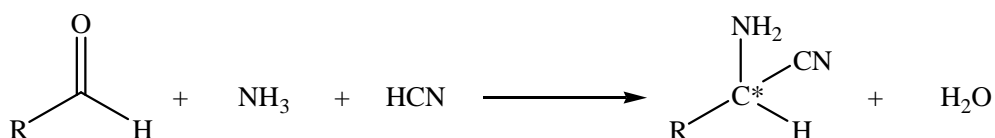
Aujourd'hui beaucoup de biosynthèses sont connues, et les chimistes essaient de reproduire ces réactions domino en laboratoire.

La première réaction réalisée en laboratoire et pouvant être considérée comme une réaction domino est la réaction de Strecker, réalisée en **1850**. Elle consiste à faire réagir un aldé-

---

<sup>14</sup> *Pure Appl. Chem.* **1967**, 14, 137.

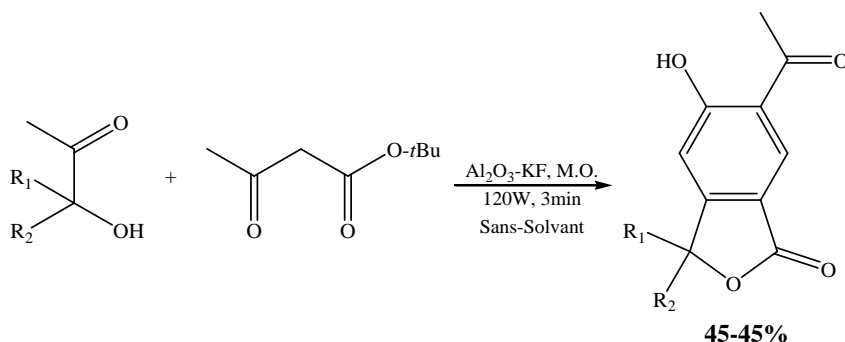
hyde avec de l'ammoniaque et du cyanure d'hydrogène pour conduire à la formation d'une amine primaire chirale sous forme racémique<sup>15</sup> (schéma 6).



**Schéma 6** : Réaction de Strecker

Les réactions domino ont ainsi trouvé une place croissante dans la synthèse organique. De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées. Tietze<sup>13</sup> a alors proposé une classification des réactions domino. Ainsi, une réaction domino peut être décrite en fonction des différents mécanismes réactionnels impliqués dans la réaction, que ce soit cationique, anionique, radicalaire, péricyclique, photochimique ou induite par un métal de transition.

Par exemple, au niveau de notre laboratoire nous avons étudié des réactions domino sans solvant sous chauffages classiques et sous irradiation micro-ondes. Nous citerons à titre d'exemple la synthèse d'isobenzofuranones<sup>16</sup> par irradiation sous micro-ondes de deux équivalents de l'acétoacétate de *t*-butyle avec un équivalent d' $\alpha$ -hydroxycétone pendant 3 minutes, les rendements obtenus sont moyens de l'ordre de 45-55% (schéma 8).



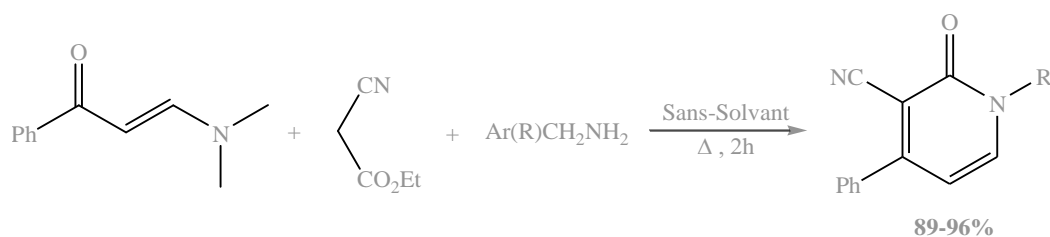
**Schéma 8** : Synthèse des différentes isobenzofuranones

Une autre réaction domino a été étudiée dans notre laboratoire pour synthétiser les 2-pyridones<sup>17</sup>, en condensant en 'one pot', sans solvant, les amines primaires et le cyanoacétate d'éthyle sur les énaminones (schéma 9) avec de très bons rendements.

<sup>15</sup> *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

<sup>16</sup> *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (31), 5519-5521.

<sup>17</sup> *Mémoire de Magister, Tlemcen.* **2009**.



**Schéma 9** : Synthèse de 2-Pyridones

## IV. Liquides Ioniques

### IV. 1. Définition

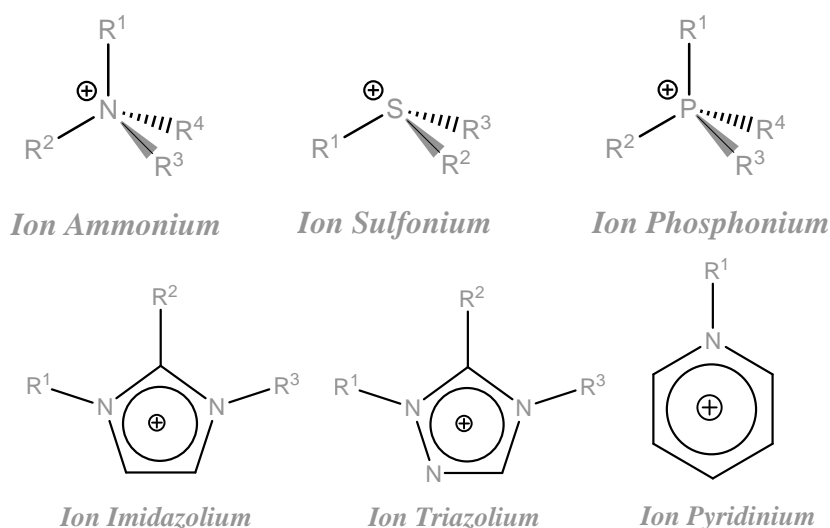
Les liquides ioniques (LI) sont des sels liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C (arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau) mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante. Les LI sont constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique et les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses (>10<sup>6</sup>) et en constante évolution.<sup>18</sup>

Les cations rencontrés sont généralement volumineux et dissymétriques. Les plus classiques sont des ammoniums ou phosphoniums quaternaires, tels que les *tétra*-alkylammoniums ou *tétra*-alkylphosphoniums mais de nombreux LI sont à base de systèmes hétéro-aromatiques comme les alkylpyridiniums, les triazoliums ou encore des alkylpyrrolidiniums. Les plus étudiés sont les sels d'imidazolium diversement substitués sur les atomes d'azote et de carbone (figure 3).

De plus, toute une série de cations fonctionnalisés a été récemment développée, notamment des cations portant des groupements amines, alcools ou éthers, acides carboxyliques ou esters, thiols, vinyl et allyl, alcynes ou encore nitriles.<sup>19</sup> Des cations chiraux ont également été synthétisés.

<sup>18</sup> *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim 2003.

<sup>19</sup> a) *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1627-1636; b) *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3671-3677; c) *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3447-3452; d) *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4014-4020; e) *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3026-3027; f) *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 10407-10409; g) *J. Organomet. Chem.* **2003**, 673, 5-12; h) *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 665-675; i) *J. Inorg. Chem.* **2006**, 45, 1585-1590; j) *Dalton Trans.* **2003**, 4275-4281; j) *Organometallics* **2004**, 23, 1622-1628; k) *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 2197-2205; l) *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15876-15882; m) *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591-593; n) *Tetrahedron Asym.* **2003**, 14, 3081-3093; p) *Tetrahedron Asym.* **2005**, 16, 3921-3945.



**Figure 3 :** Exemples de cations de Liquides Ioniques

Les anions mis en œuvre sont des anions inorganiques ou organiques (tableau 2). Les anions *tétra*-fluoroborate ( $\text{BF}_4^-$ ) et *hexa*-fluorophosphate ( $\text{PF}_6^-$ ) très utilisés en chimie organique ou organométallique pour conférer une solubilité recherchée aux espèces ioniques sont à la base de très nombreux sels liquides. Récemment d'autres anions à propriétés spécifiques ont été développés tels que des anions chiraux<sup>20</sup> ou des anions fonctionnalisés par des nitriles, des hydroxyborates ou des bases de Lewis.

**Tableau 2 :** Anions Inorganiques et Organiques de Liquides Ioniques

<i>Anions Inorganiques</i>	<i>Anions Organiques</i>
F <sup>-</sup> , Cl <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> , I <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CH <sub>3</sub> SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (=OTs)
BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> , PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> , SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup> , AsF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ,	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (=OTs)
Al <sub>x</sub> Cl <sub>(3x+1)</sub> <sup>-</sup> , Al <sub>x</sub> Et <sub>x</sub> Cl <sub>(2x+1)</sub> <sup>-</sup>	N(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup> (=OTs)
CuCl <sub>2</sub> <sup>-</sup> , AuCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> , ZnCl <sub>3</sub> <sup>-</sup> , SnCl <sub>3</sub> <sup>-</sup>	BR <sub>4</sub> <sup>-</sup> , R <sub>3</sub> BOH <sup>-</sup>

#### IV. 2. Synthèses

Comme de nombreuses associations de cations et d'anions sont possibles, nous avons restreint cette partie à la préparation de LI dérivés d'imidazolium.

La synthèse de ces LI s'effectue en deux étapes :

<sup>20</sup> a) *Chem. Comm.* **2006**, 3081-3083; b) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398-2399; c) *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 4742-4749; d) *Chem. Comm.* **2006**, 1905-1917.



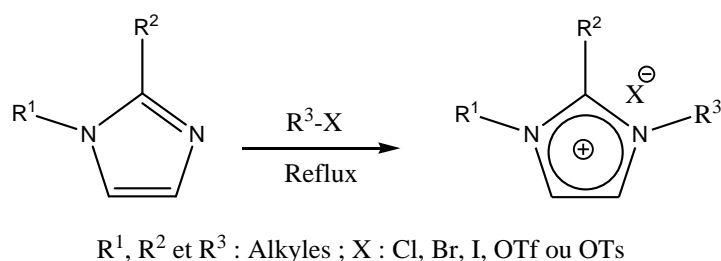
- ✓ La quaternisation du noyau imidazole
- ✓ L'échange d'anion

➤ **Réaction de quaternisation du noyau imidazole**

La préparation du cation peut être effectuée soit par protonation en milieu acide, soit par quaternisation d'une amine par un halogénure d'alcane (schéma 12).

La protonation des imidazoles par un acide conduit directement aux sels d'imidazolium désirés. Cette technique ne permet pas la préparation de sels d'imidazolium alkylés en position 3.<sup>19a,21</sup>

La substitution nucléophile d'halogénures d'alcane par les imidazoles mène à de bons rendements aux halogénures d'imidazolium correspondants.<sup>19a,21</sup> Cette méthode a l'avantage d'utiliser des réactifs commerciaux à bon marché mais nécessite souvent la distillation des réactifs et des temps de réaction importants (plusieurs jours avec les chloroalcanes) même s'ils peuvent être réduits par utilisation des micro-ondes<sup>22</sup>, des ultrasons<sup>23</sup> ou en opérant sous pression.



**Schéma 12 :** Réaction de quaternisation du noyau imidazole

➤ **Réaction d'échange de l'anion**

La réaction d'échange de l'anion peut se diviser en deux catégories : traitement direct du sel d'imidazolium par un acide de Lewis ou réaction d'échange par métathèse d'anions (schéma 13).

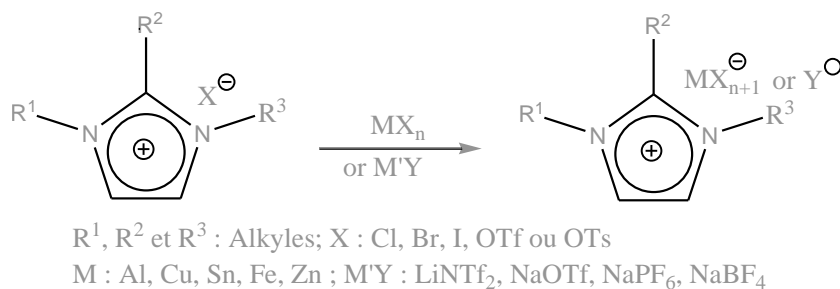
Le traitement d'un halogénure d'imidazolium avec un acide de Lewis  $MX_n$  conduit à la formation d'un contre-ion métallique.<sup>19a,21,22,24</sup> Cette réaction est relativement exothermique et doit être réalisée en conditions anhydres. Il est possible de réaliser l'échange de l'anion des sels d'imidazolium avec un autre sel inorganique.<sup>19a,22</sup>

<sup>21</sup> *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083.

<sup>22</sup> a) *Green Chem.* **2003**, 5, 181-186 ; b) *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5381-5383

<sup>23</sup> *Green Chem.* **2002**, 4, 357-360.

<sup>24</sup> *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 435-440.



**Schéma 13 :** Réaction d'échange de l'anion

Les LI obtenus par ces voies de synthèse sont généralement des liquides incolores bien que les sels d'imidazolium à base de PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ou BF<sub>4</sub><sup>-</sup> puissent présenter une légère coloration jaune. Il est indispensable de caractériser la pureté de ces composés et il est parfois nécessaire de les purifier avant usage.

#### IV. 3. Propriétés physico-chimiques et paramètres de solvant des L.I.

Les LI se sont récemment ajoutés à la gamme des composés potentiellement utilisables en tant que solvants de réaction et présentent un grand intérêt du fait de leurs propriétés physico-chimiques particulières.

En effet, les LI présentent des avantages évidents d'un point de vue d'ingénierie de procédés, en raison d'une grande plage de stabilité thermique et chimique, d'une conductivité élevée de la chaleur et d'une faible tension de vapeur. Ce sont des solvants capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou inorganiques.

❖ Les LI, caractérisés par des températures de fusion relativement basses et des températures de décomposition élevées (350-400°C), possèdent un très large domaine de température dans lequel ils sont à l'état liquide (de l'ordre de 200-300°C) et un domaine de stabilité thermique très grand. La température de fusion des LI dépend de la nature du cation mais surtout de celle de l'anion.<sup>25</sup> Plus l'anion est volumineux, plus le point de fusion du LI est bas. De même, les cations encombrés et portant des substituants dissymétriques conduisent à des LI à plus bas point de fusion.<sup>26</sup>

❖ La toxicité des LI est pour l'instant mal connue bien que certaines études ont été entreprises afin d'en évaluer les propriétés toxicologiques.<sup>27</sup> Il apparaît notamment que les sels d'imidazolium sont d'autant plus (éco-)toxiques que la chaîne alkyle est longue.<sup>18</sup>

<sup>25</sup> a) *Nature* **2006**, 439, 831-834 ; b) *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 4844-4853.

<sup>26</sup> *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 2101-2116.

<sup>27</sup> a) *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2183-2206 ; b) *Ecotoxicol. Environ. Safety* **2007**, 67, 430-438 ; c) *Green Chem.* **2006**, 8, 621-629 ; d) *Green Chem.* **2005**, 7, 362-372 ; e) *Ecotoxicol. Environ. Safety* **2005**, 60, 350.

Ainsi les LI à base de l'anion  $\text{PF}_6^-$  n'ont pu être utilisés dans les batteries d'ordinateurs portables. Il a par contre été montré que les LI étaient ininflammables.<sup>28</sup>

❖ En règle générale, les solvants organiques sont d'autant plus miscibles avec les LI qui sont polaires.<sup>18</sup> Les LI sont donc miscibles avec les alcools à courtes chaînes et les cétones, le dichlorométhane, l'acétonitrile et le tétrahydrofurane. Les LI peuvent être non-miscibles avec les alcanes, le dioxane, le toluène et l'éther qui seront utilisés pour favoriser les systèmes biphasiques en catalyse.<sup>22,29</sup>

❖ L'utilisation des LI en tant que solvants de réaction permet également une récupération aisée des produits de réaction. En effet, les produits organiques présentent généralement des solubilités limitées dans les LI ce qui peut permettre leur extraction efficace en fin de réaction. Deux cas sont envisageables :<sup>18</sup>

▪ Si la solubilité du produit dans les LI est nulle ou faible, le produit sera séparé au cours de la réaction par formation d'un système bi-phasique. La décantation est alors une solution possible pour la récupération du ou des produits de réaction.

▪ Si le ou les produits de réaction présentent une miscibilité partielle ou totale avec les LI, la distillation, bien que coûteuse en énergie, est une méthode efficace de récupération des produits en fin de réaction. Malheureusement cette technique n'est adaptée qu'aux composés volatils.

En récapitulant, L'utilisation des LI comme solvants de réaction est en plein essor ces dernières années. L'intérêt pour ces nouveaux milieux s'explique par la nécessité de trouver des procédés plus respectueux de l'environnement, les LI étant non-inflammables et très peu volatils. Cependant, les effets particuliers de solvation des LI induisent des différences de réactivités et de sélectivités des systèmes catalytiques mais restent mal vagues et peu pris en compte. Les LI sont des solvants denses, relativement visqueux et de bons conducteurs.

#### *IV. 4. Quelques exemples de réactions dans les Liquides Ioniques*

Ces dernières années, beaucoup de réactions ont été décrites dans la littérature qui utilise ce nouveau milieu réactionnel, nous citerons à titre d'exemple la réaction de condensation de Knoevenagel, qui repose sur la condensation d'aldéhydes aromatiques sur les méthylènes acides. En 2011, H. R. Shaterian et ses collaborateurs<sup>30</sup> ont étudiés cette réaction dans le Li-

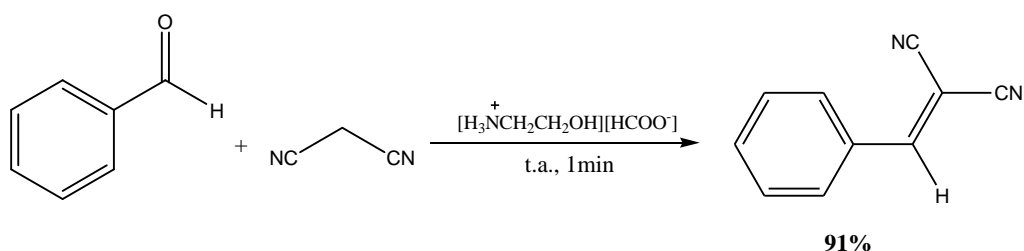
---

<sup>28</sup> *Chem. Comm.* **2006**, 2554-2556.

<sup>29</sup> *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168-1178.

<sup>30</sup> *J. Mol. Liquids* **2011**, 158, 145-150.

quide Ionique A (formate de 2-hydroxyéthylammonium) à température ambiante (tableau 3 et schéma 14).



**Schéma 14 :** Synthèse de Knoevenagel dans le Liquide Ionique « A »

**Tableau 3 :** Réaction de condensation de Knoevenagel dans trois solvants différents

Entré	Catalyseur	Conditions	Temps (min)	Rdt (%)
1	MgO	H <sub>2</sub> O-EtOH, t.a	7	94
2	Calcium Poreux	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -M.O.	2	87
3	L.I. « A »	S.S.-t.a.	<1	91

D'autre part, en 2006, D. Villemin et ses coll.<sup>31</sup> ont employé les Liquides Ioniques dans la synthèse de  $\gamma$ -lactones  $\alpha,\beta$ -insaturées en utilisant une réaction domino en one-pot et en milieu basique d'esters possédant un méthylène acide avec différentes  $\alpha$ -hydroxycétones (schéma 3, tableau 4).

**Tableau 4 :** Résultats obtenus des différents  $\gamma$ -lactones  $\alpha,\beta$ -insaturées dans deux milieux différents

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base / Solvant	Rdt (%)
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	a) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / L. I.	84 <sup>a</sup> 89 <sup>b</sup>
2		Et	b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF / S. S.	88 <sup>a</sup> 80 <sup>b</sup>
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		95 <sup>a</sup> 86 <sup>b</sup>

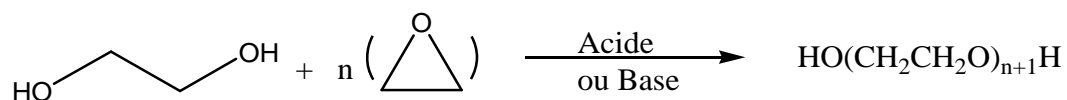
## V. Synthèse dans le PEG

### V. 4 Définition

Le polyéthylène glycol (PEG) est un polyéther linéaire de formule brute (C<sub>2n+2</sub>H<sub>4n+6</sub>O<sub>n+2</sub>), fabriqués par polymérisation de l'oxyde d'éthylène avec de l'eau, de l'éthy-

<sup>31</sup> *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 558-559.

lène glycol, ou d'oligomères d'éthylène glycol (schéma 15), la réaction est catalysée par des catalyseurs acides ou basiques.



**Schéma 15** : Synthèse de Polyéthylène glycol (PEG)

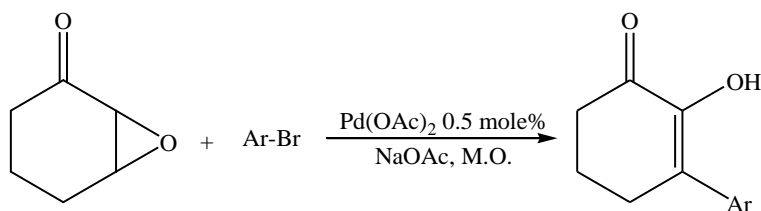
Or, Un **polyéther** est un polymère dont le squelette macromoléculaire contient des motifs de répétition contenant la fonction chimique de l'éther. Les chaînes macromoléculaires des polyéthers ont généralement comme groupes terminaux des fonctions hydroxyles (-OH).

La longueur de la chaîne de polymère dépend du rapport des réactifs. Le PEG est un liquide visqueux incolore lorsqu'il a une masse moléculaire inférieure à  $600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  mais un solide cireux lorsque sa masse moléculaire est supérieur à  $800 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , à température ambiante.

### V. 5 Solubilité et leurs usages

Le PEG est soluble dans l'eau, le toluène, le dichlorométhane, l'alcool et l'acétone ne sont pas solubles dans les hydrocarbures aliphatiques comme l'hexane, le cyclohexane ou le diéthyléther.

La faible solubilité des réactifs organiques et de leurs intermédiaires dans l'eau est le principal obstacle au développement de la chimie en milieu aqueux. Donc, le PEG dans l'eau peut être considéré comme un co-solvant qui baisse la polarité de la solution pour permettre une meilleure solubilité des produits organiques. Comme le montre par exemple, la réaction de Heck d'arylation-réarrangement de 2,3-époxy-cyclohexanone<sup>32</sup> sous irradiation sous Micro-ondes dans 50% aq.-PEG200 et en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  pour former le 3-aryle-1,2-cyclohexandiones (tableau 4) et (schéma 16).



**Schéma 16** : Arylation-Réarrangement de 2,3-époxy-cyclohexanone dans 50% aq.-PEG200

---

<sup>32</sup> *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (12), 4720-4725.

**Tableau 4 :** Réaction de Heck (Arylation-Réarrangement de 2,3-époxy-cyclohexanone dans 50% aq.-PEG200)

Solvant	Rdt (%)
H <sub>2</sub> O	08
PEG200	17
50% aq.-PEG200	80

De plus, le PEG peut être récupéré d'une solution aqueuse avec un solvant adéquat. Le PEG permet une haute solubilité des sels comme CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>K, KI, KNO<sub>3</sub>, KCN, K<sub>2</sub>CrO<sub>7</sub> et peut donc être utilisé pour des réactions d'oxydation et de substitution. D'autre part, c'est un bon solvant pour la majorité des composés organiques.

Or, les catalyseurs de transfert de phase (PTC) (les ammoniums quaternaires, les éthers couronnes...) sont utilisés pour transporter un réactif aqueux dans la phase organique dans un état activé, la réaction peut avoir lieu entre un réactif aqueux et un réactif organique. Donc, le PEG a la capacité de servir comme PTC car les chaînes polyéthylènes peuvent former des complexes avec les cations métalliques comme les éthers couronnes. Les solutions de PEG ont une habilité à coordonner les cations. L'activité catalytique du PEG dépend de la masse moléculaire et de la nature des cations et des anions. Le PEG et leurs dérivés ont été utilisés comme PTC pour remplacer les PTC onéreux et toxiques. Le PEG est moins cher que les éthers couronnes. Pour ces différentes raisons, le PEG a été utilisé comme PTC dans des SN, des oxydations des réactions de Williamson.

### *V. 6 Quelques exemples de réactions dans le PEG*

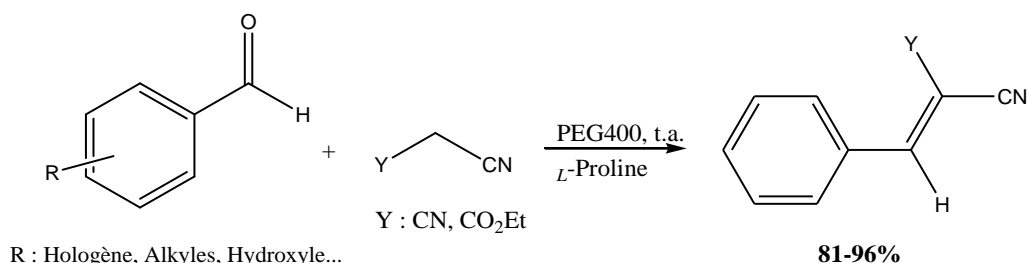
En règle générale, les synthèses traditionnelles utilisent des produits toxiques et des solvants organiques volatils<sup>33</sup>. Le remplacement de ces solvants dangereux comme les solvants respectueux de l'environnement est l'un des domaines clés de la chimie verte.

Le PEG est couramment employé comme un solvant, co-solvant (avec un autre solvant généralement l'eau), un support ou un catalyseur de transfert de phase dans des diverses transformations organiques. Son utilisation comme milieu réactionnel dans les réactions organiques est relativement récente. Ceci en dépit du fait que les données sur la toxicité de certains autres solvants, tels que les liquides ioniques, sont pour la plupart inconnus.<sup>32,33</sup>

---

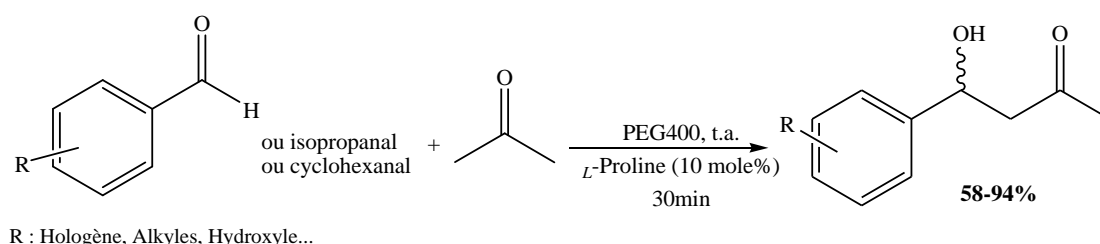
<sup>33</sup> *Green Chem.* **2007**, 9, 740-741 ; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6237-6240 & références citées.

Lors de ces dernières années, beaucoup de réactions ont été décrites dans la littérature pour cette nouvelle méthodologie, nous citerons à titre d'exemple la réaction de condensation de Knoevenagel<sup>34</sup> d'aldéhydes aromatiques avec les méthylènes acides dans le PEG400 à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de *L*-proline, les rendements de ces réactions varient entre 70%-91% (schéma 17).



**Schéma 17** : Synthèse de Knoevenagel dans le PEG400

D'autre part, la réaction d'aldolisation<sup>35</sup> des aldéhydes avec l'acétone dans le PEG400 et en présence d'une quantité catalytique d'un auxiliaire chiral (*L*-proline) donne le  $\beta$ -cétole asymétrique avec des bons rendements (58-94%) selon la nature des aldéhydes (schéma 18).



**Schéma 18** : Synthèse d'aldolisation dans le PEG400

## VI. Synthèse sous Irradiation sous Micro-ondes

En 2004, pas moins de 2000 articles ont été publiés dans le domaine de la Synthèse Organique Assistée par Micro-onde (MAOS), depuis les premières publications traitant du rôle des micro-ondes dans les processus de transformations chimiques rédigées par Gedye et Guiguere/Majetic en 1986.<sup>36</sup> Alors que, c'est au cours des années 1975<sup>37</sup> que les micro-ondes sont apparus dans les laboratoires.

<sup>34</sup> *Chinese Chem. Lett.* **2008**, 19, 1043-1046.

<sup>35</sup> *Tetrahedron* **2006**, 62, 338-345.

<sup>36</sup> *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

<sup>37</sup> *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 900-904.

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui résultent de la superposition d'un champ électrique et d'un champ magnétique, se propageant dans l'espace et variant dans le temps.<sup>38</sup>

Les micro-ondes utilisées en synthèse organique opèrent à une fréquence fixe de 2,45 GHz, pour une longueur d'onde de 12,24 cm pour ne pas interférer avec les réseaux de communication. Les micro-ondes ne peuvent pas induire de réactions chimiques. Mais « Chauffer » des produits organiques par micro-ondes est en réalité le résultat d'interactions entre les molécules ; Une partie de l'énergie apportée par l'onde électromagnétique est réellement convertie en chaleur.<sup>39</sup>

Les molécules polaires possèdent la propriété de s'orienter le long d'un champ électrique. En l'absence de ce phénomène de polarisation dipolaire, les molécules (les dipôles) n'ont pas d'orientation particulière et sont soumises uniquement au mouvement d'agitation brownien. De ce fait, lorsque le milieu est soumis à des champs électriques oscillants, le mouvement des dipôles induit des tensions d'agitation et des frictions qui seront dissipées par un dégagement de chaleur homogène.<sup>39</sup>

Cela a encouragé les premières synthèses sur supports solides minéraux (alumine, gels de silice ou argile) en **1989** ; celles-ci constituent un apport significatif dans ce domaine comme en témoignent les travaux de Bram et Loupy de l'Université d'Orsay et de Villemin de ISMRA de Caen.<sup>40</sup>

Le pouvoir d'activation important des micro-ondes combiné avec la chimie sur support solide permet donc de s'affranchir de travailler avec des réactifs agressifs, et donc toxiques et de réaliser la synthèse dans des conditions beaucoup plus douce, dans des solvants beaucoup moins toxiques ou sans solvant du tout quand c'est possible. La chimie en solution reste néanmoins un outil de choix particulièrement en synthèse hétérocyclique.<sup>41</sup>

L'activation micro-ondes résulte de deux contributions :<sup>42</sup>

- L'une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec alternances du champ électrique.

---

<sup>38</sup> *Méthodes et Techniques de la Chimie Organique* **1999**, p 239.

<sup>39</sup> Thèse de Doctorat, *Université Louis Pasteur de Strasbourg, France*, **2006**.

<sup>40</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, (1), 945-948 ; b) *Tetrahedron* **1990**, 46, 5167-5476 ; c) *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 386.

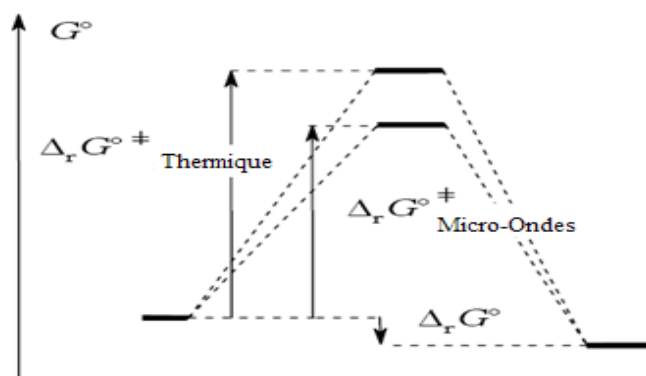
<sup>41</sup> *J. Eur. Ceram. Soc.* **2001**, 21, 959-968.

<sup>42</sup> *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.



- L'autre une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant du phénomène de polarisation dipolaire.

On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation.<sup>43</sup> L'intérêt relatif de ces deux effets peut être apprécié en comparant les résultats obtenus sous micro-onde ou par chauffage classique (dans un bain d'huile thermostaté) toutes les conditions égales sont, par ailleurs, réunies (temps, température....) (figure 5).<sup>43</sup>



**Figure 5 :** Comparaison entre l'énergie libre d'Activation Micro-onde et thermique

### *VI. 3. Comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique*

Le tableau suivant résume une comparaison entre le chauffage sous irradiation sous Micro-ondes et le chauffage classique.<sup>43</sup>

**Tableau 5 :** Comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique

<b>Irradiation micro-ondes</b>	<b>Irradiation thermique</b>
Couplage énergétique	Conduction / Conversion
Chauffage intranucléaire	Chauffage superficiel
Rapide	Lent
Volumétrique	En surface
Sélectif	Non sélectif
Dépendant des propriétés des substrats	Indépendant des substrats

Le domaine d'application s'est élargi jusqu'à s'étendre aux principaux domaines de chimie : chimie hétérocyclique, chimie organométallique, radiochimie, photochimie et chimie combinatoire.<sup>44</sup>

<sup>43</sup> *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.

<sup>44</sup> *Microwaves in Organic Synthesis.* **2002**.

#### VI. 4. Quelques exemples de réactions sous Irradiation sous Micro-Ondes

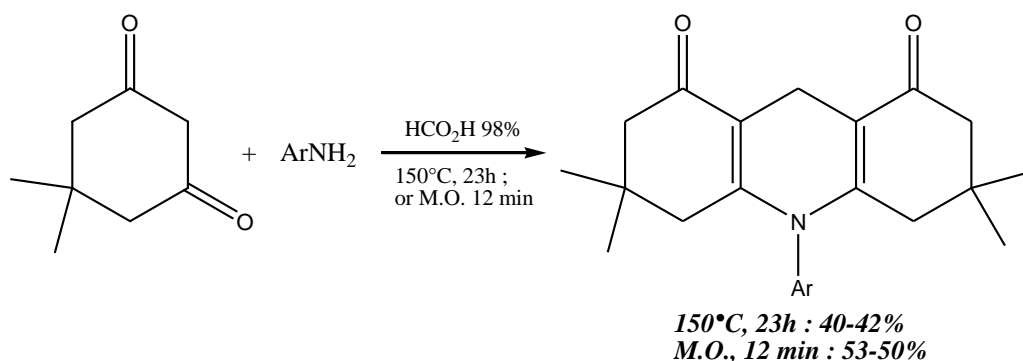
En règle générale, les synthèses traditionnelles se font lentement, à des températures hautes et des solvants organiques volatiles.

À présent, de nombreux groupes de recherches académiques et industriels utilisent la MAOS pour optimiser rapidement les réactions, définir de nouvelles réactivités, faire réagir des molécules sensibles. De nombreuses revues décrivent ces méthodes, et toutes s'accordent sur les bénéfices apportés par l'irradiation aux micro-ondes :<sup>45</sup>

- ✓ *Rapidité des réactions* : temps d'irradiation de quelques minutes à des températures élevées mais homogènes, et souvent combiné à des effets de pression.
- ✓ *Propreté des réactions* : la pureté des produits isolés est déterminée par un court temps d'exposition aux températures élevées.
- ✓ Rendements augmentés.

À titre d'exemple, nous citons des cas caractéristiques de synthèse qui montrent bien la différence entre le chauffage classique et le chauffage par micro-ondes :

➤ D'autre part, la réaction multi-composante de condensation de dérivés d'amine aromatiques sur le dimedone en présence de l'acide formique et sous irradiation sous Micro-ondes donne des bons résultats par rapport au chauffage classique (schéma 20).<sup>46</sup>



**Schéma 20 :** L'effet de *Micro-ondes* sur le rendement de la réaction de condensation

<sup>45</sup> a) *Heterocycles* **2004**, 63, 903-974 ; b) *Annu. Rep. Med. Chem.* **2002**, 37, 247-256 ; c) *J. of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **2002**, 45, 715-746 ; d) *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717-727 ; e) *Contemporary Org. Syn.* **1997**, 4, 373-386.

<sup>46</sup> *Arkivoc* **2006** (ii), 178-786.

## **VII. Conclusion**

A travers ce chapitre, nous avons souligné les avantages de quelques critères de la chimie verte utilisés en synthèse organique tels que : les réactions sans solvants, les réactions domino, les synthèses dans l'eau, les synthèses dans les Liquides Ioniques, les synthèses dans le PEG et les synthèses sous Irradiation sous *Micro-ondes*.

Le principal défi de la chimie verte est sans doute, maintenant, de développer des procédés qui présentent également un avantage économique et sans pollution sur les procédés traditionnels pour être adoptés par l'industrie.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux critères : 1, 2, 3, 5, 6 et 8 qui correspondent à la synthèse organique sans solvant, aux réactions domino, aux bons rendements avec des économies sur l'énergie et aux réactions à température ambiante.

### VIII. *Références Bibliographiques*

1. S. Liu, J. Xiao "Toward green catalytic synthesis-Transition metal-catalyzed reactions in nonconventional media" *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 270, 1-43.
2. P. T. Anastas, J. C. Warner "Green Chemistry, Theory and Practice" Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
3. a) E. Gutierrez, A. Loupy, G. Bram, E. Ruiz-Hitzky "Inorganic solids in "dry media" an efficient way for developing microwave irradiation activated organic reactions" *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 945-948 ; b) A. Ben Alloum, B. Labiad, D. Villemin "Application of microwave heating techniques for dry organic reactions" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 386-387 ; c) R. Latouche, F. Texier-Boullet, J. Hamelin "Alkali metal fluoride mediated silyl-reformatsky reaction in solid-liquid media; activation by microwaves" *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 1179-1182 ; d) A. Loupy "Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry" *C.R. Chimie* **2004**, 7, 103-112.
4. J. Guillard, "Utilisation de la technologie des micro-ondes en synthèse organique : Application à la préparation d'hétérocycles à visée thérapeutique" *Thèse de Doctorat, Université de la Rochelle* **1999**.
5. a) A. Loupy, G. Bram, J. Sansoulet *New J. Chem.* **1992**, 16, 233-242. & références citées ; b) M. Makoska, E. Bialecka "Reactions of organic anion. LXXIII. Alkylation of phenylacetonitrile at the interface with aqueous sodium hydroxide" *Tetrahedron Lett.* **1977**, 183-186.
6. a) E. Keinan, Y. Mazur "Reactions in dry media. A simple conversion of nitro groups into carbonyls" *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3861-3862.
7. a) J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansoulet "Alkylations en absence de solvant organique-3 : Preparation d'ethers aliphatiques par alkylation des alcoolates dans des conditions douces et economiques" *Tetrahedron* **1984**, 40, 2945-2950 ; b) J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansoulet "Alkylations en absence de solvant organique. Effets d'addition d'oxydes minéraux et de sels d'ammonium-I : N-Alkylation de l'indole en milieu basique" *Tetrahedron* **1983**, 39, 2669 ; c) J. G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansoulet "Solid-liquid phase-transfer catalysis reactions without solvent; very mild conditions for beta-eliminations" *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1138-1140.
8. A. Foucaud, G. Bram, A. Loupy, *Preparative Chemistry Using Supported Reagents* P. Laszlo Ed. Academic Press, **1978**, Chap. 17, 317-341.
9. a) D. Villemin, M. Ricard "Activation de la liaison C-H faiblement acide par adsorption sur KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>" *Tetrahedron Lett*, **1984**, 25, 1059 ; b) M. Joucla, J. Mortier "2,5-Unsubstituted Pyrrolidines from Formaldehyde and Amino Acids through *in situ* Azomethine-ylide 1,3-Dipolar Cycloaddition to Alkenes" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 870.

10. M. Hachemi *Thèse de Doctorat, Université de Caen, France 1995* ; b) P. Laszlo "Catalysis of organic reactions by inorganic solids" *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 121-127.
11. D. N. Kevill, K. C. Kolwyck, F. L. Weigl "Correlation of solvolysis rates of 1-adamantyl *p*-toluenesulfonate" *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7300.
12. N. Cheikh "Nouvelles voies de synthèse de  $\gamma$ -lactones et dérivés dans des conditions de la "chimie verte" : Application à la synthèse d'Isobenzofuranones, d'Iminolactones, de Bis-lactones et de la Cerpépine et de ses analogues" *Thèse de Doctorat, Tlemcen, Algérie, 2008*.
13. L.F. Tietze "Domino Reactions in Organic Synthesis" *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
14. F. Lynen "Biosynthetic pathways from acetate to natural products" *Pure Appl. Chem.* **1967**, 14, 137-167.
15. A. Strecker "Ueber die Künstliche Bildung der Mitchsäure und einen Neuen, dem Glycocoll Homologen Körper" *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
16. D. Villemin, N. Cheikh, B. Mostefa-Kara, N. Bar, N. Choukchou-Braham, M.A. Didi "Solvent-free reaction on KF-alumina under microwave : serendipitous one-pot domino synthesis of new isobenzofuran-1(3*H*)-ones from alpha-hydroxyketones" *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (31), 5519-5521.
17. Z. kibou "Nouvelles voies de synthèse d'hétérocycles azotés dans des conditions de la "chimie verte" : Application à la synthèse des 2-Aminopyridines et des 2-Pyridones" *Mémoire de Magister, Tlemcen, Algérie, 2009*.
18. P. Wasserscheid, T. Welton "Ionic Liquids in Synthesis"; *Ed. Wiley-VCH, Volume I: Weinheim, 2003*; pp 41-55.
19. a) W. A. Hermann, C. Köcher, L. J. Gooben, G. R. J. Artus "Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia" *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1627-1636; b) L. C. Branco, J. N. Rosa, J. J. Moura Ramos, C. A. M. Afonso "Preparation and Characterization of New Room Temperature Ionic Liquids" *Chem. A Eur. J.* **2002**, 8, 3671-3677; c) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. Rasheed "Ionic liquids based upon metal halide/substituted quaternary ammonium salt mixtures" *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3447-3452; d) Z. Fei, W. H. Ang, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson "Ionic Solid-State Dimers and Polymers Derived from Imidazolium Dicarboxylic Acids" *Chem. A Eur. J.* **2006**, 12, 4014-4020; e) H. Itoh, K. Naka, Y. Chujo "Synthesis of Gold Nanoparticles Modified with Ionic Liquid Based on the Imidazolium Cation" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 10, 3026-3027; f) Z. Fei, D. Kuang, D. Zhao, C. Klein, W. H. Ang, S. M. Zakeeruddin, M. Grätzel, P. J. Dyson "A super-cooled imidazolium iodide ionic liquid as a low viscosity electrolyte for dye sensitized solar cells" *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 10407-10409 ; g) W. Chen, F. Liu, "Synthesis and characterization of oligomeric and polymeric silver-imidazol-2-ylidene iodide complexes" *J. Organomet. Chem.*

- 2003, 673, 5-12; h) D. Zhao, Z. Fei, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, G. Laurenczy, P. J. Dyson "The synthesis and characterization of two allyl-substituted imidazoliums with the  $\text{BF}_4^-$  anion have been reported" *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 665-675; i) F. Mazille, Z. F. Fei, D. B. Kuang, D. B. Zhao, S. M. Zakeeruddin, M. Gratzel, P. J. Dyson "Influence of ionic liquids bearing functional groups in dye-sensitized solar cells" *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 1585-1590; j) H. Schottenberger, K. Wurst, U. E. I. Horvath, S. Cronje, J. Lukasser, J. Polin, J. M. McKenzie, H. G. Raubenheimer "Synthesis and characterisation of organometallic imidazolium compounds that include a new organometallic ionic liquid" *Dalton Trans.* **2003**, 4275-4281; k) Z. Fei, D. Zhao, R. Scopelliti, P. J. Dyson "Organometallic complexes derived from alkyne-functionalised imidazolium salts" *Organometallics* **2004**, 23, 1622-1628; l) D. Zhao, Z. Fei, R. Scopelliti, P. J. Dyson "Synthesis and Characterization of Ionic Liquids Incorporating the Nitrile Functionality" *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 2197-2205; m) D. Zhao, Z. Fei, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson "Nitrile-Functionalized Pyridinium Ionic Liquids Synthesis, Characterization, and Their Application in Carbon-Carbon Coupling Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15876-15882; n) W. Bao, Z. Wang, Y. Li "Synthesis of chiral ionic liquids from natural amino acids" *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591-593; o) C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A.-C. Gaumont, J.-C. Plaquevent "Ionic liquids and chirality: opportunities and challenges" *Tetrahedron Asym.* **2003**, 14, 3081-3093 ; p) C. Baudequin, D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont "Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents. Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis" *Tetrahedron Asym.* **2005**, 16, 3921-3945.
20. a) K. Fukumoto, H. Ohno "Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids" *Chem. Comm.* **2006**, 3081-3083 ; b) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno "Room Temperature Ionic Liquids from 20 Natural Amino Acids" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398-2399.
21. Y. Yoshida, O. Baba, G. Saito "Ionic Liquids Based on Dicyanamide Anion: Influence of Structural Variations in Cationic Structures on Ionic Conductivity" *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 4742-4749.
22. D. R. MacFarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, M. Forsyth "Lewis base ionic liquids" *Chem. Comm.* **2006**, 1905-1917.
23. T. Welton "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis" *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083.
24. a) M. Deetlefs, K. R. Seddon, "Improved preparations of ionic liquids using microwave irradiation" *Green Chem.* **2003**, 5, 181-186 ; b) V. V. Namboodiri, R. S. Varma "An improved preparation of 1,3-dialkylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquids using microwaves" *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5381-5383

25. J.-M. Lévêque, J.-L. Luche, C. Pétrier, R. Roux, W. Bonrath "An improved preparation of ionic liquids by ultrasound" *Green Chem.* **2002**, *4*, 357-360.
26. A. Abbott "Electrochemistry in media of low dielectric constant" *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 435-440.
27. a) M. J. Earle, J. M. S. S. Esperança, M. A. Gilea, J. N. C. Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren "The distillation and volatility of ionic liquids" *Nature* **2006**, *439*, 831-834 ; b) P. A. Hunt "Why does a reduction in hydrogen bonding lead to an increase in viscosity for the 1-butyl-2,3-dimethyl-imidazolium-based ionic liquids" *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4844-4853.
28. F. Endres, S. Z. El Abedin "Air and water stable ionic liquids in physical chemistry" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 2101-2116.
29. a) J. Ranke, S. Stolte, R. Stormann, J. Arning, B. Jastorff "Design of Sustainable Chemical Products-The Example of Ionic Liquids" *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183-2206 ; b) J. Ranke, A. Müller, U. Bottin-Weber, F. Stock, S. Stolte, J. Arning, R. Störmann, B. Jastorff "Lipophilicity parameters for ionic liquid cations and their correlation to in vitro cytotoxicity" *Ecotoxicol. Environ. Safety* **2007**, *67*, 430-438 ; c) S. Stolte & all. "Anion effects on the cytotoxicity of ionic liquids" *Green Chem.* **2006**, *8*, 621-629 ; d) B. Jastorff & all. "Progress in evaluation of risk potential of ionic liquids-basis for an eco-design of sustainable products" *Green Chem.* **2005**, *7*, 362-372 ; e) J. Ranke, K. Mölter, F. Stock, U. Bottin-Weber, J. Poczobutt, J. Hoffmann, B. Ondruschka, J. Filser, B. Jastorff "Corrigendum to "Biological effects of imidazolium ionic liquids with varying chain lengths in acute *Vibrio fischeri* and *WST-1* cell viability assays" *Ecotoxicol. Environ. Safety* **2005**, *60*, 350.
30. M. Smiglak, W. M. Reichert, J. D. Holbrey, J. S. Wilkes, L. Sun, J. S. Thrasher, K. Kirichenko, S. Singh, A. R. Katritzky, R. D. Rogers "Combustible ionic liquids by design: is laboratory safety another ionic liquid myth" *Chem. Comm.* **2006**, 2554-2556.
31. P. Bonhôte, A. P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel "Hydrophobic, Highly Conductive Ambient-Temperature Molten Salts" *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168-1178.
32. H. R. Shaterian, M. Arman, F. Rigi "Domino Knoevenagel condensation, Michael addition, and cyclization using ionic liquid, 2-hydroxyethylammonium formate, as a recoverable catalyst" *J. Mol. Liq.* **2011**, *158*, 145-150.
33. D. Villemin, B. Mostefa-Kara, N. Bar, N. Choukchou-Braham, N. Cheikh, A. Benmeddah, H. Hazimeh, C. Ziani-Cherif "Base promoted reaction in ionic liquid solvent : Synthesis of Butenolides" *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 558-559.

34. A. Svennebring, N. Garg, P. Nilsson, A. Hallberg, M. Larhed "A One-Pot Isomerization-Arylation of 2,3-Epoxy cyclohexanone under Controlled Microwave Heating" *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (12), 4720-4725.
35. S. L. Jain, S. Singhal, B. Sain "PEG-assisted solvent and catalyst free synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones under mild reaction conditions" *Green Chem.* **2007**, 9, 740-741 ; b) C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi "PEG-mediated catalyst-free expeditious synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles under solvent-less conditions" *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6237-6240 & références citées.
36. Y. Liu, J. Liang, X. H. Liu, J. C. Fan, Z. C. Shang "Polyethylene glycol (PEG) as a benign solvent for Knoevenagel condensation" *Chinese Chem. Lett.* **2008**, 19, 1043-1046.
37. S. Chandrasekhar, N. Ramakrishna Reddy, S. Shameem Sultana, Ch. Narsihmulu, K. Venkatram Reddy "*L*-Proline catalysed asymmetric aldol reactions in PEG-400 as recyclable medium and transfer aldol reactions" *Tetrahedron* **2006**, 62, 338-345.
38. R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich "Application of commercial microwave ovens to organic synthesis" *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (41), 4945-4948.
39. S. L. Cresswell, S. J. Haswell "Four à Micro-ondes—hors de la cuisine" *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 900-904.
40. Méthodes et Techniques de la Chimie Organique **1999**, p 239.
41. C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos "Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating" *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213-224.
42. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, **2006**.
43. a) E. Gutierrez, A. Loupy, G. Bram, E. Ruiz-Hitzky "Inorganic solids in "dry media" an efficient way for developing microwave irradiation activated organic reactions" *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (8), 945-948 ; b) G. Bram, A. Loupy, M. Majdoub, E. Gutierrez, E. Ruiz-Hitzsky "Alkylation of potassium acetate in "dry media" thermal activation in commercial microwave ovens" *Tetrahedron* **1990**, 46, 5167-5476 ; c) A. Ben Alloum, B. Labiad, D. Villemin "Application of microwave heating techniques for dry organic reactions" *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 386-387.
44. J.-L. Besson, B. Doucey, S. Lucas, D. Bahloul-Hourlier, P. Goursat "SiCN nanocomposite: creep behaviour" *J. Eur. Ceram. Soc.* **2001**, 21, 959-968.
45. L. Perreux, A. Loupy "A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations" *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.
46. C. O. Kappe "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis" *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.



47. A. Loupy "Microwaves in Organic Synthesis" *Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA, Weinheim* **2002**.
48. a) Y. Xu, Q. X. Guo, "Syntheses of heterocyclic compounds under microwave irradiation" *Heterocycles* **2004**, 63, 903-974 ; b) C. D. Dzierba, A. P. Combs "Microwave-assisted chemistry as a tool for drug discovery" *Annu. Rep. Med. Chem.* **2002**, 37, 247-256 ; c) S. Stone-Elander, N. Elander "Microwave applications in radiolabelling with short-lived positron-emitting radionuclides" *J. of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **2002**, 45, 715-746 ; d) M. Lared, C. Moberg, A. Hallberg "Microwave Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry" *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717-727 ; e) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra "Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions" *Contemp. Org. Syn.* **1997**, 4, 373-386.
49. H. A. El Sayed, F. A. Laila, I. I. El Sayed, Kh. B. Omayma "Microwave irradiation for accelerating the synthesis of acridine and xanthene derivatives from dimedone" *Arkivoc* **2006** (ii), 178-786.

# *CHAPITRE II*

*Isolement et Détermination de la structure  
de la Lawsonsone de l'Henné*

«La chimie doit jouer un rôle important pour maintenir une civilisation durable sur terre».

*Dr. Terry Collins*

## **I. Introduction**

Ce Chapitre représente une étude bibliographique sur la plante *Lawsonia Inermis*, ses utilisations rapportées dans la littérature ainsi que ses composants chimiques.

Au cours du premier volet, nous nous sommes intéressés à la description botanique de la plante *L. Inermis* et à sa répartition géographique. Ensuite, nous aborderons les différents types de henné ainsi que la composition chimique des différentes parties de la plante, son usage en cosmétologie, en médecine, sa toxicité et enfin nous proposerons une méthode simple et efficace pour extraire la *Lawsonie* à partir de la plante *Lawsonia Inermis*.

## **II. Lawsonia Inermis (le Henné)**

### **10. Présentation**

Le mot *Henné* qui désigne « devenir reine », est une preuve que la plante (figure 01) a une valeur d'élégance chez les civilisations qui l'ont utilisé. Pendant des siècles, les feuilles de la plante de henné ont été connues comme étant des agents colorants, utilisés dans plusieurs civilisations<sup>1</sup>.

Forme de tatouage varié et éphémère, le rituel du henné se présente comme un phénomène à la fois esthétique, médicinal et spirituel<sup>2</sup>. Depuis l'antiquité, les femmes s'y adonnent en Afrique du Nord, au Moyen Orient et en Inde. Elles l'adoptent comme moyen de fascination et d'embellissement, « Celui-ci représente un symbole d'amour, de joie et de bonheur ».<sup>3</sup>

Le henné est une plante de renommée, connue non seulement comme agent ayant des propriétés cosmétiques pour teindre les cheveux, la peau, les ongles etc... mais également comme un agent efficace ayant des propriétés médicinales intéressantes.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> *Z. Naturforsch.* **2004**, 59 (c), 468-476.

<sup>2</sup> *Phytochemical Analysis* **2008**, 19, 550–559.

<sup>3</sup> *J. pédiatrie & puériculture* **2006**, 19, 268–271.

<sup>4</sup> a) *Appl. Microbiol.* **1968**, 16, 663-664 ; b) *Tubercle* **1990**, 71, 293-295 ; c) *Phytochemistry* **1992**, 31, 2558.

Connu communément sous le nom vernaculaire d'EL Hanna, d'alkanna ou de réséda<sup>5</sup>, le henné est en réalité la préparation obtenue à partir de la plante qui porte le nom scientifique de *Lawsonia inermis* Linn et *Lawsonia alba*.<sup>6</sup>

C'est un arbuste qui appartient à la famille des Lythracées et qui porte plusieurs noms scientifiques : *Lawsonia alba*, *Lawsonia spinosa*, *Ligusturum egypticum*.<sup>7</sup> La plante doit son nom scientifique au botaniste Suédois Carl Linnaeus, qui lui donna le nom de son assistant, l'Écossais physicien, Isaac Lawson. Inermis, est un mot latin qui signifie non armé (unarmed : sans défense)<sup>8</sup>.



**Figure 1 :** Les différentes parties de la plante de la *Lawsonia Inermis*

### 11. Classification botanique<sup>9</sup>

*L. inermis* est la plante la plus connue de la famille des Lythracées. Cette famille est connue pour sa possession d'un potentiel colorant important.

En botanique, la plante *L. inermis* est classée comme suit:

Règne :	Plante
Embranchement :	Phanérogames
S/embranchement :	Angiospermes
Division :	Magnoliophyta

---

<sup>5</sup> *Revue française d'allergologie & d'immunologie clinique* **2004**, 44, 159-160.

<sup>6</sup> a) *British J. Dermatol.* **2000**, 143, 923-929 ; b) *Tropical Horticulture Vol. 2. Naya Prokash, Calcutta* **2001**, P : 449-632.

<sup>7</sup> a) *Tradition, pratique officinale. Science & thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. Technique & documentation.* **1999**, P: 262-264 ; b) *Int. J. Cosmetic Sci.* **2002**, 24, 287-302.

<sup>8</sup> *Clinics in Dermatol.* **2007**, 25, 383-387.

<sup>7.a</sup> *Tradition, pratique officinale. Science et thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. Technique et documentation.* **1999**, P: 262-26.

<sup>9</sup> *Phanérogamie. Librairie Maloine* **1960**, P: 546

Classe :	Magnoliopsida
Ordre :	Myrtales
Famille :	Lythraceae
Genre :	Lawsonia
Espèce :	<i>L. inermis</i>
Nom binomiale :	<i>Lawsonia inermis</i>

### **12. Description morphologique**

La plante *L. inermis* (figure 01) est un arbuste gracieux de 2 à 6 m de hauteur qui possède une écorce blanchâtre. Les feuilles desséchées sont légèrement froissées, de 2 à 4 cm de longueur, glabres, entières, à nervures pennées. Les 4 ou 5 nervures secondaires se rejoignent à l'extrémité en arcs successifs à une faible distance du bord. Le limbe est ovale, lancéolé, terminé par une petite pointe, à bord révoleté à la face inférieure. Les jeunes branches inermes, non épineuses sur les arbres âgés portent des feuilles opposées à pétiole court.<sup>(7.a)</sup>

Les feuilles sont odoriférantes de saveur non caractéristique, un peu astringentes et amères tandis que les fleurs sont odoriférantes de couleur blanche ou rose pâle, d'odeur suave de rose disposée en grandes panicules.<sup>10</sup>

Les fleurs sont de type 4 et comprennent : 4 sépales, 4 pétales, 8 étamines, 4 carpelles soudés en un ovaire à 4 loges pluriovulées. Le fruit est petit, capsulaire, globuleux, rougeâtre, renfermant plusieurs graines anguleuses dans chaque loge.<sup>11</sup>

### **13. Origine et répartition géographique**

La zone géographique d'où est originaire le henné est la savane tropicale et les zones arides tropicales.<sup>(4.a)</sup>

En général, cette plante est cultivée dans les latitudes entre 15° et 25° N et S de l'Afrique à la bande pacifique occidentale. Elle supporte bien le climat subtropical. Originaire d'Inde occidentale, la plante *L. inermis* s'est répandue aussi bien vers l'Ouest que vers l'Est au point qu'on la trouve maintenant cultivée dans la plupart des régions tropicales et subtropicales du monde.

---

<sup>4.a.</sup> *Appl. Microbiol.* **1968**, 16, 663-664.

<sup>9.b</sup> *Tropical Horticulture Vol. 2. Naya Prokash, Calcutta* **2001**, P: 449-632.

<sup>10</sup> *Encyclopédie des plantes médicinales, Dorling Kindersley Limited, Londres* **2001**, P: 226.

<sup>11</sup> a) *Précis de botanique pharmaceutique : Librairie Maloine* **1960**, P: 546 ; b) *Précis de botanique. Tome II. Masson* **1965**, P: 277 ; c) *Thèse de Doctorat d'état en pharmacie, Université d'Alger, Institut des Sciences Médicales* **1973**, P: 142-144.

En Asie, *L. inermis* est cultivée dans tout le Proche Orient, Iran, Perse, l'Inde occidentale et en Chine. En Afrique, elle est cultivée dans le Maghreb, le Sénégal, le Mali et le sudan<sup>12</sup>.

La plante ne grandit pas lorsque les températures minimales sont inférieures à 11°C. L'espèce active ou bien le composé responsable des propriétés colorantes de la plante est produite à son haut niveau là où la température est entre 35°C et 45°C. Ses feuilles sont récoltées au cours de la saison du printemps.<sup>10,13</sup>

#### **14. Noms vernaculaires de henné**

Il existe sous le nom vernaculaire de henné trois plantes différentes, qui n'appartiennent pas à la même famille botanique. Le henné naturel est différent du henné neutre lequel est encore différent du henné noir. On différencie donc :

❖ *Le henné naturel* est le henné "renforcé": son nom botanique est *Lawsonia inermis*, de la famille des Lythracées.<sup>(9.b)</sup>

❖ *Le henné neutre*: *Cassia Obovata*, proche de la casse du séné, fait partie de la famille des crucifères. Celui-ci n'a pas de pouvoir teignant mais il aide à purifier le cuir chevelu (sébum, pellicules, démangeaisons), rend les cheveux brillants et les fortifie<sup>14</sup>.

❖ *Le henné noir* : *Indigofera tinctorium*, de la famille des Papillonacées, connu sous le nom d'indigotier, pour la teinture bleue extraite de ses feuilles.

#### **15. La composition chimique de *L. inermis***

Comme toutes les plantes médicinales, *L. Inermis* contient plusieurs composés chimiques dans leurs différentes parties. Les principaux composants sont de type 1,4-naphtoquinone, appartiennent à la famille des quinones, représentés principalement par la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone appelé couramment la *Lawsonie*.<sup>(7.a)</sup>

##### **6. 1. Les feuilles**

Les composants responsables des propriétés colorantes dans les feuilles de la plante *L. inermis* appartiennent à la famille des quinones et représentés par l'espèce major de ces com-

---

<sup>1</sup> *Z. Naturforsch.* 59 (c): **2004**, 468-476.

<sup>4.c</sup> *Phytochemistry* **1992**, 31, 2558 -2560.

<sup>7.a</sup> *Tradition, pratique officinale. Science & thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. Technique & documentation.* **1999**, P: 262-264.

<sup>12</sup> *Sci. Total Environ.* **2001**, 280, 39-43.

<sup>13</sup> *Dyes and Pigments* **1993**, 22, 15-25 ;

<sup>14</sup> *Int. J. Cosmetic Sci.* **1981**, 3, 211-226.

posés la Lawsone. Elle existe avec des proportions variant entre 0,4 à 1,5% de matière sèche. Cette molécule est libérée après hydrolyse des hétérosides précurseurs.<sup>7,15</sup>

Les analyses phytochimiques des feuilles de *L. inermis* ont mis en évidence en plus de la Lawsone la présence d'autres constituants chimiques (figure 02) : les dérivés hydroxylés du naphthalène (1,2-dihydroxy-4-glucosyloxynaphtalène), l'Isoplumbagin (2-méthyl-8-hydroxy-1,4-naphtoquinone), le lutéoléine 7-O-glucoside, apigenine 7-O-glucoside, les lutéoléines, des petites quantités de stérols ( $\beta$ -sitostérol-glucoside), les xanthones, le glucose, le mannitol, la résine et le mucilage.<sup>16</sup>

D'autres études montrent la présence des flavonoïdes, des coumarines principalement la 5,7-diacétoxycoumarine<sup>17</sup>.

Par ailleurs, dans les feuilles de la plante une présence importante en composés phénoliques fut détectée, c'est-à-dire des tanins et ceci à un taux de 11,07 mg équivalent d'acide gallique par un gramme de matière sèche (5 à 10%).<sup>18</sup>

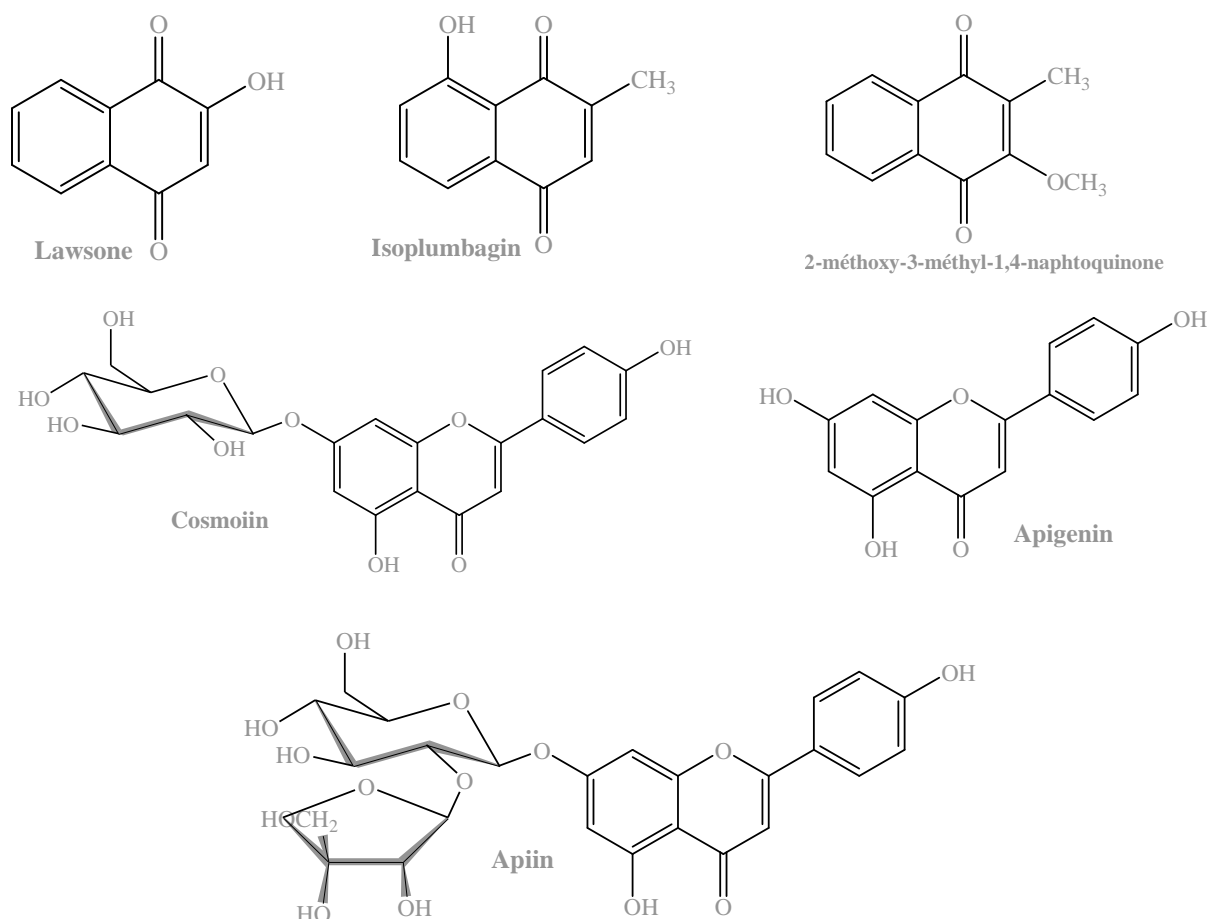
---

<sup>15</sup> a) *Transactions of the royal society of Tropical medicine & hygiene* **1961**, 55, 56-62 ; b) *Toxicol. Sci.* **2004**, 82, 647-655.

<sup>16</sup> a) *Phytochemistry* **1993**, 33, 723-724 ; b) *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 69, 157-164 ; c) *Phytotherapy Res.* **2007**, 21, 827-831.

<sup>17</sup> *Phytochemistry* **1976**, 15, 1789.

<sup>18</sup> a) *Revue des Régions Arides - Numéro spécial - Actes du séminaire international « les Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales » (SIPAM)* **2004**, 316-321 ; b) *Clinical Microbiol. Reviews* **1999**, 12, 564-582.



**Figure 2 :** Principaux espèces Actifs dans les feuilles de la *L. Inermis*

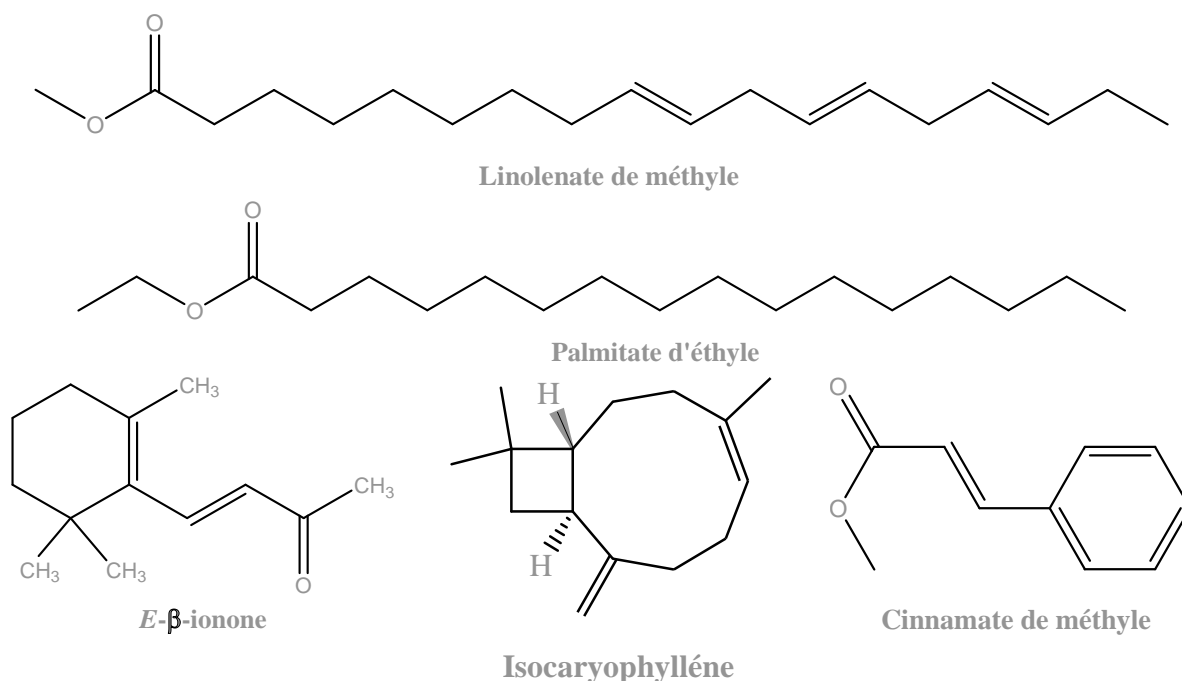
Dans une étude récente, les analyses par GC et GC/MS de l'huile essentielle des feuilles de *L. inermis* d'origine nigériane ont permis d'identifier trente-six éléments qui constituent 80,4% de l'huile.

Les principaux composants (figure 03) sont : le palmitate d'éthyle (hexadécanoate d'éthyle) à 24,4%, le (*E*)-cinnamate de méthyle à 11,4%, l'isocaryophyllène (8,1%), le (*E*)- $\beta$ -ionone ((*E*)-4-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-enyl)but-3-en-2-one) à 5,8% et le linolénate de méthyle (octadeca-9,12,15-trienoate de méthyle) à 4,1%.<sup>19</sup>

---

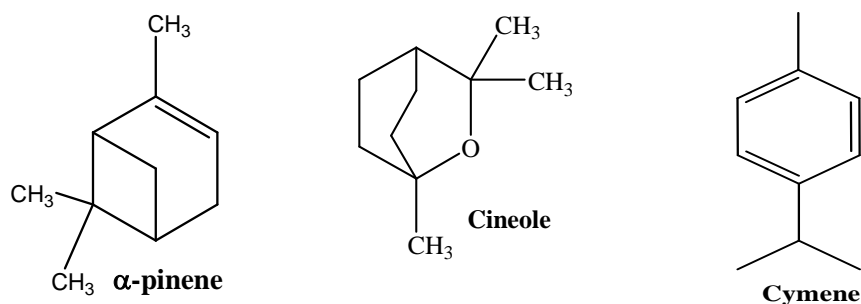
<sup>19</sup> *J. Essential Oil Res.* 2005.





**Figure 3 :** Principaux composants dans l'huile essentielle des feuilles de la *L. Inermis*

Une autre étude a montré la présence de la cineole (1,3,3-triméthyl-2-oxabicyclo[2,2,2]octane est un mono-terpène ou un éther cyclique) à 58,6%, l' $\alpha$ -pinène 18,2% et du *p*-cymène à 14,7% (figure 04).<sup>20</sup>



**Figure 4 :** D'autres composants dans l'huile essentielle des feuilles de la *L. Inermis*

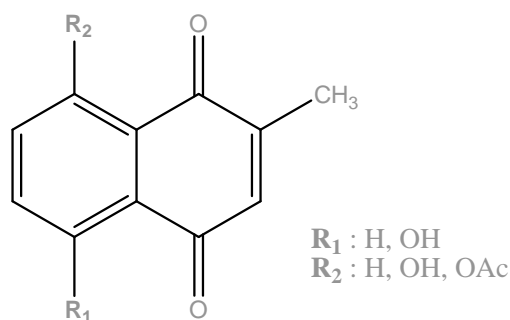
## 6. 2. Les tiges

Les tiges de la plante renferment différentes substances complexes. Il a été rapporté que l'écorce de la plante contient des dérivés naphtoquinoniques (figure 05) tels que : la 8-hydroxy-2-méthyle-1,4-naphtoquinone.<sup>16.a</sup>

En plus, deux tri-terpènes *penta*-cycliques ont été isolés à partir de l'écorce et identifiés comme étant le 3 $\beta$ -30-dihydroxylup-20(29)-ène (*hennadiol*) et le (20*S*) 3 $\beta$ -30-dihydroxylupane.<sup>21</sup>

<sup>16. a</sup> *Phytochemistry* **1993**, 33, 723-724.

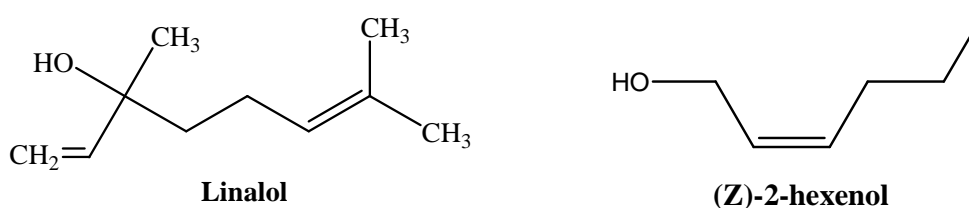
<sup>20</sup> *J. Essential Oil-Bearing Plants* **2007**, 10, 184-188.



**Figure 5 :** Principaux Naphtoquinones isolés des tiges de la *L. Inermis*

### 6. 3. Les fleurs (figure 01)

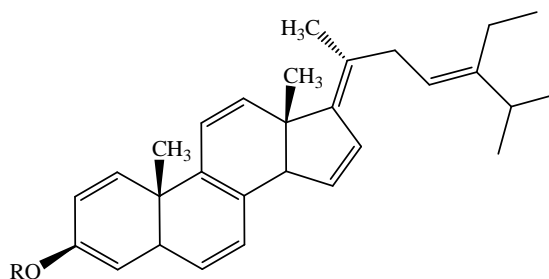
La fleur de la plante s'est avérée contenir certains métabolites secondaires tels que le (Z)-2-hexenol, *linalol* (figure 06) et la  $\beta$ -ionone (figure 03) et ses dérivés.<sup>19,22</sup>



**Figure 6 :** Quelques principaux composants isolés des fleurs de la *L. Inermis*

### 6. 4. Les racines

Des études phytochimiques basées sur des analyses spectrales et des réactions chimiques effectuées sur les racines de la plante *L. inermis* ont permis de mettre en évidence un stérol, nommé *Lawsarirol*, et isolé à partir de l'extrait alcoolique. Sa structure (figure 07) est : 24 $\beta$ -ethylcholest-4-en-3 $\beta$ -ol.<sup>(4.c)</sup>



**Figure 7 :** *Lawsarirol* isolé à partir des racines de la *L. Inermis*

---

<sup>4. c</sup> *Phytochemistry* **1992**, 31, 2558 -2560.

<sup>19.</sup> *J. Essential Oil Res.* **2005**.

<sup>21</sup> *Phytochemistry* **1982**, 21, 1814-1816.

<sup>22</sup> *J. Essential Oil Res.* **1995**, 7, 425.

## **7. Propriétés biologiques de *L. Inermis***

La *Lawsonia Inermis* est une plante largement utilisée dans la pharmacopée traditionnelle, pour le traitement de diverses affections ou maladies telles que l'eczéma, les furoncles, les abcès....etc.

### **7. 1. Usages de *L. Inermis* en cosmétique**

Historiquement, la *L. inermis* (henné) était employé dès la haute antiquité par les Hébreux (les premiers à l'utiliser en esthétique) et les Egyptiens et aujourd'hui par les Maghrébins pour les soins capillaires, ainsi que des ongles, des pieds et des mains.<sup>23</sup>

Le henné a été de tout temps le cosmétique le plus employé. Son utilisation remonte à des millénaires d'années par [les hébreux, les assyriens, les chinois, les perses, les musulmans ... etc]<sup>23</sup>

Les hébreux ont été les premiers à avoir utilisé le Henné comme produit de beauté. Les égyptiens, eux aussi, ont eu recours pour la momification. Les cheveux de Ramsès ont été passés au Henné **1300** ans avant Jésus Christ pour les protéger contre les aléas du temps et garder leur sacralité religieuse. En plus, le henné fut utilisé durant cette époque pour teindre les momies et réaliser des peintures corporelles. Dans le rif Egyptien, le henné obéit à un code très secret. L'Afrique et le Maghreb ont découvert le Henné et ses vertus bien après.<sup>23</sup>

Les propriétés colorantes du henné ont été utilisées dès les premiers temps de l'islam, il fut recommandé par le prophète Mohamed (paix et prière sur lui) qui l'utilisait pour colorer sa barbe,<sup>14,24</sup> ce qui a donné à l'utilisation du henné un aspect religieux.

Depuis lors, le henné servait à composer une préparation destinée à teindre la paume des mains, les ongles, les doigts, les pieds, les cheveux et le corps particulièrement lors de festivités.<sup>10</sup>

Le henné a été largement introduit en Europe à partir de **1890**. De nos jours il est utilisé partout dans le monde et même dans l'industrie comme ingrédient dans beaucoup de colorants capillaires et de produits préconisés pour les cheveux fins et dévitalisés.<sup>25</sup>

---

<sup>14</sup> *Int. J. Cosmetic Sci.* **1981**, 3, 211-226

<sup>23</sup> a) *Mutat. Res.* **2003**, 537 (2), 183-99 ; b) *Food Chem. Toxicol.* **2004**, 42, 93-105 ; c) *Microbiol. Reviews* **1982**, 46, 241-280.

<sup>24</sup> *Encyclopedia of body Adornment*, GREENWOOD PRESS Westport, Connecticut-London **2007** P: 38-108.

<sup>3</sup> *J. pédiatrie & puériculture* **2006**, 19, 268-271.

<sup>6. a</sup> *British J. Dermatol.* **2000**, 143, 923-929.

<sup>8</sup> *Clinics in Dermatol.* **2007**, 25, 383-387.

<sup>10</sup> *Encyclopedia des plantes médicinales*, Dorling Kindersley Limited, Londres **2001**, P: 226.

<sup>13</sup> *Dyes & Pigments* **1993**, 22, 15-25.

<sup>25</sup> *Toxicol.* **2007**, 235, 103-111.

Ainsi, récemment apparait l'utilisation du henné dans les tatouages provisoires, devenus très populaires chez les populations occidentales.<sup>26</sup> Popularité a remarqué surtout chez les adolescents attirés par ces tatouages très « mode » et qui les considèrent comme des agents attrayants et embellisseurs.<sup>3</sup>

L'utilisation des fleurs de henné pour produire un parfum de qualité peut être dans quelques secteurs bien plus intéressante que l'utilisation de la feuille en tant que colorant.<sup>8</sup> Ainsi, actuellement, le henné apparaitre comme ingrédient dans certains shampoings.<sup>(6.a)</sup>

Le pouvoir colorant du henné n'est pas directement lié à son application, il se développe au cours de la fermentation obtenue en mélangeant la poudre (tige + feuilles) avec de l'eau tiède et mis en contact avec des matières contenant de la kératine telles la peau, la soie ou la laine. Selon que l'on veuille utiliser le henné pour les cheveux ou pour les mains, on ajoutera une faible quantité d'eau jusqu'à l'obtention d'une consistance qui soit pâteuse ou crémeuse introduite alors dans une seringue ou une douille.<sup>27</sup>

## **7. 2. Effets thérapeutiques de *L. Inermis***

Historiquement, les propriétés médicinales de la plante ont été connues et appliquées pendant longtemps. Ces vertus médicinales merveilleuses sont aujourd'hui incontestables.<sup>13</sup>

A travers les différentes civilisations et durant des siècles, *L. Inermis* a été préconisée pour des infections aussi variées qu'astringentes, antihémorragiques, antifongiques, antibactériennes, sédatives, hypotensives, anti-amibiases et comme traitement de l'ictère et de la lèpre.<sup>16</sup>

Selon certaines citations du "prophète Mohammed" (paix et prière d'Allah soient sur lui), des préparations à base de henné étaient recommandées pour divers maux (migraine, ulcère). A partir du 14<sup>ème</sup> siècle, l'Imam Ibn el-kaim Eljawzia recommandait le henné sous forme de cataplasme pour cicatrifier les blessures et pour calmer les douleurs.<sup>28</sup>

Au cours de son usage en cosmétologie, l'application du henné permettait de protéger la peau contre plusieurs infections.<sup>15,29</sup> Ceci a fait l'objet de plusieurs recherches récentes pour l'évaluation de son activité biologique. Ainsi, plusieurs chercheurs ont démontré que l'extrait

---

<sup>26</sup> *Contact Dermatitis* **2005**, 53, 33-36.

<sup>27</sup> *Danish Ministry of Environment, environmental Protection agency* **2005**.

<sup>7.a</sup> *Tradition, pratique officinale. Science et thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. Technique et documentation* **1999**, P: 262-264.

<sup>15</sup> *Transactions of the royal society of Tropical medicine & hygiene* **1961**, 55, 56-62

<sup>16.c</sup> *Phytotherapy Res.* **2007**, 21, 827-831.

<sup>28</sup> *Medicine of the Prophet Cambridge, UK: The Islamic Texts Society* **1998**.

<sup>29</sup> *Medicinal Plants, National Book Trust, India* **1973**, P : 91.

éthanolique de la plante entière de *L. Inermis* présentait une activité antibactérienne<sup>30</sup> et antifongique.<sup>(16.c),31</sup>

Certains tests biologiques ont permis d'évaluer différentes activités biologiques telles que l'activité antihelminthique (nématodes tels que l'ascaride lombricoïde), antiprotozoaire (contre la maladie de sommeil), antispasmodique<sup>30</sup> et même des propriétés antituberculeuses<sup>32</sup>.

D'autres tests révèlent que l'extrait de la plante *L. Inermis* sert par voie externe comme antiparasitaire, antiseptique, antimycotique, contre la gale et comme traitement de l'abcès.<sup>33</sup>

Par contre, l'utilisation interne de l'extrait de la plante sert contre la dysenterie amibienne, les ulcères gastro-intestinaux et comme anti-diarrhéique.<sup>(7.a)</sup>

Les propriétés antimicrobiennes de cette plante ont retenu notre attention particulièrement lorsqu'elles entrent dans l'axe de recherche de notre équipe qui s'intéresse à l'étude de l'activité antibiotique et antifongique des produits naturels et de synthèse. Et sous cette base, nous avons essayé de synthétiser des analogues de la Lawsone, la molécule bioactive de *L. Inermis* dont on lui attribue plusieurs propriétés thérapeutiques.

En plus de l'activité antimicrobienne, la décoction de l'écorce et des feuilles de la plante possède des propriétés anesthésique, analgésique, anti hémorragique, anti-inflammatoire et inhibitrices de certaines enzymes peptiques.<sup>(16.b),33</sup> Certains auteurs attribuent l'activité anti-inflammatoire principalement au composé : la 5-hydroxy-2-méthyl-1,4-naphtoquinone<sup>(4.c)</sup>, alors que d'autres auteurs l'attribuent à la *Lawsone*<sup>(33.a)</sup>.

En 2007<sup>34</sup>, Khare et ses *coll.* ont rapporté que l'écorce de la tige et les racines possèdent une activité anti-inflammatoire qui est due à la présence de *isoplumbagin* et le *Lawsaritol*.

Les extraits de la plante et de ses composés purifiés ont fait l'objet de plusieurs tests d'évaluation de leurs activités biologiques<sup>35</sup>. Dans une étude récente, il a été révélé que l'extrait brut et éthanolique des feuilles de *L. Inermis* montrent à dose dépendante un effet

---

<sup>30</sup> *Plant Cell, Tissue & Organ Culture* **1997**, 51, 83–87.

<sup>31</sup> a) *Ann. Trop. Paediatrics* **1996**, 287–91 ; c) *Cellular & Molecular Life Sciences (CMLS)* **1978**, 34, 51-52.

<sup>32</sup> *Tubercle* **1990**, 71, 293-295.

<sup>33</sup> a) *Pharmacol.* **1995**, 51, 356–363; b) *Fitoterapia* **2002**, 73, 690–691.

<sup>1</sup> *Z. Naturforsch* **2004**, 59 (C), 468-476.

<sup>4.c</sup> *Phytochemistry* **1992**, 31, 2558-2560.

<sup>14</sup> *Int. J. Cosmetic Sci.* **1981**, 3, 211-226.

<sup>16.c,b</sup> b) *Phytotherapy Res.* **2007**, 21, 827–831; c) *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 69, 157–164.

<sup>33</sup> a) *Pharmacol.* **1995**, 51, 356–363; b) *Fitoterapia* **2002**, 73, 690–691.

<sup>34</sup> a) *Int. J. of Pharm. & Life Sci.* **2011**, 2 (1) 536-541 ; b) “*Indian Medicinal Plants : An Illustrated Dictionary*” Springer reference, **2007**.

<sup>35</sup> a) *Indian J. Chem. Sect.* **1997**, 36, 252-256 ; b) *Phytochemistry Lett.* In press, **2011**.

analgésique, antipyrétique et anti inflammatoire chez les rats.<sup>36</sup> Il a été rapporté que l'extrait éthanol-eau (1:1) de l'écorce de tige montre une activité hépato-protective vis-à-vis d'une toxicité provoquée par le CCl<sub>4</sub>.<sup>(16.c)</sup>

Dans une recherche récente faite par Syamsudin et ses collaborateurs, l'extrait du solvant eau-éthanol (30/70) des feuilles de la plante *L. Inermis* révèle une activité hypoglycémique et hypolipidémique, après une administration orale chez des rats diabétiques.<sup>37</sup>

En plus, ils ont rapporté que les feuilles de *L. Inermis* exhibent une activité antioxydante comparable à celle de l'acide ascorbique.<sup>1</sup>

D'autre part, vis à vis de la chevelure, ils ont montré que la plante *L. Inermis* a une action inhibitrice des teignes tondantes et on considère qu'elle stimule la croissance des cheveux et les rend moins cassants.<sup>14</sup>

### **7. 3. Autres usages**

En artisanat, *L. Inermis* était utilisée pour l'apprêt des peaux fines destinées à la maroquinerie de luxe et pour la teinture de la laine et de la soie, après addition d'alun, de tartre et de sulfate de fer.<sup>13</sup> D'autres applications apparaissent dans certaines régions de l'Afrique du Nord et du sud-ouest d'Asie où le henné est largement cultivé comme plante ornementale de haie et colorante.<sup>38</sup>

### **7. 4. Effets secondaires**

L'usage du henné pour prévenir ou embellir peut être à l'origine, dans certains cas, de l'apparition de certaines pathologies telles que l'anémie hémolytique due à une déficience de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, ainsi que de nécrose tubulaire rénale chez les animaux.<sup>39</sup> Cette anémie conduit dans certaines situations à une hyper-bilirubinémie néonatale inexplicée.<sup>40</sup>

Certains cas isolés de réactions allergiques de type immédiat ont été signalés lors de l'utilisation de teinture de la préparation de henné mélangé avec d'autres composants à base de *P*-phénylènediamine (PPD).<sup>(7.a)</sup> Lorsque le PPD pénètre dans la peau, via le tatouage, il se

---

<sup>36</sup> *Indian J. Pharmacol.* **2002**, 34, 260-263.

<sup>37</sup> a) *Res. J. Pharmacol.* **2008**, 2, 20-23 ; b) *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 121, 135-139

<sup>7.a</sup> *Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition, Edition française par Robert Anton. Technique et documentation*, **1999**, P: 262-264.

<sup>13</sup> *Dyes and Pigments* **1992**, 22, 15-25.

<sup>35.b</sup> *Phytochemistry Lett.* In press, **2011**.

<sup>38</sup> *Phytochemistry* **2001**, 58, 1195-1198.

<sup>39</sup> *Ltd. Int. J. Clin. Pract.* **2004**, 58, 530-532.

<sup>40</sup> *J. Sep. Sci* **2007**, 30, 3311-3315.

fixe sur les cellules cutanées. Et c'est finalement cette fixation qui est à l'origine des réactions allergiques causées par les préparations du henné. En revanche, la poudre de henné pur sans additif ne donnait pas de réactions, infirmant la sensibilisation à *L. Inermis*.<sup>41</sup>

### **8. Principal Agent Actif dans la Lawsonia Inermis**

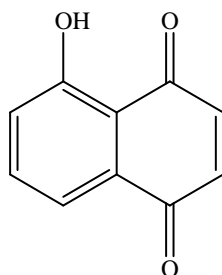
La plante *Lawsonia Inermis* (*Lawsonia alba*) connue sous l'appellation "Henné" contient plusieurs composés chimiques qui possèdent différentes activités biologiques tels qu'antifongique, antibactérienne, hypotensive, anti-amibiase, anti-protozoaire, antispasmodique, antituberculeuse, anti-diarrhéique, antihémorragique...etc.<sup>(35.b)</sup>

Les recherches bibliographiques montrent que les propriétés médicinales de cette plante sont dues à la présence de *Lawsone*, principal agent actif dans la *Lawsonia Inermis*.

#### **8.1. Biosynthèse de la Lawsone**

La présence de la *Lawsone* a été mise en évidence dans plusieurs plantes telles que *Lawsonia Inermis*, *Ammannia Baccifera* Linn, *Juglans Regia*,<sup>42</sup> *Impatiens Gladulifera*, *Impatiens Parviflora*,<sup>43</sup> *Lomatia ferruginea*<sup>44</sup> et dans *Impatiens Noli-tangere* L<sup>45</sup>. Au niveau de la plante *L. Inermis*, la *Lawsone* s'accumule dans la partie aérienne.<sup>30</sup>

La biosynthèse de la *Lawsone* dans *L. Inermis* et son isomère de position la *Juglone* (figure 8) s'effectue par l'intermédiaire de l'acide 1,4-dihydroxy-2-naphtoiique, vraisemblablement par une séquence oxydative dans laquelle l'hydroxyle remplace la fonction carboxylique ou l'hydrogène (Schéma 1).<sup>42,46</sup>



**Figure 8 :** La *Juglone*

---

<sup>41</sup> *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* **2001**, 41, 504-509.

<sup>30</sup> *Plant Cell Tissue & Organ Culture* **1997**, 51, 83-87.

<sup>42</sup> *Phytochemistry* **1974**, 13, 923-926.

<sup>43</sup> *J. Chromatography B* **2006**, 842, 28-35.

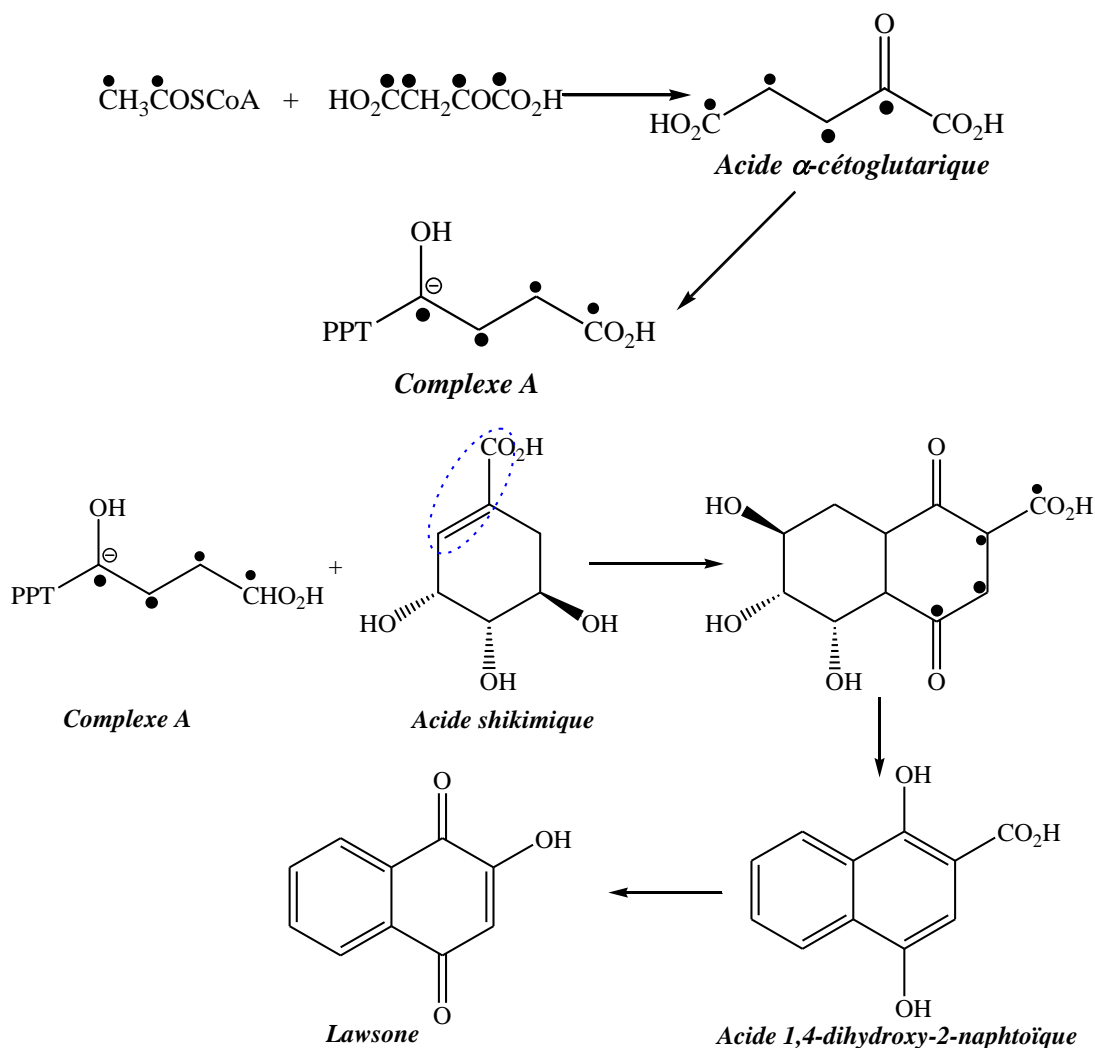
<sup>44</sup> *Phytochemistry* **1975**, 14, 801-802.

<sup>45</sup> *J. Ecology* **2003**, 91, 174-167.

<sup>46</sup> *Czech J. Food Sci.* **2007**, 25, 291-315.

A la suite d'efforts combinés de plusieurs équipes de recherche, on peut maintenant affirmer que le noyau naphtoquinonique provient de l'acide *D*-shikimique et les trois atomes non carboxyliques du glutamate.<sup>47</sup>

Ainsi, en **1970**, Guérin et ses collaborateurs ont proposé un arrangement original dans la construction du cycle naphtoquinonique où il y a une condensation de l'acide shikimique avec le complexe thiamine pyrophosphate du semialdéhyde succinyl (A) (schéma 1).<sup>48</sup>



## 8. 2. Propriétés cosmétiques de la *Lawsone*

La *Lawsone* fait partie des composés chimiques largement étudiés dans le domaine de la cosmétologie. En effet, elle est employée comme un agent antioxydant de coloration et aussi pour teindre les cheveux, les ongles, la paume des mains, la plante des pieds et même la barbe

<sup>47</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4777-4780 ; b) *Biochemistry* **1971**, 10, 3069-3078 ; c) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 40, 1090-1095 ; d) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 39, 1081-1086

<sup>48</sup> *Eur. J. Biochem.* **1970**, 15, 421-427.



des hommes. La concentration maximale de la *Lawsone* dans le produit cosmétique fini est de l'ordre de 1,5%.<sup>49</sup>

Cependant, il s'agit d'une molécule qui se fixe énergiquement sur les groupes thiols de la kératine.<sup>(7.b)</sup> Elle est capable de se fixer sur les cheveux et les ongles par des liaisons entre le carbone numéro 3 de la *Lawsone* et les fonctions libres -SH ou -NH<sub>2</sub> de la kératine.<sup>50</sup>

### **8. 3. Propriétés thérapeutiques de la Lawsone**

Les propriétés thérapeutiques de la *Lawsone* ont fait l'objet de plusieurs recherches d'évaluation et de leurs activités biologiques. Plusieurs données expérimentales ont permis de mettre en évidence ce composé par certaines propriétés biologiques telles que l'activité antibactérienne, antifongique et antispasmodique.<sup>30,33.a,51</sup>

En 1995<sup>52</sup>, S. Ali et ses collaborateurs ont découvert que la *Lawsone* extraite à partir de l'henné a montré, *in vivo*, une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique chez les rats. En plus, ils ont trouvé cliniquement que la *Lawsone* et certains de ses dérivés présentent des propriétés thérapeutiques contre la toxoplasmose cérébrale des enfants et adultes infectés par le virus du HIV.<sup>52</sup> Ils ont aussi vérifié que la *Lawsone* peut agir comme étant un inhibiteur de la respiration pour certaines cellules tumorales.<sup>52</sup> En plus, certains auteurs rapportent que la *Lawsone* possède des propriétés contraceptives féminines intéressantes.<sup>53</sup>

L'absorption de la *Lawsone* par la peau a fait l'objet d'une étude par le bureau des Sciences pharmaceutiques de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). Cette étude a prouvé que la *Lawsone* contenue dans le henné se diffuse dans la peau selon la concentration du henné utilisé et son temps d'application. Il a été montré aussi qu'une dose trop importante de la *Lawsone* absorbée par la peau est à l'origine de dommages plus ou moins sévères.<sup>54</sup>

---

<sup>7. b</sup> *Int. J. Cosmetic Sci.* **2002**, 24, 287-302.

<sup>49</sup> SCCNFP, The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Opinion **2005**.

<sup>50</sup> *Chem. Commun.* **2008**, 3513-3515.

<sup>30</sup> *Plant Cell Tissue & Organ Culture* **1997**, 51, 83-87.

<sup>33. a</sup> *Pharmacol.* **1995**, 51, 356-363.

<sup>40</sup> *J. Sep. Sci.* **2007**, 30, 3311-3315.

<sup>51</sup> a) *Monatsh. Chem.* **1947**, 77, 86-96 ; b) *Proc. Pharm. Soc. Egypt, Sci. Ed.* **1954**, 36, 101-107 ; c) *J. Cleaner Production* **2008**, 1-6.

<sup>52</sup> *Comparative Biochemistry & Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology & Endocrinology* **1995**, 112, 119-128.

<sup>53</sup> *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biol. Spectroscopy* **1998**, 54, 1091-1103.

<sup>54</sup> a) *Cutan Ocul Toxicol.* **2007**, 26 (1), 45 ; b) *Sci. Total Environ.* **2008**, 397, 244-250.

Dans une étude réalisée par Park et ses coll. (2006), la *Lawsone* a montré, à la dose de 0,1 mg/disque, une forte activité antibactérienne vis-à-vis de la souche *Helicobacter pylori* ATCC 43504. Le diamètre de la zone d'inhibition obtenu était de l'ordre de 43 mm.

#### **8. 4. Toxicité de la Lawsone**

De nos jours, l'augmentation de l'usage de la poudre du henné pour différentes applications (colorants, tatouages, shampoing) a fait que les chercheurs se sont intéressés à étudier la toxicité de son principal composant bioactif, la *Lawsone* et la sécurité de son utilisation dans le domaine industriel.<sup>40</sup>

En 2007, Munday et ses collaborateurs ont vu que certaine toxicité des dérivés de naphthoquinones (HNQ), particulièrement la *Lawsone* et ses dérivés alkylés est due à la présence de deux espèces d'oxygène,<sup>55</sup> responsable de la production des radicaux libres qui rentre dans le cycle redox en présence de l'oxygène de l'air, ceci provoque la déstabilisation des lysosomes, la libération de la cathepsine D et la diminution du potentiel membranaire mitochondrial.<sup>56</sup> D'autre part, elles sont à l'origine dans certaines situations, d'une anémie hémolytique oxydative, de nécroses tubulaires rénales chez les rats<sup>57</sup> et également observées chez des enfants ayant utilisé la HNQ<sup>58</sup>.

Le SCCNFP<sup>40</sup> (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Opinion 2005) a évalué les résultats de plusieurs études sur l'HNQ et a conclu que cette substance n'était pas appropriée pour l'usage comme agent de coloration pour les cheveux. Les données disponibles soutiennent la conclusion que la *Lawsone* constitue un risque sanitaire. Et que la *Lawsone* a le potentiel de génotoxicité /mutagenicité *in vitro* et *in vivo* et qu'aucun seuil sûr pour *Lawsone* ne peut être établi.<sup>40</sup>

#### **9. Extraction de la Lawsone à partir de la Lawsonia Inermis (l'henné)**

Plusieurs recherches ont été décrites dans la littérature étudiant l'extraction de la "*Lawsone*" dans différents milieux.

La *Lawsone* a été isolée et identifiée pour la première fois par G. Tommasi, en 1920, utilisant l'UV-visible et HPLC.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> *Dyes & pigments* **1993**, 22, 15-25.

<sup>40</sup> SCCNFP, The Scientific Committee on Cosmetic Products & Non-Food Products Intended for Consumers Opinion **2005**.

<sup>55</sup> a) *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269 ; b) *Mutat. Res.* **2008**, 650, 140-149.

<sup>56</sup> a) *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 565-574 ; b) *Chem. Res. Toxicol* **2000**, 13, 135-160.

<sup>57</sup> *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.

<sup>58</sup> *Turk. J. Pediatr* **2001**, 43, 65-66.

Des années plus tard (en **1938**), H. E. Cox a montré que l'henné contient 1 % de *Lawsonsone* et 6 % d'acide gallique.

Par contre, en **1969**, S. M. Karawya a utilisé la spectrophotométrie pour identifier les compositions de l'henné telle que la *Lawsonsone*.<sup>13</sup>

En **1980**, Z. F. Mahmoud et ses collaborateurs ont isolés à partir des feuilles de l'henné, la *Lawsonsone* avec une proportion de 0,43 % et d'autre composé tel que Lutéoline (un flavonoïde).<sup>13</sup>

En **1984**, Chadwik et Craker ont trouvé que la poudre fraîche des feuilles de la *Lawsonia Inermis* contient à peu près entre 0,5-1,5% de la *Lawsonsone*.<sup>(16.c)</sup>

En **1993**, B. M. Badri et ses collaborateurs ont utilisés la HPLC pour déterminer la proportion de la *Lawsonsone* dans l'henné, ils ont trouvés que cette dernière contient 0,57% de la *Lawsonsone*. La même méthode a été utilisée, en **1997**<sup>30</sup>, par A. T. Bakkali et ses coll., ces derniers ont trouvé une très bonne proportion en *Lawsonsone* de l'ordre de 1,44%.

En **2008**, A. Shaukat et ses collaborateurs ont proposé une nouvelle méthode d'extraction de la *Lawsonsone*, ces derniers ont utilisé un milieu aqueux basique (H<sub>2</sub>O + x % de NaOH), respectueux de l'environnement.<sup>51.c</sup>

De notre côté, nous avons suivi la même méthode utilisée par le groupe belge (A. T. Bakkali) pour extraire la *Lawsonsone* à partir de l'henné. L'extraction ou la macération se fait selon la procédure suivante :

Dans un mélange d'un litre d'eau-éthanol de proportion de (55% : 45%, v/v), on introduit 10 g de feuilles d'henné (commercial et bien séchée) ; le tout est mis sous une agitation à une température ambiante (20-25 °C) pendant 36 h.

On filtre la matière végétale et on évapore le maximum du solvant (eau-éthanol) jusqu'à l'obtention d'une solution bien concentrée, puis on filtre une autre fois le mélange, le filtrat (phase aqueuse) obtenu est acidifié par l'acide acétique glacial (~10 mL) ; ensuite on l'extrait plusieurs fois par le chloroforme. Les phases organiques ont été regroupées et lavées par une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir un résidu pâteux, qui est lavé par un mélange (9/1) hexane-dichlorométhane pour obtenir un solide. La CCM montre que la pâte obtenue est monotâche et le R<sub>f</sub> de cette tâche est le même que celui de la *Lawsonsone*.

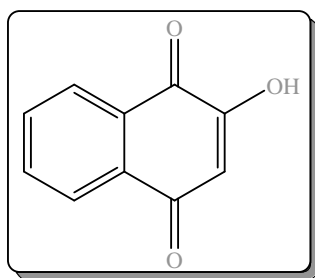
La quantité récupérée de la *Lawsonsone* est : m = 70 mg, Rdt = 0,7 %

---

<sup>16.c</sup> *Phytotherapy Res.* **2007**, 21, 827-831.

<sup>30</sup> *Plant Cell, Tissue & Organ Culture* **1997**, 51, 83-87.

<sup>51.c</sup> *J. Cleaner Production* **2008**, 1-6



L'analyse spectrale de la spectroscopie électronique IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  montre :

**IR**  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  : 3185 (OH); 1677 (C=O); 1634 (C=C); 1592 (C=C); 1212 (C-O).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,15 (s, 1H); 7,66-7,70 (t, 1H); 7,72-7,76 (t, 1H); 8,00-8,08 (m, 2H); 8,60 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 106,11; 126,7; 127,20; 132,50; 133,85; 134,30; 158,50; 182,3; 184,21.

### **III. Conclusion**

A travers ce chapitre, nous avons présenté quelques compositions de la *Lawsonia Inermis* connus sous le nom "*Henné*", leur usage cosmétique, biologique et thérapeutique, d'une part.

D'autre part, nous avons développé une méthode simple, facile et rapide (macération par le mélange eau-éthanol) pour extraire l'espèce active de la plante *Lawsonia Inermis*, la "*Lawsonone*" ; la quantité récupérée est de l'ordre de 0,7%.

**IV. Références Bibliographiques**

1. B. R. Mikhaeil, F. A. Badria, G. T. Maatooq, M. M. Amer "Antioxidant & immunomodulatory constituents of henna leaves" *Z. Naturforsch* **2004**, 59 (c), 468-476.
2. F. Romana Gallo, G. Multari, M. Giambenedetti, E. Federici "Chemical fingerprinting of *Lawsonia Inermis* L. using HPLC, HPTLC & densitometry" *Phytochemical Analysis* **2008**, 19, 550-559.
3. C. Oliveres-Ghouti "Les risques des tatouages : de l'éphémère a l'éternel..." *J. Pédiatrie & Puériculture* **2006**, 19 (7), 268-271.
4. a) F. Malekzadeh "Antimicrobial Activity of *Lawsonia inermis* L." *Appl. Microbiol.* **1968**, 16, 663-664 ; b) V.K. Sharma "Tuberculostatic activity of henna (*Lawsonia Inermis* Linn.)" *Tubercle* **1990**, 71, 293-295 ; c) M. S. Alam, M. Niwa, T. Sakai, S. Gupta, M. Ali "24 $\beta$ -Ethylcholest-4-en-3 $\beta$ -ol from the roots of *Lawsonia Inermis*" *Phytochemistry* **1992**, 31, 2558-2560.
5. S. Ben M'Rad, S. Merai, H. Grairi, S. Yaalaoui, F. Tritar, F. Djenayah "Allergie immédiate au henné pur" *Revue française d'allergologie & d'immunologie clinique* **2004**, 44, 159-160.
6. a) E. Ernst "Adverse effects of herbal drugs in dermatology" *British J. Dermatol.* **2000**, 143, 923-929 ; b) P. P. Joy, J. Thomas, S. Mathew, B. P. Skaria "Medicinal Plants" *Tropical Horticulture Vol. 2. Naya Prokash, Calcutta* **2001**, pp. 449-632.
7. a) M. Wichtl "Plantes thérapeutiques" *Tradition, pratique officinale. Science et thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. Technique et documentation.* **1999**, pp. 262-264 ; b) A. C. Dweck "Natural Ingredients for colouring and styling" *Int. J. Cosmetic Sci.* **2002**, 24, 287-302.
8. J. Kazandjieva, I. Grozdev, N. Tsankov "Temporary henna tattoos" *Clinics in Dermatol.* **2007**, 25, 383-387.
9. H. Roques "Précis de botanique pharmaceutique, Phanérogamie" *Librairie Maloine S. A.* **1960**, pp. 546.
10. I. Paul "Encyclopédie des plantes médicinales" *Dorling Kindersley Limited, Londres* **2001**, pp. 226.
11. a) P. Crété "Précis de botanique" *Tome II. Masson* **1965**, pp. 277 ; c) R. Merad Chiali "Contribution à la connaissance de la pharmacopée traditionnelle Algérienne. Les eventaires du Grand-Alger, Partie II." *Thèse de Doctorat d'état en pharmacie, Université d'Alger, Institut des Sciences Médicales* **1973**, pp. 142-144.
12. N. Lekouch, A. Sedki, A. Nejmeddine, S. Gamon "Lead and traditional Moroccan pharmacopoeia" *Sci. Total Environ.* **2001**, 280, 39-43.
13. B. M. Badri & S. M. Burkinshaw "Dyeing of Wool & Nylon 6.6 with Henna & *Lawsonia*" *Dyes and Pigments* **1993**, 22, 15-25.
14. J. P. Forestier "A cosmetic senna, *Cassia obovata*: 'Neutral Henna'" *Int. J. Cosmetic Sci.* **1981**, 3, 211-226.

15. a) S. M. Talaat, M. E. Hanke "The Biochemistry And Physiology Of Henna (*Lawsonia Alba*) : Its Use As A Remedy For Intestinal Amoebiasis" *Transactions of the royal society of Tropical medicine & hygiene* **1961**, 55, 56-62 ; b) D. C. McMillan, S. D. Sarvate, J. E. Oatis Jr., D. J. Jollow "Role of Oxidant Stress in *Lawsonia*-Induced Hemolytic Anemia" *Toxicol. Sci.* **2004**, 82, 647-655.
16. a) S. Gupta, M. Ali, M. S. Alam "A naphthoquinone from *Lawsonia inermis* stem bark" *Phytochemistry* **1993**, 33, 723-724 ; b) S. Ahmed, A. Rahman, A. Alam, M. Saleem, M. Athar, S. Sultana "Evaluation of the efficacy of *Lawsonia alba* in the alleviation of carbon tetrachloride induced oxidative stress" *J. Ethnopharmacol* **2000**, 69, 157-164 ; c) B. S. Nayak, G. Isitor, E. M. Davis, G. K. Pillai "The evidence based wound healing activity of *Lawsonia inermis* Linn" *Phytotherapy Research* **2007**, 21, 827-831.
17. D. K. Bhardwaj, R. Murari, T. R. Seshadri, R. Singh "Lacoumarin from *Lawsonia Inermis*" *Phytochemistry* **1976**, 15, 1789.
18. a) B. Saadaoui, J. Bekir, J. Akrouf, S. Ammar, A. Mahjoub, M. Mars "Etude de la composition et du pouvoir antioxydant des composés phénoliques de quelques espèces végétales de l'aride tunisien" *Revue des Régions Arides-Numéro spécial-Actes du séminaire international « les Plantes à Parfum, Aromatiques & Médicinales » (SIPAM)* **2004**, 316-321 ; b) M. M. Cowan "Plant product as antimicrobial agents" *Clinical Microbiol. Reviews* **1999**, 12, 564-582.
19. O. O. Adebola, O. Ekundayo, A. K. Wilfried "Essential Oil Composition of *Lawsonia Inermis* L. Leaves from Nigeria" *J. Essential Oil Res.* **2005**, 17 (4), 403-404.
20. O. O. Akiola, A. O. Isiaka, M. W. Tameka, N. S. William "Study on the essential oil of *Lawsonia Inermis* (L) Lythraceae" *J. Essential Oil-Bearing Plants* **2007**, 10, 184-188.
21. T. Chakrabarty, G. Poddar, J. St-Pyrek "Isolation of dihydroxy lupene and dihydroxy lupane from the bark of *Lawsonia Inermis*" *Phytochemistry* **1982**, 21, 1814-1816.
22. K. C. Wong, Y. E. Teng "Volatile Components of *Lawsonia inermis* L. Flowers" *J. of Essential Oil Res.* **1995**, 7, 425-428.
23. a) D. Kirkland, D. Marzin "An assessment of the genotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, the natural dye ingredient of Henna" *Mutat. Res.* **2003**, 537 (2), 183-199 ; b) G. J. Nohynek, D. Kirkland, D. Marzin, H. Toutain, C. Leclerc-Ribaud, H. Jinnai "An assessment of the genotoxicity and human health risk of topical use of kojic acid [5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one]" *Food Chem. Toxicol.* **2004**, 42, 93-105 ; c) R. Bentley, R. Meganathan "Biosynthesis of Vitamin K (Menaquinone) in Bacteria" *Microbiol. Reviews* **1982**, 46, 241-280.
24. M. Demello, *Encyclopedia of body Adornment. Greenwood Press Westport, Connecticut-London*, **2007**. P: 38-108
25. R. Sauriasari, D. Wang, Y. Takemura, K. Tsutsui, N. Masuoka, K. Sano, M. Horita, B. Wang, K. Ogino "Cytotoxicity of lawsonie and cytoprotective activity of antioxidants in catalase mutant *Escherichia coli*" *Toxicol.* **2007**, 235, 103-111.
26. J. Matulich, J. Sullivan "A temporary henna tattoo causing hair and clothing dye allergy" *Contact Dermatitis* **2005**, 53, 33-36.

27. B. Nils, C. H. Ole, F. H. Steen "Survey of chemical substances in kohl and henna products" *Danish Ministry of Environment, environmental Protection agency* **2005**.
28. I. Q. Al-Jawziyya translation by P. Johnstone *Medicine of the Prophet, Cambridge, UK: The Islamic Texts Society* **1998**.
29. S. K. Jain "Medicinal Plants" *National Book Trust, India*, **1973**, pp. 91.
30. A. T. Bakkali, M. Jaziri, A. Foriers, Y. Vander Hyeden, M. Vanhaelen, J. Homès "Lawsonie accumulation in normal & transformed cultures of henna, *Lawsonia Inermis*" *Plant Cell, Tissue & Organ Culture* **1997**, 51, 83-87.
31. a) H. H. Kandil, M. M. al-Ghanem, M. A. Sarwat, F. S. al-Thallab "Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) inducing haemolysis among G6PD-deficient newborns. A new clinical observation" *Ann. Trop. Paediatr.* **1996**, 287-91 ; b) R. D. Tripathi, H. S. Srivastava, S. N. Dixit "A fungitoxic principle from the leaves of *Lawsonia inermis lam.*" *Cellular & Molecular Life Sci.* **1978**, 34, 51-52.
32. V. K. Sharma "Tuberculostatic activity of henna *Lawsonia inermis* Linn" *Tubercle* **1990**, 71, 293-295.
33. a) B. H. Ali, A. K. Bashir, M. O. M. Tanira "Antiinflammatory, antipyretic and analgesic effects of *Lawsonia inermis* L. (henna) in rats" *Int. J. Experimental & Clinical Pharmacology* **1995**, 51, 356-363; b) S. Yogisha, D. S. Samiulla, D. Prashanth, R. Padmaja, A. Amit "Trypsin inhibitory activity of *Lawsonia Inermis*" *Fitoterapia* **2002**, 73, 690-691.
34. a) A. S. Borade, B. N. Kale, R. V. Shete "A phytopharmacological review on *Lawsonia inermis* (Linn.)" *Int. J. of Pharm. & Life Sci.* **2011**, 2 (1) 536-541 ; b) C. P. Khare "*Indian Medicinal Plants*" *An Illustrated Dictionary* Springer, **2007**, pp. 250.
35. a) G. Handa, A. Kapil, S. Sharma, S. Jagdev "Lawnermis acid a new anticomplementary triterpenoids from *Lawsonia inermis* seeds" *Indian J. Chem.* **1997**, 36, 252-256 ; b) *Phytochemistry Lett. In press* 2011.
36. K. Bhuvaneswari, G. S. Poongothai, B. Kuruvilla A. B. Raju "Inhibitory concentrations of *Lawsonia innermis* dry powder for urinary pathogens" *Ind. J. Pharmacol.* **2002**, 34, 260-263.
37. I. Syamsudin, H. Winarno "The effects of Inai (*Lawsonia inermis*) leave extract on blood sugar level: An Experimental Study" *Res. J. Pharmacol.* **2008**, 2, 20-23 ; b) J. C. Müller, G. K. Giuliana, C. B. Botelho Aedra, C. A. Boareto, D. Y. Rattmann, E. S. Martins, D. A. Cabrini, M. F. Otuki, R. D. Paulo "*Morinda citrifolia* Linn (Noni): *In vivo* and *in vitro* reproductive toxicology" *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 121, 135-139.
38. B. S. Siddiqui, M. N. Kardar "Triterpenoids from *Lawsonia alba*" *Phytochemistry* **2001**, 58, 1195-1198.
39. A. N. Kök, M. V. Ertekin, V. Ertekin, B. Avci "Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings" *Ltd Int J Clin Pract* **2004**, 58, 530-532.
40. N. S. El-Shaer, J. M. Badr, M. A. Aboul-Ela, Y. M. Gohar "Determination of lawsone in henna powders by high performance thin layer chromatography" *J. Sep. Sci.* **2007**, 30, 3311-3315.
41. C. J. Le Coz "Risque des peintures cutanées ou tatouages labiles au « Henné noir »" *Rev. Fr. Allergol Immunol Clin* **2001**, 41, 504-509.

42. J. M. C. Geuns, J. C. Ovendrig "Hormonal control of sterol biosynthesis in *Phaseolus aureus*" *Phytochemistry* **1974**, 13, 923-926.
43. P. Babula, R. Mikelova, V. Adam, R. Kizek, L. Havel, Z. Sladky, "Using of liquid chromatography coupled with diode array detector for determination of naphthoquinones in plants and for investigation of influence of pH of cultivation medium on content of plumbagin in *Dionaea muscipula*" *J. Chromatogr. B* **2006**, 842, 28-35.
44. A. R. Mehendale, R. H. Thomson "Binaphthoquinones in *Lomatia ferruginea*" *Phytochemistry* **1975**, 14, 801-802.
45. P. E. Hatcher "Biological Flora of the British Isles: *Impatiens noli-tangere* L." *J. Ecology* **2003**, 91, 147-167.
46. V. J. Davídek Jiří, C. Karel "Biosynthesis of Food Constituents: Natural pigments, part 1" *Czech J. Food Sci.* **2007**, 25, 291-315.
47. a) I. M. Campbell "the roles of alanine, aspartate and glutamate in *Impatiens balsamina*" *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4777-4780 ; b) I. M. Campbell, D. J. Robins, M. Kelsey, R. Bentley "Biosynthesis of bacterial menaquinones (vitamin K2)" *Biochem.* **1971**, 10, 3069-3078 ; c) P. Dansette, R. Azerad "A new intermediate in naphthoquinone and menaquinone biosynthesis" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 40, 1090-1095 ; d) D. J. Robins, I. M. Campbell, R. Bentley "Glutamate- $\alpha$  precursor for the naphthalene nucleus of bacterial menaquinones" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 39, 1081-1086
48. M. Gubrin, M. M. Leduc, R. G. Azerad "Biosynthèse du noyau naphthoquinonique des menaquinones bactériennes" *Eur. J. Biochem.* **1970**, 15, 421-427.
49. SCCNFP, *The Scientific Committee on Cosmetic Products & Non-Food Products Intended for Consumers Opinion* **2005**.
50. R. Jelly, S. W. Lewis, C. Lennard, K. F. Lim, J. Almog "Lawsone: a novel reagent for the detection of latent fingerprints on paper surfaces" *Chem. Commun.* **2008**, 3513-3515.
51. a) O. Hoffmann, W. Ostenhof, O. Krappup "Bacteriostatic quinones and other antibiotics" *Monatsh. Chem.* **1947**, 77, 86-96 ; b) I. Fahim, A. M. Hossein "A contribution to the study of *Lawsonia inermis*." *Proc. Pharm. Soc. Egypt, Sci. Ed.* **1954**, 36, 101-107 Dans A. T. Bakkali1, M. Jaziri1, A. Foriers, Y. Vander Heyden, M. Vanhaelen, J. Hom "Lawsone accumulation in normal and transformed cultures of henna, *Lawsonia inermis*" *Plant Cell, Tissue and Organ Culture* **1997**, 51, 83-87; c) A. Shaukat, H. Tanveer, N. Rakhashanda "Optimization of alkaline extraction of natural dye from Henna Leaves and its dyeing on cotton by exhaust method" *J. Cleaner Prod.* **2008**, 1-6.
52. A. Morello, M. Pavani, J. A. Garbarino, M. C. Chamy, C. Frey, J. Mantilla, A. Guerrero, Y. Repetto, J. Ferreira "Effects and mode of action of 1,4-naphthoquinones isolated from *Calceolaria sessilis* on tumoral cells and *Trypanosoma parasites*" *Comp. Biochem. Physiol.* **1995**, 112, 119-128.
53. R. Hanna, J. N. Maciej, L. Lapinsky, L. Adamowicz "Molecular structure & infra red spectra of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone: Experimental matrix isolation & theoretical Hartree-Fock & post



- Hartree-Fock study" *Spectrochimica Acta Part A : Mol. Biomol. Spectroscopy* **1998**, 54, 1091-1103.
- 54.** a) M. E. Kraeling, R. L. Bronaugh, C. T. Jung "Absorption of Lawsone through human skin" *Cutan Ocul Toxicol* **2007**, 26 (1), 45 dans N. Jallad Karim, C. Espada-Jallad "Lead exposure from the use of *Lawsonia inermis* (Henna) in temporary paint-on-tattooing and hair dying" *Sci. total envir.* **2008**, 397, 244-250 ; b) K. N. Jallad, C. Espada-Jallad "Lead exposure from the use of *Lawsonia inermis* (henna) in temporary paint-on-tattooing & hair dying" *Sci. Total Environ.* **2008**, 397, 244-250.
- 55.** a) R. Munday, B. L. Smith, C. M. Munday "Structure-activity relationships in the haemolytic activity & nephrotoxicity of derivatives of 1,2- & 1,4-naphthoquinone" *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269 ; b) L. F. d. C. Medina, C. M. Viau, D. J. Moura, J. Saffi, V. Stefani, A. Brandelli, J. A. P. Henriques "Genotoxicity of aminohydroxynaphthoquinones in bacteria, yeast, & Chinese hamster lung fibroblast cells" *Mutat. Res.* **2008**, 650, 140-149.
- 56.** K. Ollinger, U. T. Brunk "Oxidative stress-induced cellular injury is mediated through lysosomal damage" *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 565-574 ; b) L. B. Judy, A. T. Michael, M. P. Trevor, D. Glenn, J. M. Terrence "Role of Quinones in Toxicology" *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, 13, 135-160.
- 57.** R. Munday, B. L. Smith, E. A. Fowke "Haemolytic activity & nephrotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone in rats" *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.
- 58.** C. Devecioglu, S. Katar, O. Dogru, M.A. Tas, "Henna-induced hemolytic anemia & acute renal failure" *Turk. J. Pediatr.* **2001**, 43, 65-66.

# *CHAPITRE III*

*Synthèse des dérivés de 2-hydroxynaphthoquinone  
substituées en position 4*

«Les chimistes sont parmi les personnes les plus aptes à relever les défis d'un développement réel, universel et durable de l'humanité»

*Dr. Bernard Mahieu*

## **I. INTRODUCTION**

Dans un premier volet de cette partie, nous nous sommes intéressés aux dérivés de quinones substituées en position 4 et plus particulièrement les naphtoquinones, leurs propriétés biologiques et les différentes voies de synthèses décrites dans la littérature.

Dans un deuxième volet, nous nous sommes intéressés à la réaction domino mettant en jeu le sel de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone de sodium.

L'intérêt élevé des dérivés de 1,2 et 1,4-naphtoquinones est lié à la présence du noyau quinonique ainsi qu'à la nature et la position du substituant sur ce noyau. La présence d'un groupement alkyle ou aryle et même un dérivé halogéné etc... sur le carbone numéro 3 ou 4 semble être d'un grand apport à l'activité biologique ou thérapeutique. Ce sont des produits naturels rencontrés dans un grand nombre de plantes mais aussi dans le règne animal. Ainsi, de nombreuses synthèses de dérivés de naphtoquinones ont été rapportées dans la littérature et dans ce chapitre, nous nous limiterons au cas des composés substitués en position 4.

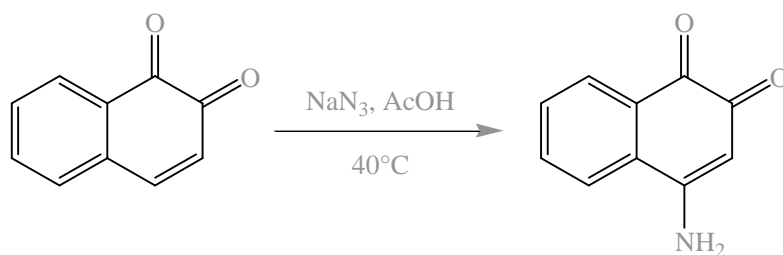
Afin d'illustrer les principales méthodologies utilisées, seules les synthèses les plus représentatives seront décrites.

## **II. Synthèses des 4-alkyl (aryl)-2-hydroxynaphtoquinones et ses dérivés décrites dans la littérature**

La synthèse la plus ancienne a été lancée pour la première fois par L. F. Fieser et ses collaborateurs ; En 1935<sup>1</sup>, ils ont proposé une stratégie simple et rapide de synthèse du 4-amino-1,2-naphtoquinone à partir de 1,2-naphtoquinone avec l'azide de sodium dans un milieu qui contient l'acide acétique glacial (schéma 1).

---

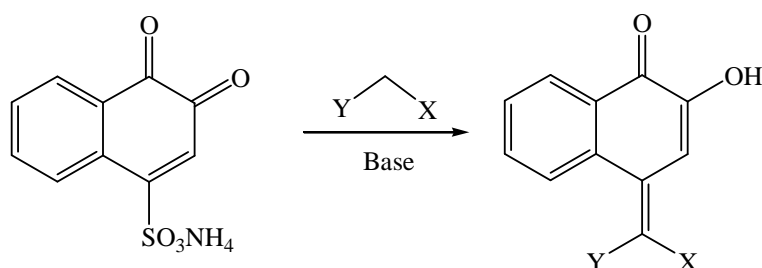
<sup>1</sup> *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1941-1946.



**Schéma 1** : Synthèse de 4-amino-1,2-naphtoquinone

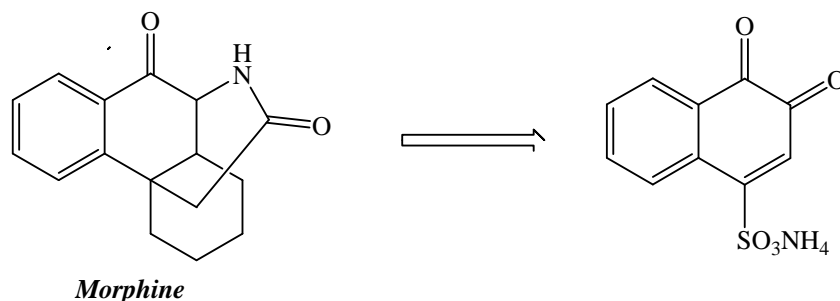
Quatre ans plus tard, en 1939<sup>2</sup>, la même équipe a établi une nouvelle approche de synthèse de 2-hydroxynaphtoquinones substituées en position 4 (ou autre position) à partir de différents réactifs tels que  $\beta$ -napthohydroquinone, 4-alkyl-1-naphtols et les dérivés de 2-aminonaphtol avec le dichlorodiphénylméthane et même avec les aldéhydes.

D'autre part, ils ont abordé une autre stratégie de synthèse, faite en une seule étape pour accéder aux différentes naphtoquinones substituées en position 4 en utilisant le sel d'ammonium de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec des méthylènes acide (schéma 2).



**Schéma 2** : Synthèse de 2-hydroxynaphtoquinométhane

En 1948, M. Gates et ses collaborateurs<sup>3</sup> ont repris la même idée de Fieser et ses coll. pour synthétiser la *Morphine* (schéma 3) et *N-méthylisomorphinane*, deux substances possédant des activités biologiques très importantes, selon un enchaînement d'étapes et à partir de l'acide (ou l'ammonium) de 1,2-naphtoquinone-4-sulfonique (sulfonate) avec le cyano-acétate d'éthyle en présence d'un milieu alcalin.

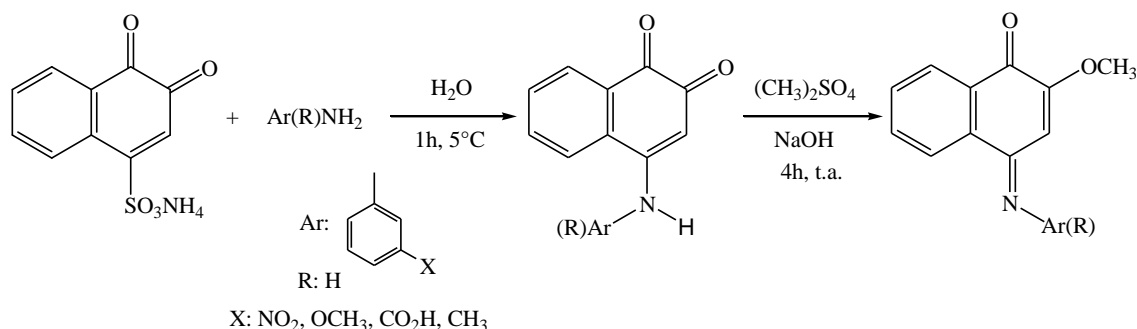


**Schéma 3** : Synthèse de la Morphine

<sup>2</sup> a) *J. Chem. Am. Soc.* **1939**, 61, 596-608 ; b) *J. Chem. Am. Soc.* **1939**, 61, 417-423.

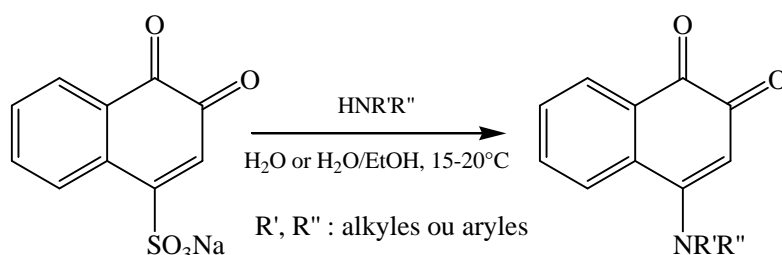
<sup>3</sup> a) *J. Org. Chem.* **1950**, 72, 1141-1146 ; b) *J. Org. Chem.* **1948**, 70, 2261- 2263.

Les composés de 4-aminonaphtoquinones ont été largement étudiés par L. F. Fieser et M. Fieser en **1934**. Des années plus tard, en **1969**, L. M. Phipps et ses collaborateurs<sup>4</sup> ont repris la même idée décrite précédemment en utilisant le sel de 1,2-naphtoquinone-4-sulfonate d'ammonium avec une nouvelle série d'amine (schéma 4). Les produits obtenus ont été caractérisés par l'analyse U.V.-visible.



**Schéma 4** : Synthèse de 4-arylamino-1,2-naphtoquinones

A la même année, E. F. Elslager et ses collaborateurs<sup>5</sup> ont repris l'idée de Fieser en synthétisant les 4-amino-1,2-naphtoquinones avec des rendements faibles (9-53%), en condensant le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec une série d'amines dans l'eau ou un mélange d'eau/éthanol (schéma 5); ces composés sont marqués en tant qu'anti-glycolytiques.<sup>5</sup>



**Schéma 5** : Synthèse de 4-amino-1,2-naphtoquinones

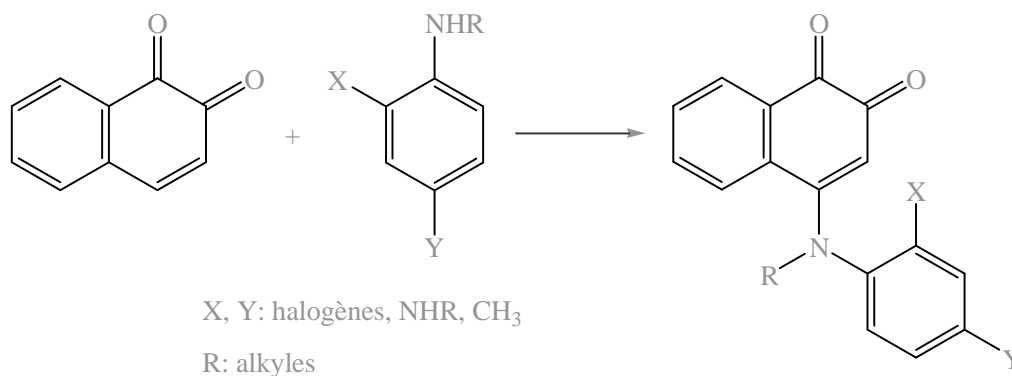
En **1978**, J. M. Tedder et ses collaborateurs<sup>6</sup> ont proposé une nouvelle voie de synthèse de 4-(N-arylamino)-1,2-naphtoquinones avec des rendements variés entre 29-76% et 100% en utilisant le 1,2-naphtoquinone avec une série d'amines aromatiques (schéma 6).

<sup>4</sup> *Tetrahedron* **1969**, 25, 5807-5813.

<sup>5</sup> *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 104-109.

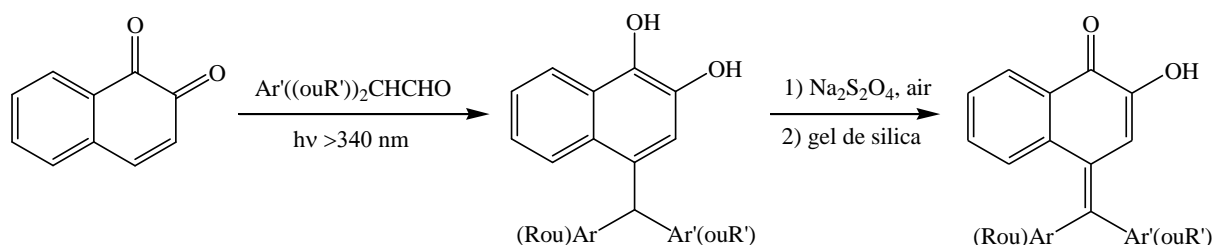
<sup>6</sup> *Tetrahedron* **1978**, 34, 1377-1380.

<sup>7</sup> *Chem. Lett.* **1979**, 1097-1100.



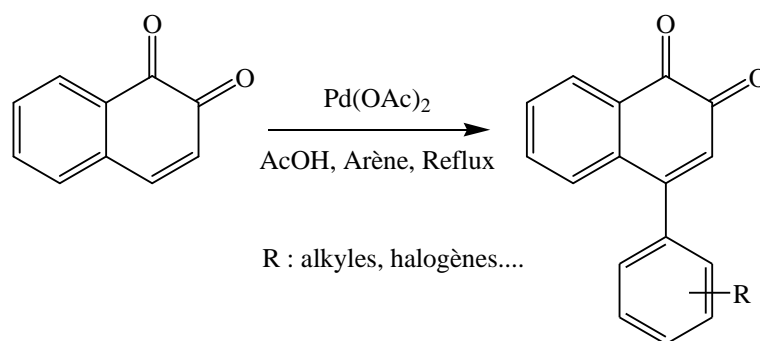
**Schéma 6** : Synthèse de 4-(N-arylamino)-1,2-naphtoquinones

En 1979, K. Maruyama et ses collaborateurs<sup>7</sup> ont établi une nouvelle stratégie pour accéder aux dérivés de 4-aryl-2-hydroxynaphtoquinones, à partir de 1,2-naphtoquinone avec une série d'aldéhydes sous irradiation  $h\nu$  (schéma 7), les rendements étaient très faibles.



**Schéma 7** : Synthèse de 4-aryle-2-hydroxynaphtoquinones

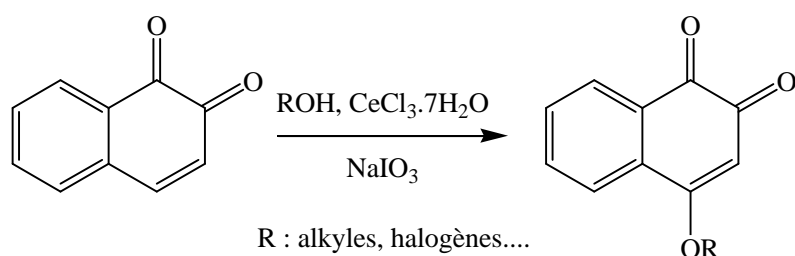
En 1985, Itahara et ses collaborateurs<sup>1</sup> ont trouvé une nouvelle stratégie de synthèse d'une autre série de dérivé de 4-aryl-1,2-naphtoquinones à partir de 1,2-naphtoquinone, en présence d'un catalyseur à base de palladium (Pd(OAc)<sub>2</sub>) dans l'acide acétique et sous reflux d'arène (schéma 8).



**Schéma 8** : Synthèse de 4-aryle-1,2-naphtoquinones

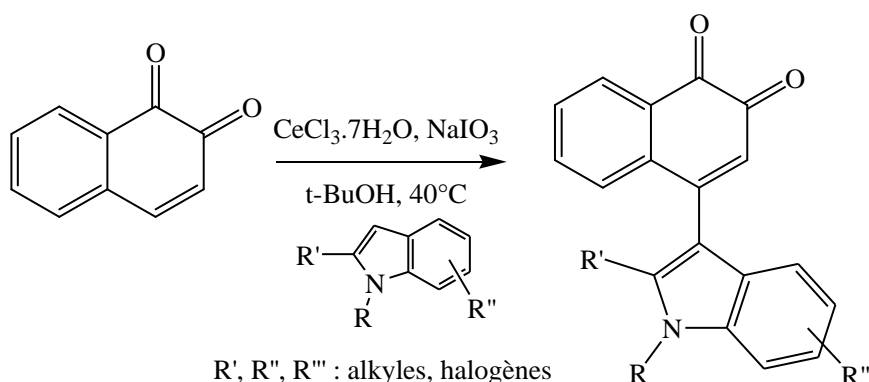
<sup>1</sup>Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1941-1946.

En **1986**, une équipe Japonaise<sup>8</sup> a synthétisé une nouvelle série de composés de type 4-alkoxy-1,2-naphtoquinone en utilisant le chlorure de cérium hydraté  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  et l'iodate de sodium dans l'alcool avec l'ortho du naphtoquinone (schéma 9).



**Schéma 9 :** Synthèse de 4-alkoxynaphtoquinones

En **1996**, J. C. Henrion et ses collaborateurs<sup>1</sup> ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de 1,2-naphtoquinone substituées en position 4, à partir de 1,2-naphtoquinone en présence de chlorure de cérium hydraté et l'iodate de sodium avec des dérivés d'indole (schéma 10).



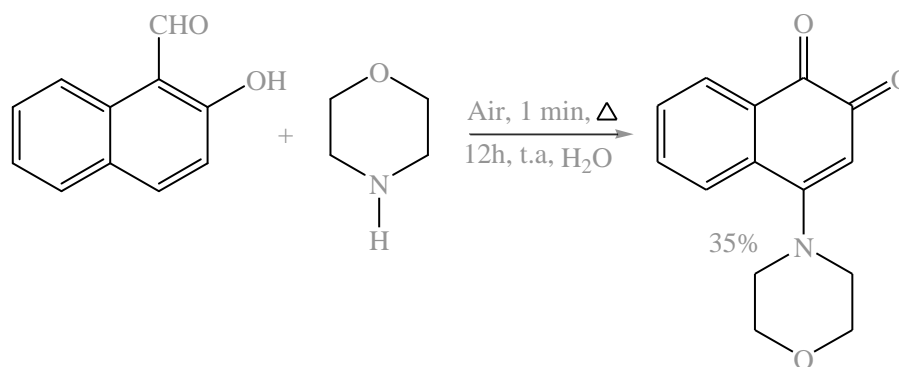
**Schéma 10 :** Synthèse de 4-Indolyne-1,2-naphtoquinones

En **1997**, L. YuUkhin et ses collaborateurs<sup>9</sup> ont développé une stratégie de synthèse de 4-morpholino-1,2-naphtoquinone, à partir de 2-hydroxy-1-naphthaldehyde et de la morpholine dans l'eau et en présence d'air (schéma 11).

<sup>8</sup> *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2959.

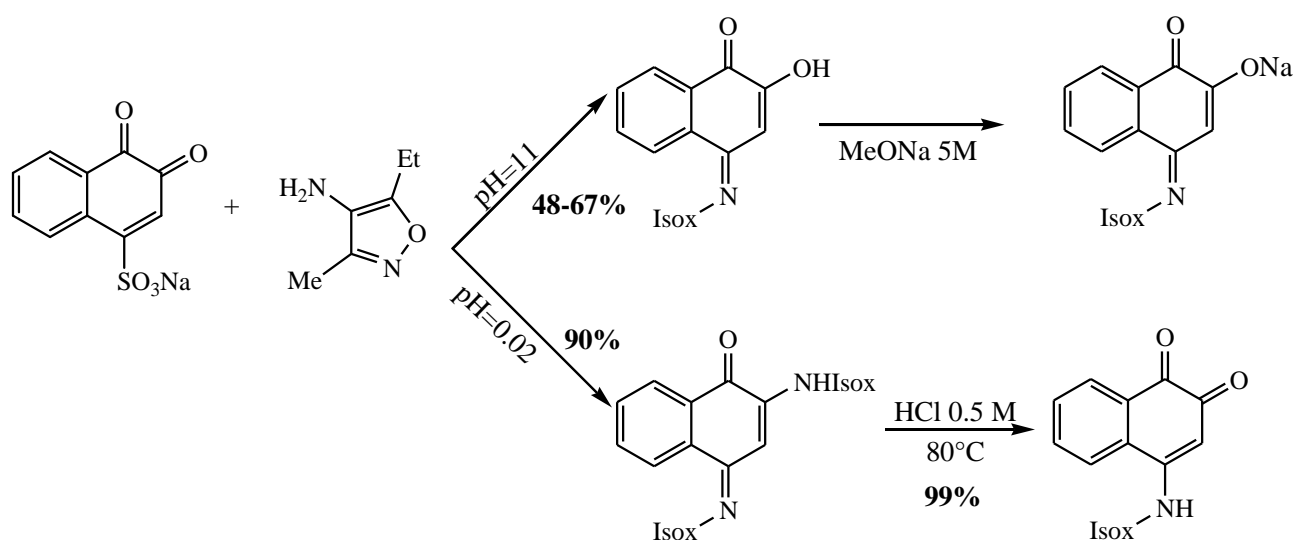
<sup>1</sup> *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1941-1946.

<sup>9</sup> *Mendeleev Commun* **1997**, 7(4), 153-154.



**Schéma 11 :** Synthèse de 4-morpholino-1,2-naphtoquinone

En **1999**, M. M. de Bertorello et ses collaborateurs<sup>10</sup> ont effectué une synthèse de nouvelles séries d'isoxazolnaphtoquinones, suite à un travail qui a été déjà commencé en **1990** par la même équipe de son laboratoire, dans lequel, ils ont condensé les dérivés de l'isoxazole sur le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone dans une solution aqueuse avec deux pH différents (pH=11 et pH=0,02) (schéma 12).



**Schéma 12 :** Synthèse d'isoxazolnaphtoquinones

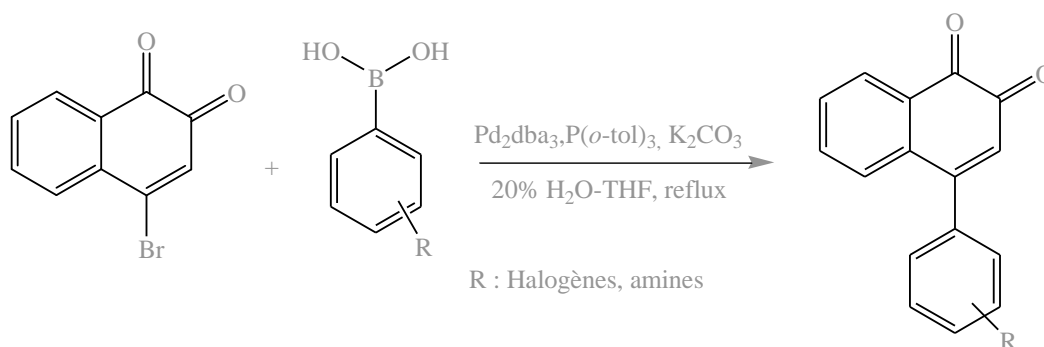
En **2001**, R. A. Urbanek et ses collaborateurs<sup>11</sup> ont établi une nouvelle approche simple et rapide pour accéder aux dérivés de 4-aryle (amino)-1,2-naphtoquinones, ces dernières ont été préparées selon Le couplage de Suzuki de 4-bromo-1,2-naphtoquinones avec divers acides d'arylboronique catalysé par le palladium (schéma 13).

<sup>10</sup> *J. Chem. Research (S)* **1999**, 110-111.

<sup>1</sup> *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1941-1946.

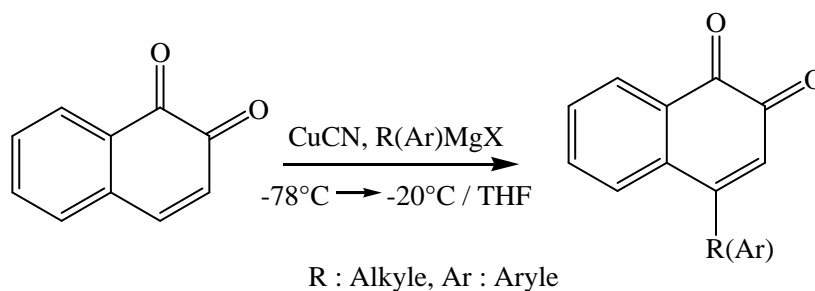
<sup>11</sup> *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1777-1793.





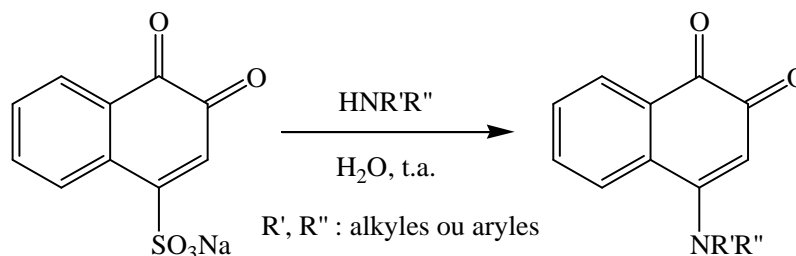
**Schéma 13 :** Synthèse de 4-aryle (amino)-1,2-naphtoquinones

En 2002, une équipe coréenne<sup>1</sup> a proposé de nouvelles conditions pour synthétiser les dérivés de 4-aryle (alkyle)-1,2-naphtoquinone en utilisant toujours le 1,2-naphtoquinone avec les organomagnésiens, à basse température et en présence d'un catalyseur à base de cuivre (schéma 14).



**Schéma 14 :** Synthèse de 4-aryle (alkyle)-1,2-naphtoquinones à partir d'un organomagnésien

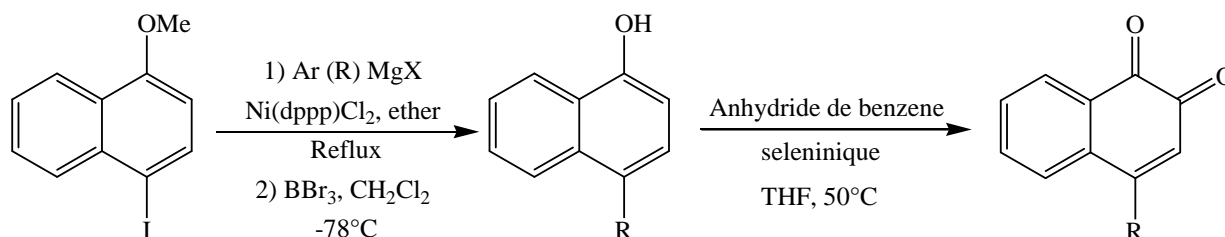
A la même année (2002) et dans le cadre de la préparation d'une série de produits antidiabétiques de type 4-amino-1,2-naphtoquinones, J. H. Ahn et ses collaborateurs<sup>1</sup> ont repris la même synthèse de F. Fieser pour mettre au point une nouvelle série de ce type de composés, en utilisant le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone en présence de  $K_2CO_3$  avec les dérivés d'alkyles ou aryles d'amines (schéma 15).



**Schéma 15 :** Synthèse de 4-amino-1,2-naphtoquinones

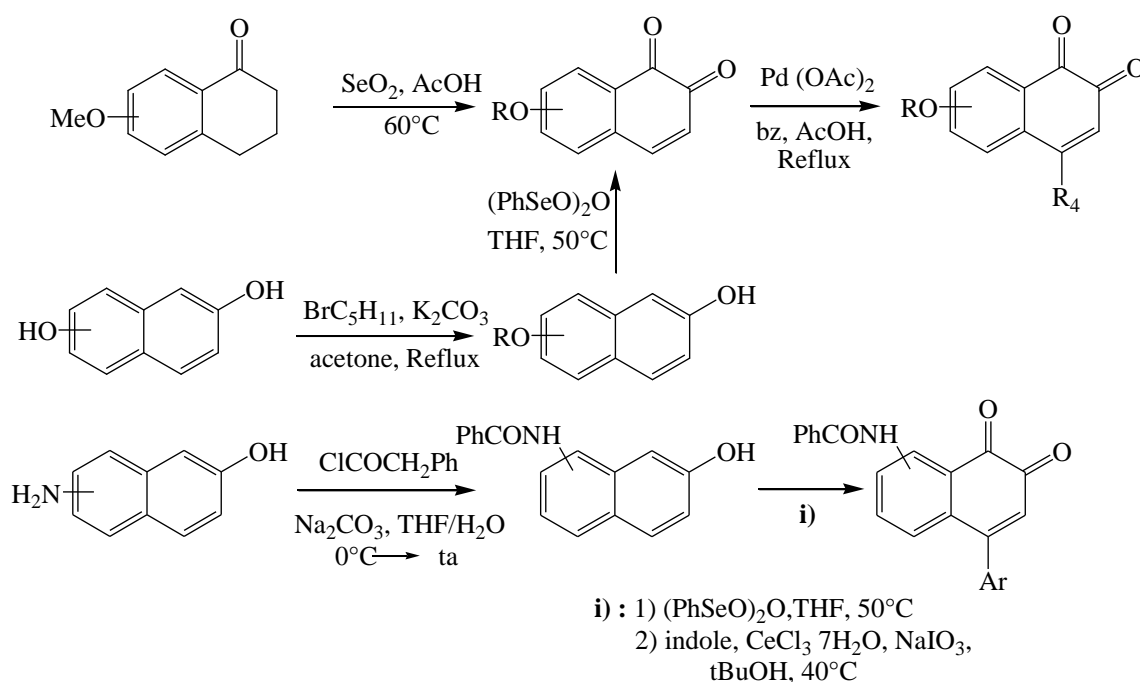
D'autre part, la même équipe Coréenne<sup>1</sup> a proposé une autre stratégie de synthèse pour ces dérivés de 4-aryle (alkyle)-1,2-naphtoquinones en utilisant le 1-iodo-4-méthoxynaphtalène

avec le réactif de Grignard de benzyle et le cyclohexyle en présence d'un catalyseur homogène (Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>) en reflux d'éther d'éthyle, suivi d'une déméthylation à basse température en présence de BBr<sub>3</sub> et d'une oxydation par le benzène Sélénique anhydride à 50°C (schéma 16).



**Schéma 16 :** Synthèse de 4-aryle (alkyle)-1,2-naphtoquinones utilisant un organomagnésien catalysé par le dérivé de Nickel

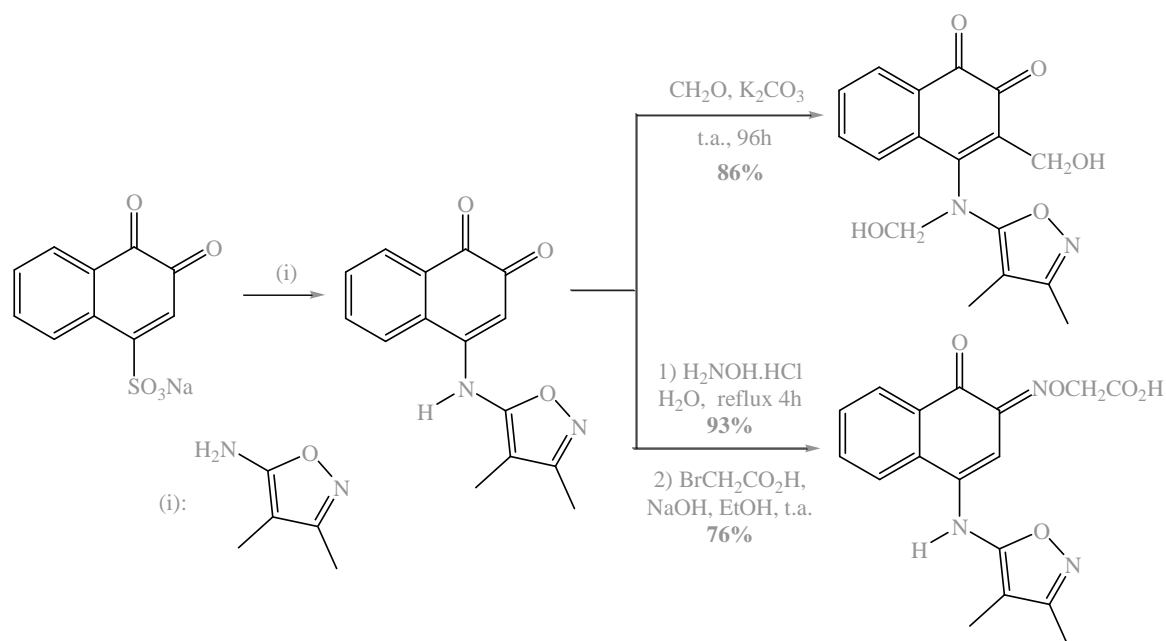
La même équipe a pensé à synthétiser les 4-aryl-1,2-naphtoquinone<sup>1</sup> substitués en position 4 à partir de  $\beta$ -naphtol, en trois étapes (Schéma 17).



**Schéma 17 :** Synthèse de 4-aryle (alkyle)-1,2-naphtoquinones utilisant un organométallique

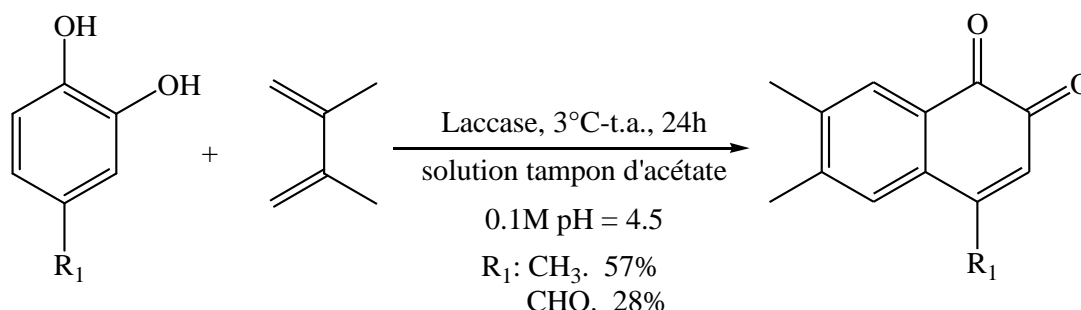
En 2004, N. R. Sperandeo et ses collaborateurs<sup>12</sup> ont repris la même stratégie de synthèse décrite par F. Fieser et ses coll. ; en ajoutant le même réactif de départ sous forme d'un sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone condensé avec une série d'isoxazoles (schéma 18).

<sup>12</sup> *IL Farmaco* 2004, 59, 431-435.



**Schéma 18 :** Synthèse de 4-isoxazol-1,2-naphtoquinones

En 2007, J. R. Arthur et ses collaborateurs<sup>13</sup> ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder à la 4-méthyl (ou 4-carbaldéhyde) naphtoquinones, en utilisant la réaction de Diels-Alder entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et le pyrocatechol (substitué en position 4) en présence du Laccase et une solution tampon d'acétate de 0,1M (schéma 19).



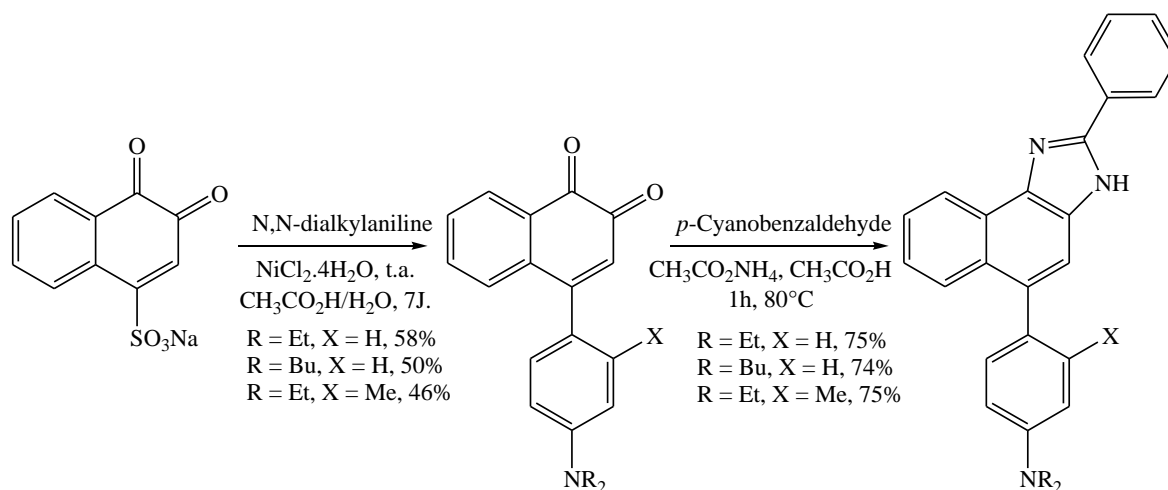
**Schéma 19 :** Diels-Alder pour synthétiser les 4-alkyl-1,2-naphtoquinones

Récemment, en 2009, Y. Oyama et ses collaborateurs<sup>14</sup> ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder aux dérivés d'imidazo[4,5-*a*]naphtalène (fluorophores). L'étape clé est une réaction entre le sel de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone de sodium avec les dérivés de *N,N*-dialkylaniline en présence de chlorure de nickel (II) pour préparer les 4-aryl-1,2-naphtoquinones avec des rendements moyens (46-58%). Ce dernier est condensé sur le *p*-

<sup>13</sup> *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2983-2987.

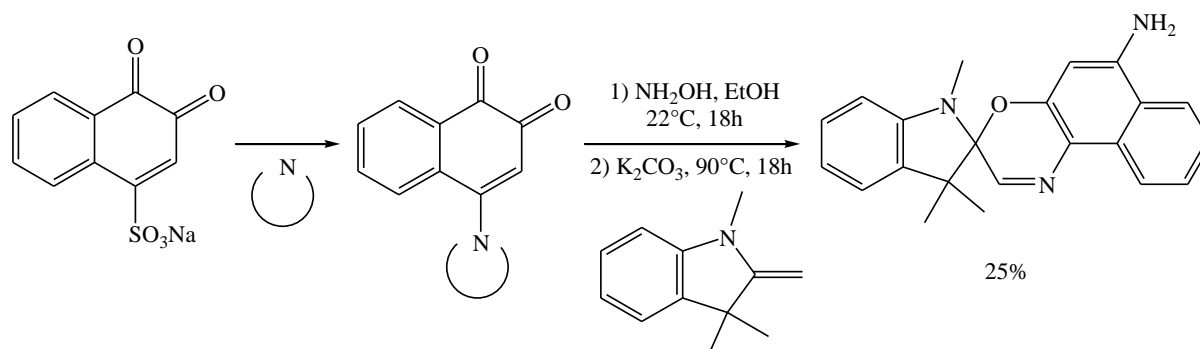
<sup>14</sup> *Tetrahedron* **2009**, 65, 1467-1474.

cyanobenzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium et d'acide acétique qui conduit à la fluorophore avec des bons rendements (schéma 20).



**Schéma 20 :** Synthèse de 4-(2-phényl-3H-naptho[2,1-d]imidazol-5-yl)benzénamine

Une des voies de synthèses des 6'-amino-spirooxazines (1,3,3-triméthylspiro[indoline-2,3'-naphto[2,1-b][1,4]oxazin]-6'-amine) (schéma 21) a pour étape essentielle une réaction de condensation effectuée sur le sel de 4-sulfonate 1,2-naphtoquinone de sodium par des amines secondaires. Cette méthode a été décrite par M. York et R. A. Evans<sup>15</sup> en 2010.



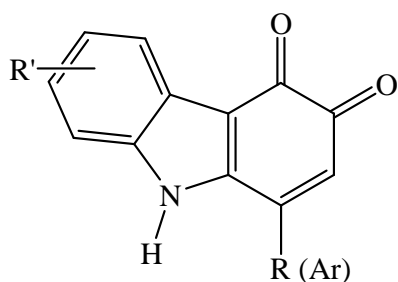
**Schéma 21 :** Synthèse de 6'-amino-spirooxazines (1,3,3-triméthylspiro[indoline-2,3'-naphto[2,1-b][1,4]oxazin]-6'-amine)

### III. Naphtoquinones de structure ortho-carbazolequinone

Une autre famille de naphtoquinones a été développée dans la littérature de type d'alcaloïdes de structure ortho-carbazolequinones, possédant une très grande activité biologique (figure 1).

<sup>15</sup> *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2195-2197.

Dans ce qui suit, nous citerons les différentes voies, récentes, de synthèse décrites dans la littérature pour cette famille.



**Figure 1 :** Dérivés de *o*-Carbazolequinones

➤ *Les différentes voies de synthèse des ortho-carbazolequinones*

Une des voies de synthèses des carbazole-3,4-diones a pour étape clé une substitution électrophile effectuée sur une diméthoxyaniline par un cation de complexe de tricarbonyle de fer du cyclohexadiène. Cette méthode proposée par l'équipe de H. J. Knölker et ses collaborateurs<sup>16,17,18,19</sup> dans les années **1997-2000**, a permis la synthèse de molécules naturelles telles que la carbazoquinocine-C, la carquinostatine-A et la lavanduquinocine.

La synthèse<sup>17</sup> de la carbazoquinocine-C est ainsi réalisée à partir du 2,3-diméthoxytoluène commercial. Une bromation avec du *N*-bromosuccinimide (NBS) suivie d'une métallation en utilisant du *n*-butyllithium et une alkylation avec le 1-bromoheptane permettent d'obtenir le composé 6-heptyle-2,3-diméthoxytoluène avec un rendement élevé. Ce dernier est ensuite nitré et réduit par hydrogénation catalytique pour donner l'aniline substituée. La réaction avec le cation du complexe ferreux conduit au complexe du carbazole-fer qui, par démétallation avec l'oxyde de triméthylamine dans l'acétone et déshydrogénation catalytique produit le composé du carbazole substitué. Les deux dernières étapes correspondent à une déméthylation avec BBr<sub>3</sub> puis une oxydation à l'air pour obtenir la carbazoquinocine-C (schéma 22).

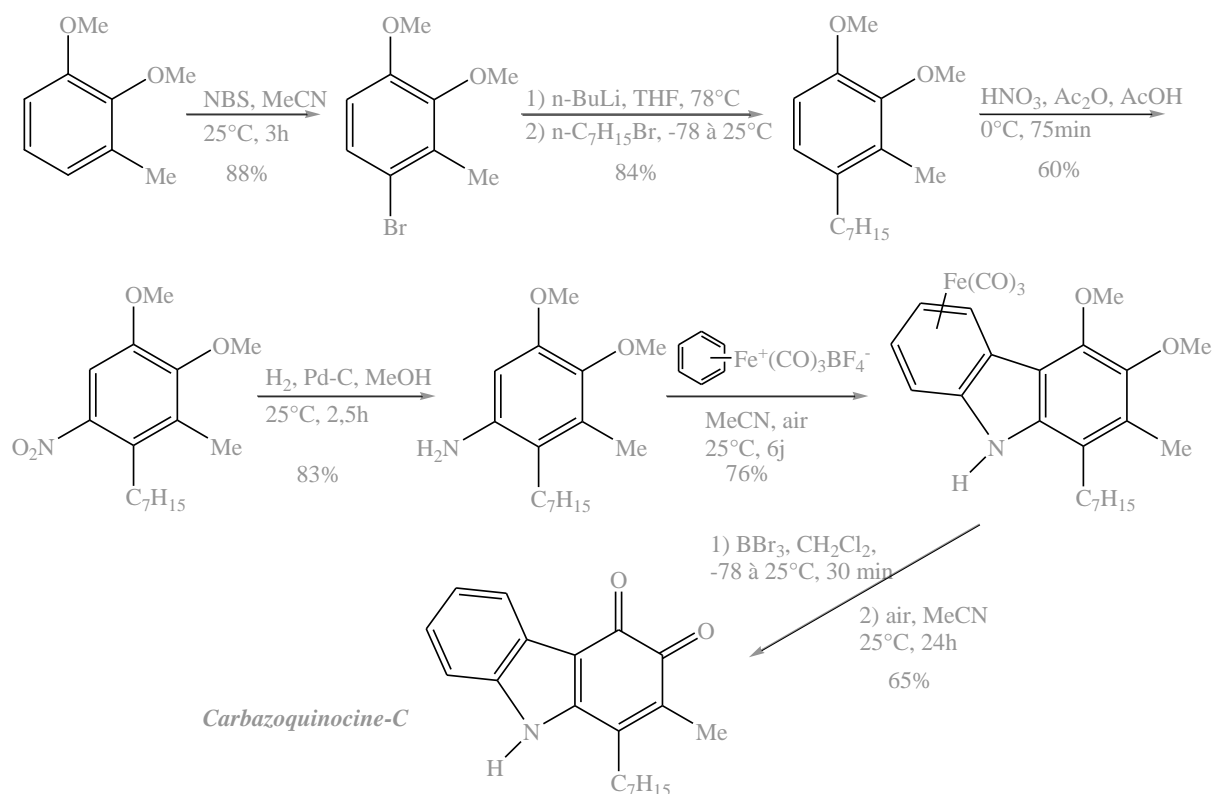
---

<sup>16</sup> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (9), 1535-1538.

<sup>17</sup> *Synlett.* **1997**, 9, 1108-1110.

<sup>18</sup> *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (8), 1171-1174.

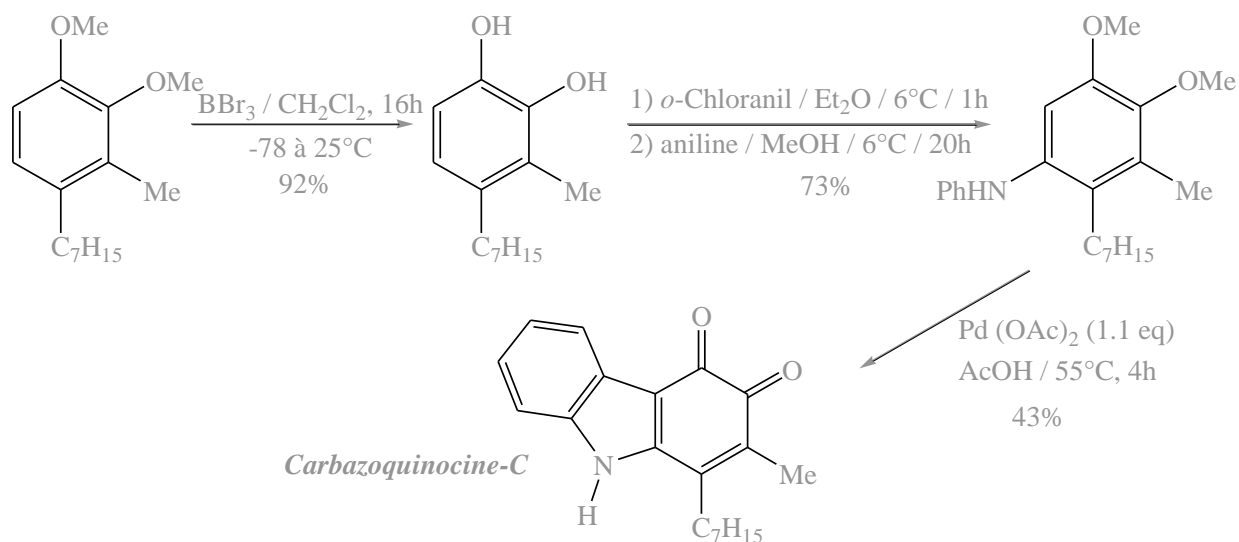
<sup>19</sup> *Synlett.* **1999**, 5, 596-598.



**Schéma 22 :** Synthèse 1 de Carbazoqueinocine-C

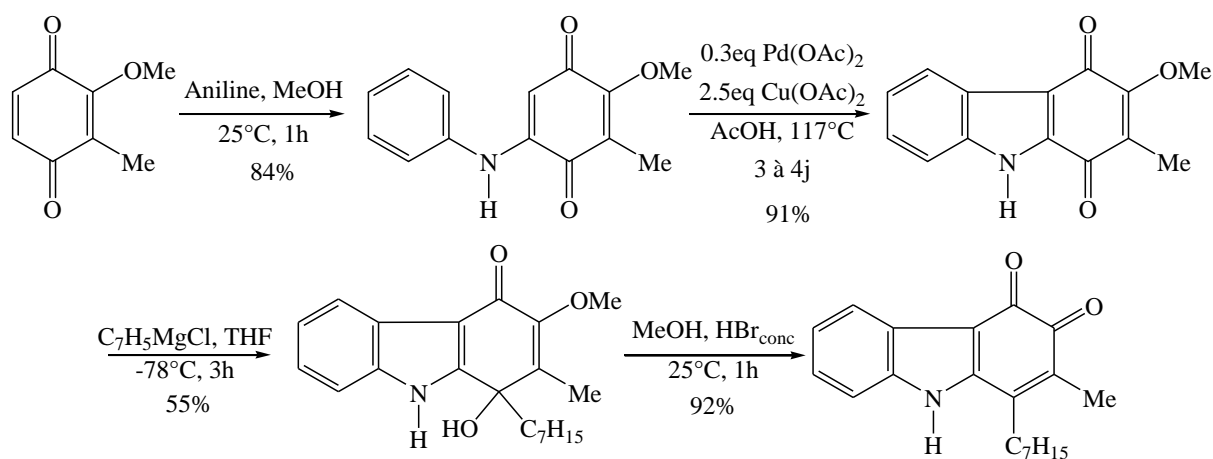
En 1999, toujours la même équipe, H. J. Knölker et ses collaborateurs<sup>18</sup>, a développé une méthode de cyclisation oxydative initiée par le palladium-II d'un intermédiaire de type anilino-3,4-benzoquinone.

Par cette stratégie, ils ont pu accéder à la carbazoqueinocine-C et à la carquinostatine-A déjà synthétisées par la voie précédente. Le carbazoqueinocine est obtenu à partir du 6-heptyle-2,3-diméthoxytoluène en trois étapes avec un rendement global de 29%. Une déméthylation avec BBr<sub>3</sub> conduit au dérivé dihydroxylé qui donne, après oxydation et addition nucléophile de l'aniline, l'anilino-3,4-benzoquinone qui sera cyclisée dans l'acide acétique en présence de diacétate de palladium (schéma 23).



**Schéma 23 :** Synthèse 2 de Carbazoquinocine-C

La carbazoquinocine-C a été également préparée<sup>20,21</sup> en quatre étapes à partir de la *para*-benzoquinone substituée en position 2 et 3 avec un rendement global de 39% (schéma 24), par la même équipe. Cette fois, les chercheurs ont condensé un organomagnésien sur le carbazole-1,4-dione, il conduit majoritairement à l'intermédiaire 4-heptyl-4-hydroxy-2-méthoxy-3-méthyle carbazolone qui, par oxydation en milieu acide donne la carbazoquinocine-C avec un bon rendement (schéma 24).



**Schéma 24 :** Synthèse 2 de Carbazoquinocine-C

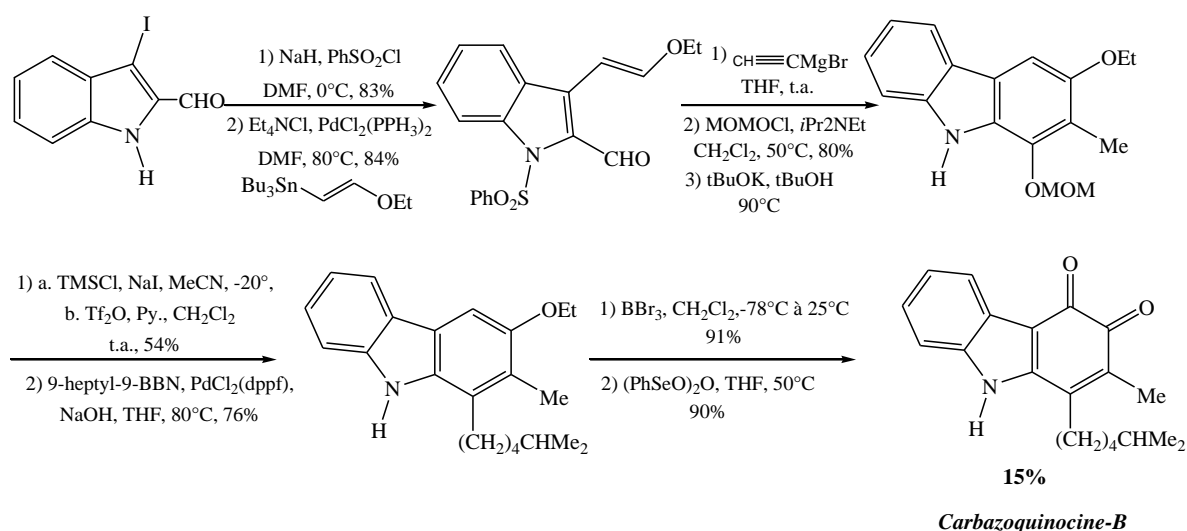
Les Carbazoquinocines (B, C, D, E et F) (figure 2), ainsi que d'autres alcaloïdes naturels de structure carbazole ont été obtenus par une troisième voie de synthèse utilisant le 3-iodoindole-2-carboxaldéhyde comme un produit de départ. Nous illustrons cette voie par la

<sup>20</sup> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (45), 8267-8270.

<sup>21</sup> *Synthesis* **2002**, 4, 557-564.

synthèse de la carbazoquinocine-B qui est obtenue en 9 étapes avec un rendement global de 15% (schéma 25).

Cette synthèse a été décrite par T. Choshi et ses collaborateurs en 1996<sup>22</sup> et 1997<sup>23</sup>. L'enchaînement de cette réaction a débuté par la protection de l'azote indolique avec un groupement du benzène de sulfonyle suivie d'une réaction de couplage avec un alcénylstannane, une addition nucléophile d'un organomagnésien puis un traitement par le chlorométhyle méthyle éther (MOMCl). Le composé obtenu est chauffé dans le *tert*-butanol en présence d'une base qui conduit au carbazoles. La réaction de ce dernier avec le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) et d'iodure de sodium suivie d'un traitement par l'anhydride de trifluorométhane sulfonyle mène au triflate correspond, qui est alkylé par une réaction de couplage avec le 9-heptyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-heptyl-9-BBN) en présence de PdCl<sub>2</sub>. L'heptylcarbazole est traité par BBr<sub>3</sub> pour procurer l'hydroxycarbazole, celui-ci est oxydé par (PhSeO)<sub>2</sub>O conduisant à la carbazoquinocine-B (schéma 25).



**Schéma 25 :** Synthèse de *Carbazoquinocine-B*

A. Aygün et U. Pindur, en 2000<sup>24</sup> et 2003<sup>25</sup>, ont développé une nouvelle voie de synthèse efficace permettant d'accéder à la carbazoquinocine-C et à de nombreux analogues. L'étape clé est une réaction de cyclisation entre un 2-vinylindole et le chlorure d'oxalyle (schéma 26).

<sup>22</sup> *Heterocycles* **1996**, 43 (9), 1847-1854.

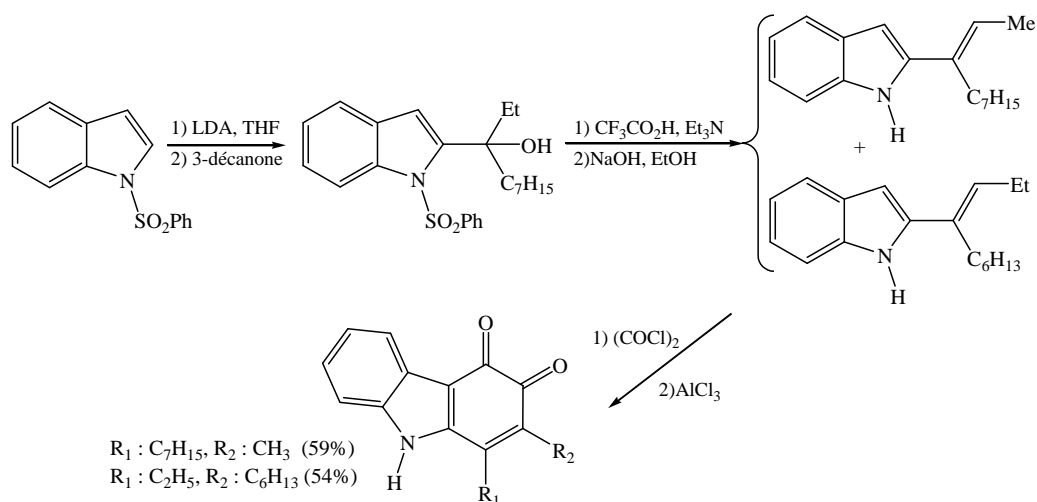
<sup>23</sup> *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (8), 2535-2543.

<sup>24</sup> *Synlett.* **2000**, 12, 1757-1760.

<sup>25</sup> *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40 (3), 411-417.



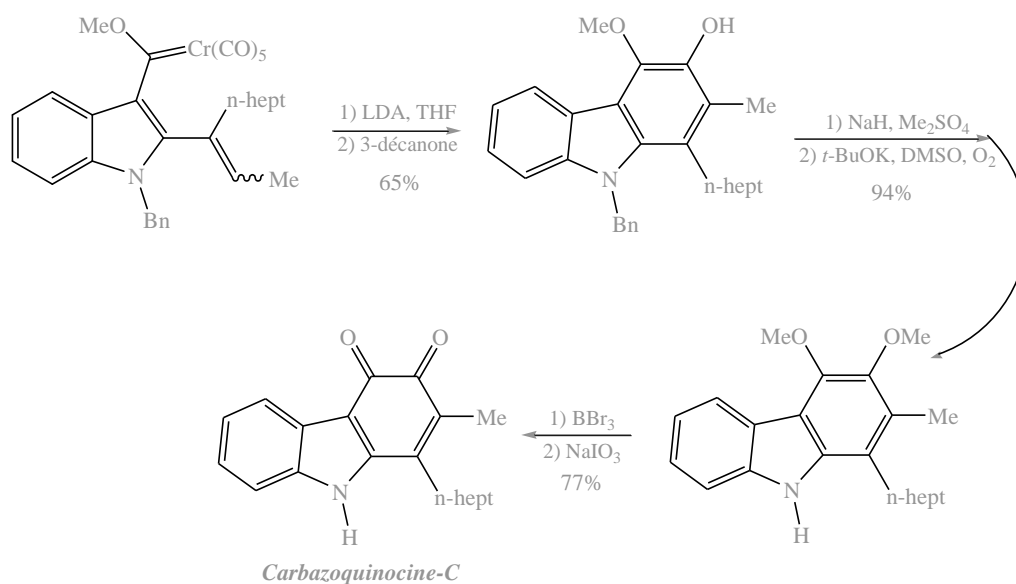
La première étape correspond à une alkylation du noyau indolique par une addition nucléophile du carbanion formé en position 2 sur la 3-décanone conduisant à la formation de l'alcool. Ce dernier est déshydraté puis déprotégé pour donner un mélange des deux vinylnaphtolés régioisomères qui réagissent avec le chlorure d'oxalyle en formant la carbazoquinocine-C et ses analogues (schéma 26).



**Schéma 26 :** Synthèse de Carbazoquinocine-C et ses analogues

Plus récemment, en 2004<sup>26</sup>, M. Rawat et W. D. Wulff ont préparé la carbazoquinocine-C via une réaction de cyclisation photochimique d'un complexe 3-indolylcarbène (schéma 27). L'irradiation photochimique de ce complexe, dans une atmosphère de monoxyde de carbone, engendre une insertion d'un CO puis une cyclisation conduisant au carbazole substitué. La carbazoquinocine-C est obtenue à partir de ce dernier après les étapes de méthylation du groupement OH, déprotection de l'azote, déméthylation des fonctions méthyléther par BBr<sub>3</sub> et enfin oxydation par NaIO<sub>4</sub> (schéma 27).

<sup>26</sup> *Org. Lett.* **2004**, 6 (3), 329-332.



**Schéma 27 :** Synthèse 3 de Carbazoquinocine-C

#### IV. Propriétés Biologiques des Dérivés de 4-alkyl-(aryl)-2-hydroxynaphtoquinones

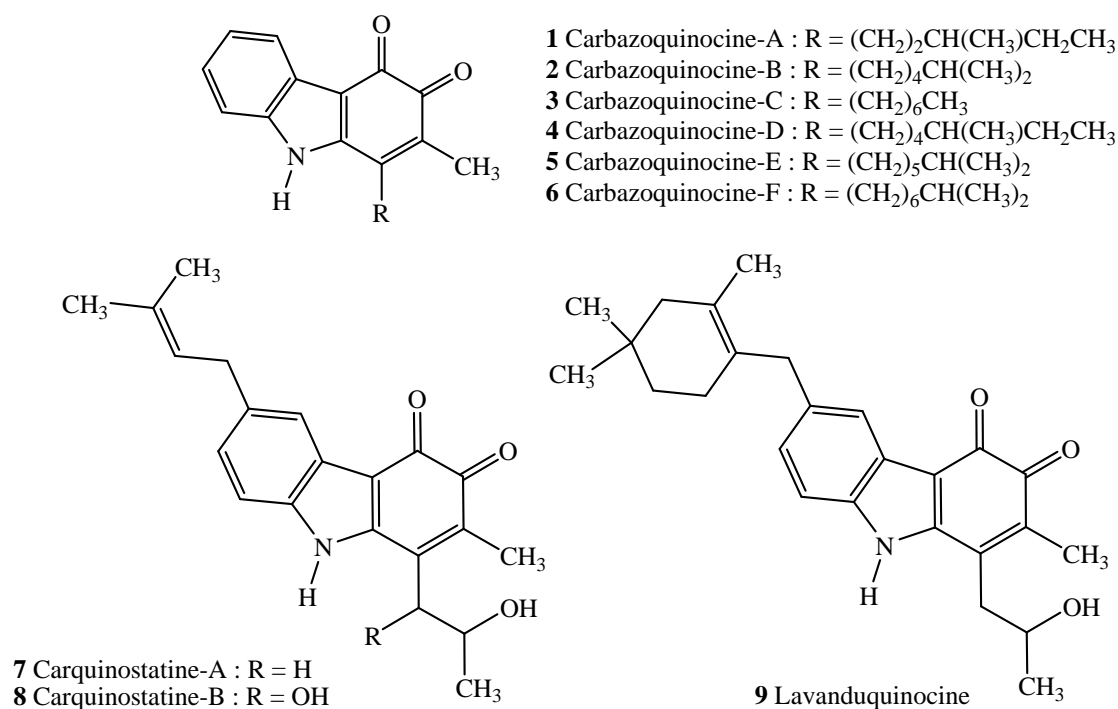
Avant d'aborder la synthèse des 4-alkyl-(or aryl)-hydroxynaphtoquinones, nous décrirons par la suite en une courte discussion les propriétés biologiques et pharmacologiques de ses dérivés.

Les composés chimiques ayant la structure quinonique sont des composés largement répandus dans la nature. Ce sont des composés naturels possédant des couleurs allant du jaune pâle, rouge, brun au noir, mais, bien qu'existant en nombre important et largement distribuées, elles n'apportent que peu de contribution à l'élaboration des couleurs naturelles comparées aux caroténoïdes et aux anthocyanes. Les quinones se trouvent dans pratiquement toutes les plantes supérieures, chez les microorganismes, les algues, les lichens, quelques insectes, dans les champignons et les bactéries et dans le règne animal, chez les arthropodes et les échinodermes.<sup>27</sup>

On les classe en trois grandes familles, les anthraquinones (le groupe le plus important), les naphtoquinones et les benzoquinones. Elles jouent des rôles essentiels en biochimie et dans la vie cellulaire où elles sont devenues le sujet d'une recherche intense en raison de leur intérêt pharmaceutique et biologique.

Les naphtoquinones forment une sous classe des composés phénoliques capables d'exercer leur effet antimicrobien par divers mécanismes : la liaison aux aldhésines, la complexification avec les parois cellulaires, inactivation des enzymes etc....<sup>27</sup>

Plusieurs produits naturels de structure ortho-carbazolequinone (Figure 1) ont été isolés à partir de divers *Streptomyces* : *Streptomyces exfoliatus* 2419-SVT2<sup>28,29,30</sup>, *Streptomyces viridochromogenes* 2942-SVS3<sup>31</sup>, et *Streptomyces violaceus* 2448-SVT2<sup>32</sup>.



**Figure 2 :** Structure ortho-carbazolequinone

Ces quinones ont montré des propriétés biologiques<sup>33</sup> intéressantes et ont fait l'objet de nombreuses études. Nous pouvons en citer quelques un :

- L'inhibition de la toxicité du L-glutamate et les propriétés antioxydantes pour la lavanduquinocine et les carquinostatines.
- L'inhibition de la peroxydation lipidique pour les carbazoquinocines A et B.

L'équipe de C. Asche, 2005<sup>34</sup>, a développé des benzocarbazoles (Figure 2), de structure voisine de l'ellipticine, et évalué leur activité cytotoxique sur une soixantaine de lignées cellu-

<sup>27</sup> a) *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, 12, 564-582 ; b) *Academic Press, London*, **1971**.

<sup>28</sup> *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (31), 4943-4944.

<sup>29</sup> *The J. of Antibiotics* **1997**, 50 (11), 979-981.

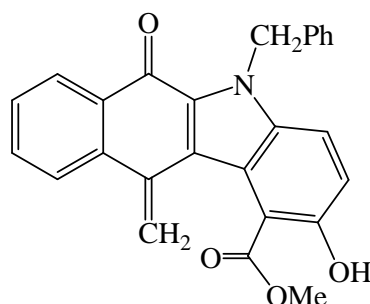
<sup>30</sup> *Biosc. Biotech. Biochem.* **1997**, 61 (10), 1768-1769.

<sup>31</sup> *The J. of Antibiotics* **1995**, 48 (7), 574-578.

<sup>32</sup> *The J. of Antibiotics* **1995**, 48 (4), 326-328.

<sup>33</sup> *Thèse de doctorat, Université Claude Bernard-LYON1 France* **2007**.

laïres cancéreuses humaines. L'activité la plus importante sur toutes les lignées a été obtenue avec le composé qui possède une méthylène-*p*-quinone.



**Figure 3 :** Structure de benzocarbazoles

Les dérivés de 1,2-naphtoquinones substitués en position 4 et/ou dans d'autres positions (Figure 4) par un azote, oxygène, aryle, alkyle et indole sont des composés inhibiteurs de la phosphatase de tyrosine de protéine 1B (PTP1B) et sont utilisés aussi comme des agents anti-diabétiques<sup>1</sup>.

En générale, les 4-aryle-1,2-naphtoquinones ont été identifiées comme des inhibiteurs réversibles efficaces de la phosphatase de tyrosine de protéine *CD45*, et des inhibiteurs *in vitro* de la T-cellule<sup>35</sup>.

Les 1,2 et 1,4-naphtoquinones substituées (Figure 4) sont des inhibiteurs efficaces de la glycolyse du *Mansoni de Schistosome* d'adulte *in vitro*, mais aucune de ces derniers n'a l'activité chimio-thérapeutique appréciable contre des infections de *Mansoni de Schistosome* dans les souris<sup>5</sup>.

Selon Do Campo et ses collaborateurs, **2006**, les naphtoquinones montrent une activité antiprotozoaire par la génération de radicaux de l'oxygène actif, ce qui cause une peroxydation des lipides et donc le changement du transport d'électron avec l'inhibition de la respiration cellulaire.

Les dérivés de 4-amino-(ou imino)-*N*-(3,4-diméthyl-5-isoxazolyl)-1,2-naphtoquinones (Figure 4) présentent une activité significative contre le *cruzi de Trypanosome*, *rhodésiens de brucei de trypanosome* et *Falciparum de plasmodium*, une activité antiprotozoaire *in vitro* et une cytotoxicité vers les cellules *L-6* murines, selon N. R. Sperandeo et ses collaborateurs<sup>11,36</sup>.

---

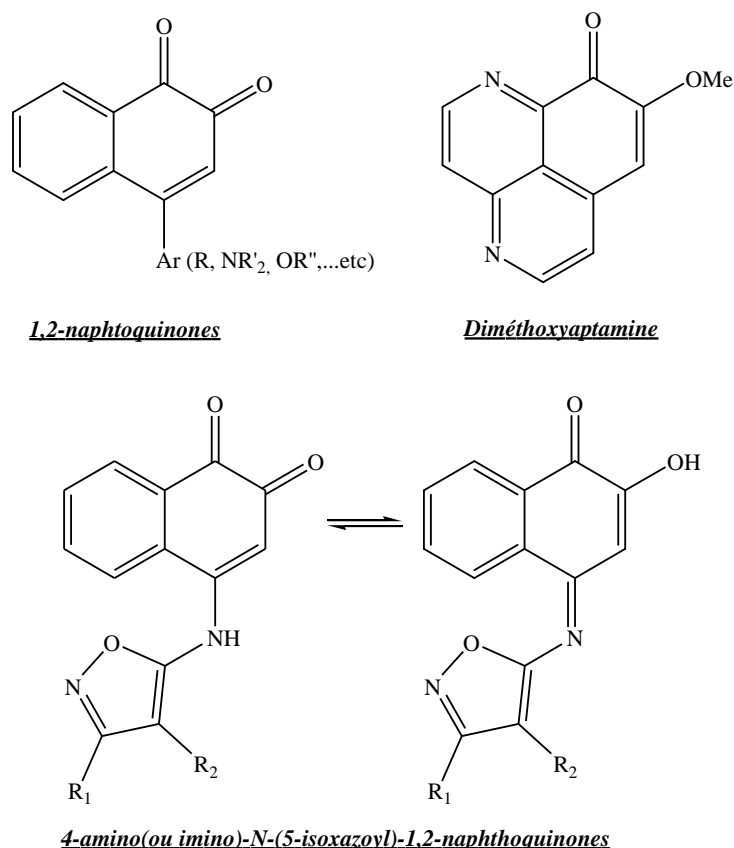
<sup>34</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13 (3), 819-837.

<sup>35</sup> *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (11), 1777-1793.

<sup>36</sup> a) *AAPS Pharm. Sci Tech.* **2005**, 6 (4), 655-663; b) *Chembiochem A Eur. J. Chem. Biol.* **2003**, 4 (1), 69-72.

D'autre part, la même équipe a mis en évidence le fait que cette série de naphtoquinones présente une autre activité antibactérienne<sup>37</sup>.

Un autre groupe de naphtoquinone appartient à la série des alcaloïdes d'isoquinolines, nous citerons à titre d'exemple la Diméthoxyaptamine (Figure 3), elle présente une toxicité remarquable aux cellules de la tumeur P-388 et A-549<sup>38</sup>.



**Figure 4 :** Quelques dérivés de Naphtoquinones qui possèdent des activités biologiques

## V. Résultats et Discussions

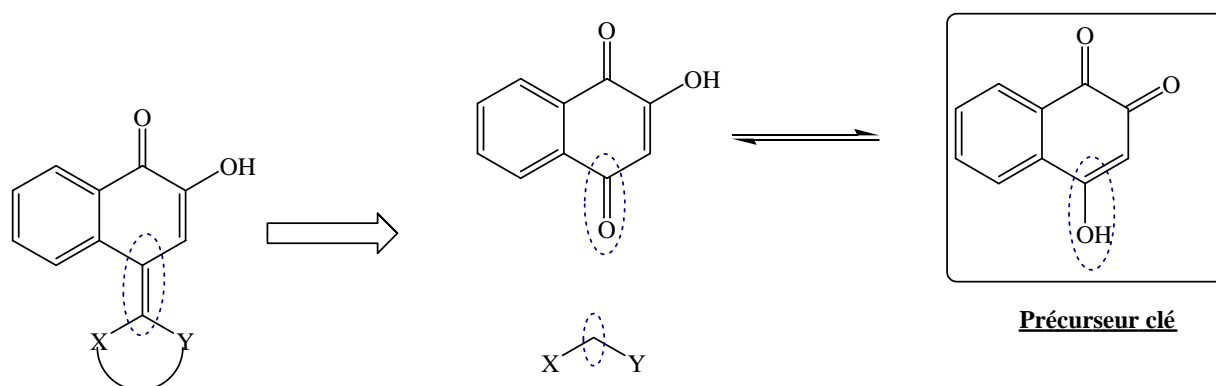
### V. 3. Schéma rétro-synthétique de la synthèse de 4-alkyl-(or aryl)-2-hydroxynaphtoquinones et ses dérivés

En tenant compte des différentes synthèses de 1,2-naphtoquinones substituées en position 4 développées dans la littérature, l'intérêt biologique et pharmacologique variés attrayants de ces dérivés et la richesse fonctionnelle qui se portent sur ces dérivés pour synthétiser d'autres molécules, nous proposons ici la synthèse en une seule étape de différentes 4-

<sup>37</sup> *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 110-111.

<sup>38</sup> *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 367-388.

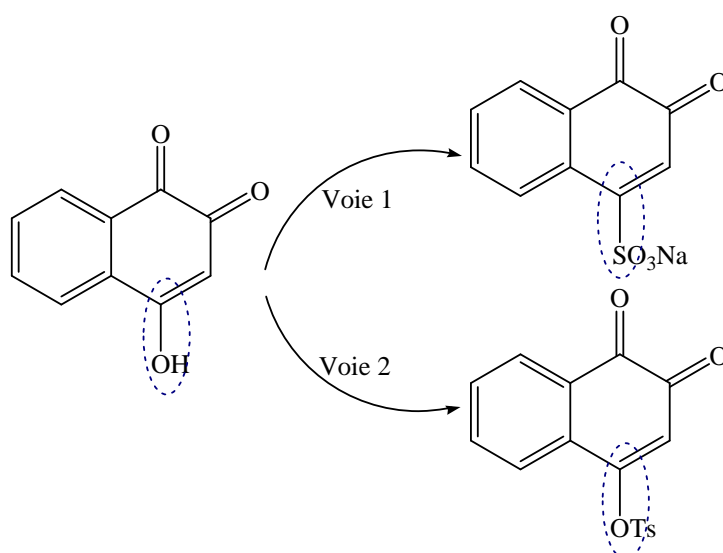
alkyl (ou aryl)-2-hydroxynaphtoquinones à partir de différentes méthylènes acides avec de nouvelles et meilleures conditions de réactions; le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 28) représente le cheminement général de la préparation de ces produits.



**Schéma 28** : Rétro-synthèse de 4-alkyl-(ou aryl)-2-hydroxynaphtoquinones

La condensation d'un méthylène acide sur la *Lawsonie* en position 4 ne donne aucun résultat, car cette position possède une fonction instable (cétone), cette dernière par tautomérisation se transforme en forme « énol ».

Donc, pour faire la condensation il faut créer un groupe partant tels que -OTs, -OR, -OCO<sub>2</sub>R', -SO<sub>3</sub>Na etc.... La recherche bibliographique montre que l'espèce active décrite est celui de -SO<sub>3</sub>Na, donc l'espèce clé de cette stratégie de synthèse est le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (figure 5).



**Figure 5** : Espèce active, 1,2-naphtoquinone-4-sulfonate de sodium

Par ailleurs, nous présentons par la suite une synthèse de 1,2-naphtoquinométhane acétonitriles et 2-hydroxy-4-méthylènenaphtalèn-1-ones, en utilisant la voie 1 (figure 5).

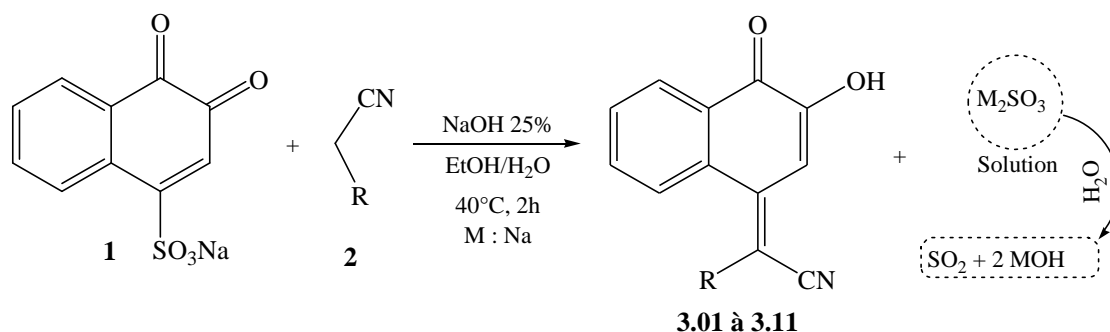
## V. 2. Synthèse de 1, 2-Naphtoquinométhane acétonitriles

### ➡ Synthèse dans le mélange Eau-Ethanol

La préparation de ces dérivés de 1,2-naphtoquinométhane acétonitriles est faite en deux milieux respectueux de l'environnement, en utilisant le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec différentes nitriles possédant un méthylène acide.

Depuis l'année 1939,<sup>2</sup> les chercheurs chimistes organiciens, qui s'intéressent à ces produits, essayent de trouver une stratégie simple, respectueuse de l'environnement et efficace pour synthétiser ces dérivés de composés avec de bons rendements.

De notre part, en suivant la procédure décrite par Gates et Newhall<sup>2,3</sup>, nous avons préparé les dérivés de 1,2-naphtoquinométhane acétonitriles (schéma 29), en modifiant les conditions opératoires de la réaction dans laquelle, on a remplacé le solvant par un mélange d'Eau-Ethanol qui est un milieu respectueux de l'environnement. Ainsi, le traitement du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec les dérivés de nitriles en présence d'une base telle que la soude (NaOH 25%) et à une température  $T = 40^{\circ}\text{C}$  a donné les produits voulus.



**Schéma 29** : Schéma général de la synthèse de 1, 2-Naphtoquinométhane acétonitriles

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau I.

**Tableau I** : Synthèse de 1,2-Naphtoquinométhane acétonitriles

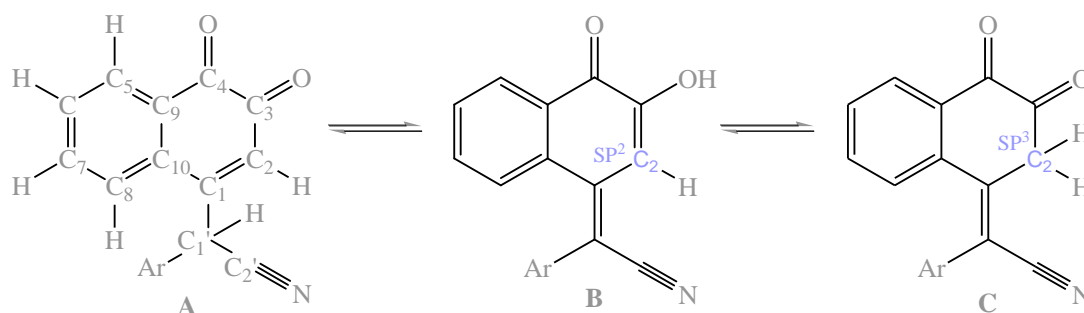
Entré	R	Produits	Rdt (%)	$\delta_{\text{H}^3}$ (ppm)
1	CN	3.01	91	7,56
2	CO <sub>2</sub> Et	3.02	37	7,50
3	CONH <sub>2</sub>	3.03	44	7,44
4	SCH <sub>3</sub>	3.04	30	7,49
5	thiophen-3-yl	3.05	60	7,20
6	phenyl	3.06	57	6,99
7	2,6-dichlorophenyl	3.07	60	7,00
8	3,4-dimethoxyphenyl	3.08	74	7,35
9	4-methoxyphenyl	3.09	92	6,97
10	4-nitrophenyl	3.10	67	6,71
11	4-chlorophenyl	3.11	51	7,06

Les résultats obtenus de cette réaction donnent un rendement varié entre le bon et le moyen selon la nature et l'acidité du « méthylène acide » et sa possibilité de ne générer pas des réactions secondaires. Ainsi, l'acidité de quelques méthylènes acides est attribuée à l'effet inductif électroattracteur et à la possibilité de délocalisation de la charge négative de l'anion. Cela permet de dire, par exemple, que le groupe de méthylène du malononitrile ( $pka = 11.1$ ) est plus acide que celui du cyanoacétate d'éthyle ( $pka = 13.1$ ) et celui du cyanoacétamide ( $pka = 17.1$ ). D'autre part, l'effet mésomère sur le cycle aromatique désactive le cycle, ce qui délocalise la charge négative sur l'anion et donne un rendement moyen. Par contre l'effet mésomère donneur moyen stabilise la charge sur l'anion ce qui donne de meilleurs rendements.

Ces composés obtenus de naphtoquinométhane acétonitriles possèdent trois formes tautomériques différentes (figure 6). Le calcul théorique de la forme **A** et **B** a été réalisé par E. J. Land<sup>39</sup> et ces collaborateurs pour voir quelle est la forme stable entre les deux tautomères, et pour voir quels sont les sites positifs et négatifs sur la structure de ces dérivés. Les résultats de calculs théoriques réalisés par la méthode semi-empirique d'AM1 sont résumés dans le tableau II.

<sup>39</sup> *Tetrahedron* **2003**, 59, 9547-9554.





**Figure 6** : Tautomère de l'*o* et *p*-naphtoquinométhane

**Tableau II** : Calculs théoriques d'AM1 des propriétés de tautomères de l'*o*- et *p*-naphtoquinométhane.

	Forme A			Forme B		
	Charge	HOMO	LUMO	Charge	HOMO	LUMO
Energie (eV)	-	-29,94	-1,71	-	-9,28	-1,78
C1	-0,01	+0,31	+0,36	+0,03	+0,30	+0,31
C2	-0,20	+0,48	-0,35	-0,16	-0,40	+0,24
C3	+0,21	+0,01	-0,30	0,00	-0,39	-0,28
C4	+0,22	-0,01	-0,29	+0,28	-0,04	-0,33
C9	-0,13	-0,26	-0,30	-0,13	-0,11	-0,26
C10	-0,02	-0,43	+0,32	0,00	-0,16	+0,29
C1'	-0,05	-0,05	-0,01	-0,07	+0,15	-0,46
C2'	-0,15	0,00	0,00	-0,11	-0,06	-0,10

$\Delta H_{\text{calculé}} = 62,00 \text{ KJ/moles}$ ; $\mu_{\text{calculé}} = 6,50 \text{ Debye}$	$\Delta H_{\text{calculé}} = 54,10 \text{ KJ/moles}$ ; $\mu_{\text{calculé}} = 4,56 \text{ Debye}$
--	--

Le calcul théorique (tableau II) montre bien que la forme tautomérique la plus stable est celle de la forme **B** (figure 6) car elle possède une enthalpie inférieure à celle de la forme **A**. La différence d'énergie entre les deux formes tautomériques est de l'ordre de  $7,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ , elle suggère que l'*ortho*-naphtoquinone **A** ne pourrait pas être prévue pour être une espèce stable et isolable.

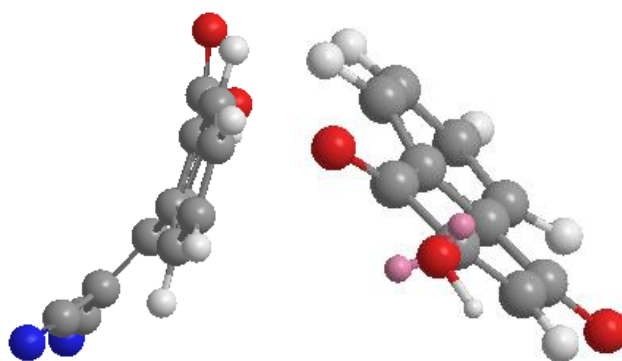
Par ailleurs, nous avons confirmé cette forme « **B** » par les analyses spectrales. Le spectre d'RMN<sup>1</sup>H de produit obtenu, ne montre aucun signal de proton dans la région  $\delta = 5,00 \text{ ppm}$ , qui est une caractéristique de l'hydrogène en  $\alpha$ -nitrile (CH(Ar)CN). Notamment, Le proton alcoolique (OH) est clairement identifié par RMN<sup>1</sup>H dont lequel nous avons effec-

tué un échange de protons avec l'eau deutérie ( $D_2O$ ), ceci a montré une disparition de d'hydrogène de l'alcool.

Sur le spectre IR, nous pouvons voir clairement la bande large de l'hydroxyde (OH) à  $3360\text{ cm}^{-1}$ , une bande autour de  $2200\text{ cm}^{-1}$  correspondant au groupe nitrile (CN) et une bande à  $1700\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $C=O$ .

La spectrométrie de masse (SM) confirme bien l'obtention de cette forme B, dont laquelle on a deux fragments, fragments de l'eau  $H_2O$  (-18) et l'autre d'acide cyanidrique (HCN) (-27).

D'autre part, Les structures de 2-(3-hydroxy-4-oxo-4*H*-acétonitriles naphthalen-1-ylidène) ont été modélisées. Les Géométries d'équilibres ont été optimisées d'abord par la mécanique moléculaire en utilisant le MMFF puis par le calcul semi-empirique PM3. La meilleure géométrie obtenue a été calculée avec "density functional" B3LYP (6-31G\*). Cette apparition de calcul a montré que la *Lawsonie* a une structure plane, par contre, les structures de la 2-hydroxynaphtoquinométhanes sont concaves.



**Figure 7 :** Structure géométrique de la *Lawsonie* et la 2-hydroxynaphtoquinométhane

➡ *L'effet de la base et du solvant sur la réaction*

Les faibles rendements obtenus avec quelques dérivés d'acétonitrile, nous ont poussé à changer les conditions opératoires tels que la base, le solvant, la température et le temps de la réaction. Les résultats obtenus à partir de ces modifications sont regroupés dans le tableau III. Nous avons pris comme exemple la réaction du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec deux méthylènes acides, le phénylacétonitrile<sup>a</sup> (**3.06**) et le cyanoacétate d'éthyle<sup>b</sup> (**3.02**).

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau III.

**Tableau III :** Synthèse de 1, 2-Naphtoquinométhane acétonitrile dans différentes conditions

Entré	Base	Solvant	T (°C)	T (h)	Rdt (%)
1	Et <sub>3</sub> N	EtOH /H <sub>2</sub> O	60°C	3h	53 <sup>a</sup> , 20 <sup>b</sup>
		CH <sub>3</sub> CN	40°C	2h	40 <sup>a</sup> , 20 <sup>b</sup>
2	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	EtOH /H <sub>2</sub> O	60°C	3h	48 <sup>a</sup> , 05 <sup>b</sup>
		CH <sub>3</sub> CN	40°C	2h	42 <sup>a</sup> , 10 <sup>b</sup>
3	tBuOK	EtOH /H <sub>2</sub> O	55°C	2.5h	43 <sup>a</sup> , 10 <sup>b</sup>
		CH <sub>3</sub> CN	40°C	2h	35 <sup>a</sup> , 15 <sup>b</sup>
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH /H <sub>2</sub> O	50°C	5h	40 <sup>a</sup> , 25 <sup>b</sup>
		CH <sub>3</sub> CN ou DMSO	40°C	2h	38 <sup>a</sup> , 20 <sup>b</sup>
5	EtONa	EtOH	Reflux	4h	30 <sup>a</sup> , 15 <sup>b</sup>

En modifiant les conditions utilisées, nous n'arrivons pas à augmenter le rendement de la réaction. Ce dernier est presque le même dans l'exemple du phénylacétonitrile (**3.06**) pour les trois premières bases. Cependant, nous avons déduit un avantage dans l'utilisation de la base de NaOH 25% pour lequel nous avons utilisé un milieu (EtOH/H<sub>2</sub>O) respectueux de l'environnement et moins d'énergie dans un temps court par rapport aux autres utilisations (Et<sub>3</sub>N et Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-KF). Par contre, les autres bases utilisées (tBuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtONa) donnent de faibles rendements dans les deux exemples.

Les mêmes remarques sont à retenir quand au deuxième méthylène acide (cyanoacétate d'éthyle<sup>b</sup> (**3.02**)).

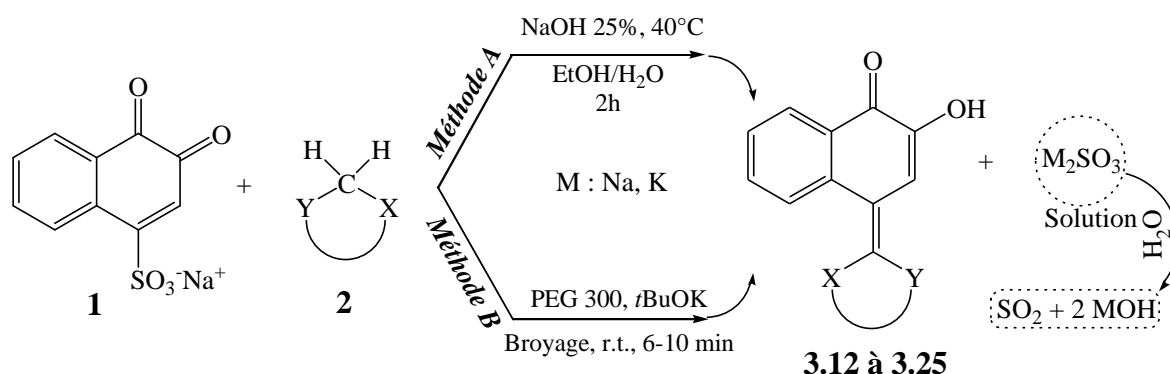
#### V. 5. Synthèse de 2-hydroxy-4-méthylènenaphtalèn-1-ones

Vu l'importance de la condensation antérieure, des bons résultats et aussi des nouveaux produits obtenus lors de la réaction du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec les dérivés de l'acétonitrile, nous avons pensé à chercher d'autres dérivés qui possèdent un méthylène acide et généraliser cette méthode.

##### ➡ Synthèse dans le mélange Eau-Ethanol

Vu la disponibilité des réactifs (les méthylènes acides) aux niveaux de notre laboratoire, nous avons suivi le même cheminement décrit ailleurs, nous avons condensé sur le sel sodique

de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone les méthylènes acides dans un mélange de solvant *Eau-Ethanol* et en présence d'une base telle que la soude (NaOH 25%) à température de 40°C (schéma 31).



**Schéma 31** : Synthèse des dérivés de 2-hydroxy-4-méthylènenaphtalèn-1-ones

Les résultats de cette réaction ont été regroupés dans le tableau IV.

**Tableau IV** : Synthèse de dérivés de 2-hydroxynaphtoquinométhanes

Entrée	Produits 2	Produits 3	Rdt (%)	M.P. (°C)	$\delta_{H^3}$ (ppm)
1	malonate diéthyle	3.12	56	110	7,37
2	oxindole	3.13	80	234	7,42
3	4-hydroxyquinolinone	3.14	79	>250	7,62
4	fluorène	3.15	63	146	7,64
5	benzofuran-2-one	3.16	60	215	7,53
6	benzofuran-3-one	3.17	56	230	7,51
7	4-hydroxycoumarine	3.18	50	202	7,64
8	pyrimidine-2,4,6-trione	3.19	48	178	7,63
9	acide de meldrum	3.20	32	124	7,61
10	2,3-dihydrochromen-4-one	3.21	32	216	7,21
11	rhodamine	3.22	25	210	7,71
12	anthracen-10(9H)-one	3.23	18	178	7,12
13	1,3-indèndione	3.24	05	214	7,34
14	indène	3.25	00	--	--

Sont inclus deux types de rendements dans ce tableau, des faibles (<50%) et de bons rendements (>50%). Cette variation est obtenue selon la nature du méthylène acide c'est-à-dire selon l'acidité de ce dernier et sa possibilité de ne pas générer de réactions secondaires. Donc, le faible rendement obtenu avec l'indène (**3.25**), le 1,3-indendione (**3.24**) et anthracen-10(9H)-one (**3.23**) peut être expliqué par la réaction secondaire d'oxydation de ces composés avec l'oxygène de l'air, tout en présence d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux.

Dans d'autres cas le rendement est moyen voire même faible, la forte acidité du méthylène acide ou la tautomérie observée à certains carbonyles (**3.18 à 3.22**) dans ces conditions joue des rôles très importants.

➡ *L'effet de la base et de solvant sur la réaction*

Les faibles rendements obtenus avec les derniers méthylènes acides, nous ont poussé, toujours, à optimiser les conditions opératoires de fonctionnement de cette réaction tels que la température, la base, le solvant, le mode de chauffage et le temps de la réaction, tout en respectant les critères de la chimie verte.

Les résultats obtenus de ces modifications ont été regroupés dans le tableau V.

**Tableau V :** Synthèse de 2-hydroxynaphtoquinométhanes dans différentes conditions

Entrée	Réactif / Produit	Base	Solvant	T(°C) / t(h)	Rdt (%)
1	pyrimidine-2,4,6-trione Produit : <b>3.19</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	40
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	35
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	32
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	20
		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	42
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	38
2	Acide de meldrum Produit : <b>3.20</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	20
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	15
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	18
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	21

*Chapitre 3: Synthèse des dérivés de 2-hydroxynaphtoquinones substitués en position 4*

<b>3</b>	2,3-dihydrochromen-4-one Produit : <b>3.21</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	30
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	25
		Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	15
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	12
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	13
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	16
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	25		
	CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	29		
<b>4</b>	rhodamine Produit : <b>3.22</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	20
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	17
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	15
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	10
		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	22
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	16
<b>5</b>	anthracen-10(9H)-one Produit : <b>3.23</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	10
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	05
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	20
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	16
		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	15
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	20
<b>6</b>	1,3-indèndione Produit : <b>3.24</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	05
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	08
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	05
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	00
		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	08
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	10

7	indene Produit : <b>3.25</b>	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	00
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	00
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	00
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	00
		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/EtOH	40°C / 2h	05
			CH <sub>3</sub> CN	40°C / 2h	10

Après ces modifications, le rendement de quelques méthylènes acides a augmenté de quelques degrés. Mais en général, il reste toujours inférieur à 50% à cause des réactions secondaires qui apparaissent. Donc, le changement qu'on a effectué n'a pas augmenté le rendement de cette réaction.

➡ *Synthèse sous irradiation Micro-onde*

D'autre part, l'utilisation d'un nouveau mode de chauffage c'est-à-dire irradiation sous *Micro-onde* dans cette réaction n'a pas donné un grand changement. Les rendements de ce mode de chauffage restent toujours inférieurs à celui obtenus avec le chauffage classique ; c'est-à-dire des rendements inférieurs à 20%.

Ce faible rendement obtenu avec ce mode de chauffage et avec ces méthylènes acides peut être expliqué, par les réactions secondaires d'oxydation et de la tautomérie présentes dans ces méthylènes.

Les résultats obtenus de cette modification ont été regroupés dans le tableau VI.

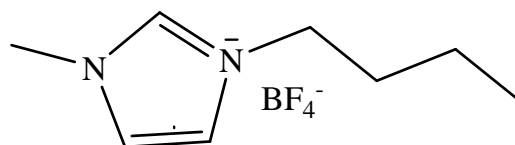
**Tableau VI** : Synthèse sous irradiation Micro-onde

Entrée	Réactif / Produit	Solvant	Base	Puissance / t	Rdt (%)
1	acide de meldrum Produit : <b>3.20</b>	H <sub>2</sub> O/EtOH	NaOH 25%	120 W / 2-5 min	15
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	120 W / 2-5 min	20
2	1,3-indèndione Produit : <b>3.24</b>	H <sub>2</sub> O/EtOH	NaOH 25%	120 W / 2-5 min	08
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	120 W / 2-5 min	10
3	anthracen-10(9H)-one Produit : <b>3.23</b>	H <sub>2</sub> O/EtOH	NaOH 25%	120 W / 2-5 min	10
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	120 W / 2-5 min	12
4	indène Produit : <b>3.25</b>	H <sub>2</sub> O/EtOH	NaOH 25%	120 W / 2-5 min	00
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	120 W / 2-5 min	05

➡ Synthèse dans le liquide Ionique

Malheureusement, ces dérivés de naphtoquinone (**3.22** à **3.25**) n'ont pu être obtenus avec des bons rendements, malgré de nombreuses tentatives. Cela nous a obligé de changer le milieu réactionnel.

Donc, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les liquides ioniques connaissent une popularité croissante en raison de la possibilité de les recycler et de leurs caractères non polluant. Dans notre cas, nous avons utilisé le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthyl-3-méthylimidazolium (Bmim/BF<sub>4</sub>) (figure 8). Ce dernier a été préparé sous irradiations micro-ondes à partir du bromure de 1-butyl-3-méthyl-3-méthylimidazolium (BmimBr) et le tétrafluoroborate d'ammonium (voire chapitre 1).



**Figure 8** : Liquide Ionique Bmim/BF<sub>4</sub>

Les résultats obtenus de cette modification ont été regroupés dans le tableau VII.



**Tableau VII** : Synthèse dans le *Liquide Ionique Bmim/BF<sub>4</sub>*

Entrée	Réactif / Produit	Solvant	Base	T (°C) / t (h)	Rdt (%)
1	acide de meldrum Produit : <b>3.20</b>	Bmim/BF <sub>4</sub>	NaOH 25%	40°C / 2 h	20
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	40°C / 2 h	22
2	1,3-indèndione Produit : <b>3.24</b>	Bmim/BF <sub>4</sub>	NaOH 25%	40°C / 2 h	11
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	40°C / 2 h	08
3	anthracen-10(9H)-one Produit : <b>3.23</b>	Bmim/BF <sub>4</sub>	NaOH 25%	40°C / 2 h	13
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	40°C / 2 h	15
4	indène Produit : <b>3.25</b>	Bmim/BF <sub>4</sub>	NaOH 25%	40°C / 2 h	05
			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	40°C / 2 h	10

Malgré plusieurs tentatives, les rendements restent toujours inférieurs à 20%. Cela peut être expliqué, par l'effet des réactions secondaires qui se présentent au cours de cette expérience. Parmi les sous-produits secondaires résultant de cette réaction, la *Lawsonie*.

➡ Synthèse dans le PEG300

La nécessité de réduire les substances toxiques, les déchets et les sous-produits résultants des processus chimiques nous amène à procéder à l'utilisation de produits moins toxiques et des matériaux respectueux de l'environnement dans la conception des nouvelles méthodes synthétiques<sup>40</sup>.

Après une recherche bibliographique et comme nous l'avons vu au début de ce manuscrit, le PEG300 peut remplacer des solvants organiques conventionnels utilisés en synthèse organique. Dans notre cas, nous l'avons utilisé dans la réaction de condensation d'un méthylène acide sur l'espèce actif de la naphtoquinone. Cette dernière est basée sur le broyage dans un mortier du sel sodique de 4-sulfonâte-1,2-naphtoquinone avec quelques dérivés de méthylènes acides en présence d'une base forte tel que le *tertio*-butanolate de potassium et quelques millilitres de PEG300.

Les résultats obtenus ont été regroupé dans le tableau VIII.

<sup>40</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 945-948 ; b) *Tetrahedron* **1990**, 46, 5167-5176.

**Tableau VIII** : Synthèse dans le PEG300

Entré	Produit 2	Produit 3	Rdt (%)	M.P. (°C)	$\delta_{\text{H}^3}$ (ppm)
1	Cyano-acétate d'éthyle	<b>3.02</b>	54	130	7,50
2	phényl-acétonitrile	<b>3.06</b>	70	198-200	7,57
3	malonate diéthyle	<b>3.12</b>	67	110	7,37
4	fluorène	<b>3.15</b>	68	146	7,64
5	benzofuran-2-one	<b>3.16</b>	69	215	7,53
6	benzofuran-3-one	<b>3.17</b>	65	230	7,51
7	rhodamine	<b>3.22</b>	49	210	7,71
8	anthracen-10(9H)-one	<b>3.23</b>	52	178	7,12
9	1,3-indendione	<b>3.24</b>	58	214	7,34
10	indene	<b>3.25</b>	78	110	7,44

Le tableau ci-dessus montre que, l'utilisation de PEG300 donne de bons résultats pour cette réaction de condensation. Les rendements ont augmenté de 00 % jusqu'à 78 % pour l'indene (**3.25**), 05 % jusqu'à 58 % pour le 1,3-indendione (**3.24**), 18 % jusqu'à 52 % pour anthracen-10(9H)-one (**3.23**) et généralement ils sont supérieurs à 50 % pour les restes de méthylènes acides. Donc, comme nous l'avons vu dans le 1<sup>er</sup> chapitre, le PEG300 joue un rôle très important en tant que solvant, qui permet une haute solubilité de tertiobutanolate de potassium avec les autres réactifs.

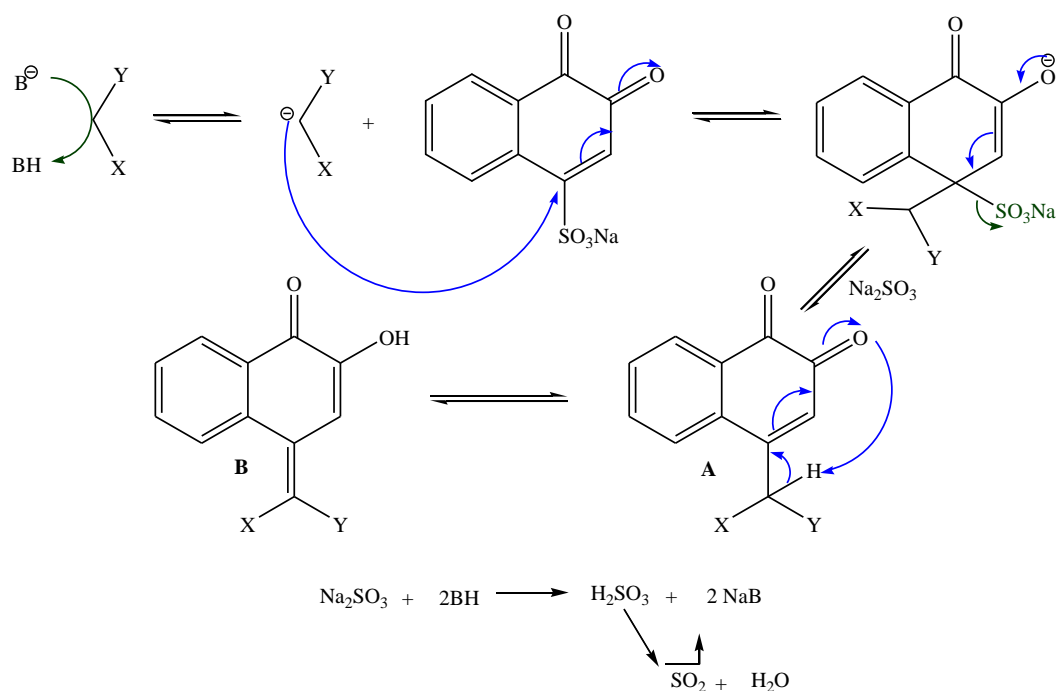
D'autre part, le PEG300 joue le rôle d'un support ou agent de transfert de phase (éthers couronnes) dans cette réaction. Il protège l'anion formé de la réaction acido-basique entre le méthylène acide et la base, ce qui minimise les réactions secondaires en contact avec l'air (oxydation) et la tautomérie ; il facilite la condensation de cet anion sur le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone.

➡ Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de formation de ces 2-hydroxynaphtoquinométhane substituées peut être expliqué par une réaction domino entre le méthylène acide et le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone. Elles prennent forme à partir d'une cascade de trois réactions successives dans le même réacteur (Schéma 32).

Les trois réactions successives sont :

- Addition de Michaël de méthylène actif sur le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone en présence d'une base telle que NaOH 25% ou *tertio*-butanol de potassium.
- Élimination de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), c'est une réaction d'élimination intramoléculaire d'acide sulfonique qui se transforme en dioxyde de soufre.
- Tautomérisation, c'est un réarrangement intramoléculaire de l'espèce A à l'espèce B (la forme stable de produit 3).



**Schéma 32** : Mécanisme proposé de formation de 2-hydroxynaphtoquinométhane

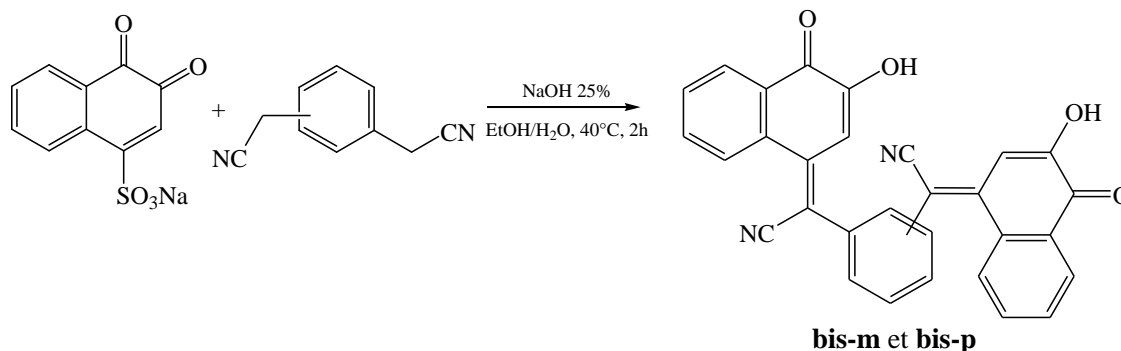
➡ Synthèse de bis-(1,2-Naphtoquinométhane acétonitriles)

Ces dernières années, la synthèse de bis-molécules est devenue le sujet d'actualité et a attiré l'attention de beaucoup de chercheurs grâce à leurs activités biologiques élevées.<sup>41</sup>

Au niveau de notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ce type de molécules. Nous avons développé une stratégie de synthèse simple et rapide pour préparer les

<sup>41</sup> *Tetrahedron* **2011**, 67, 1540-1551.

bis-(1,2-Naphtoquinométhane acétonitriles), en condensant le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec le *mé*ta et *para*-phénylène diacétonitriles dans un mélange d'Eau-Ethanol et en présence d'une solution aqueuse basique de NaOH 25% (schéma 30). Les rendements obtenus sont des rendements moyens de 32% pour le (**bis-*mé*ta**) et 46% pour le (**bis-*para***).

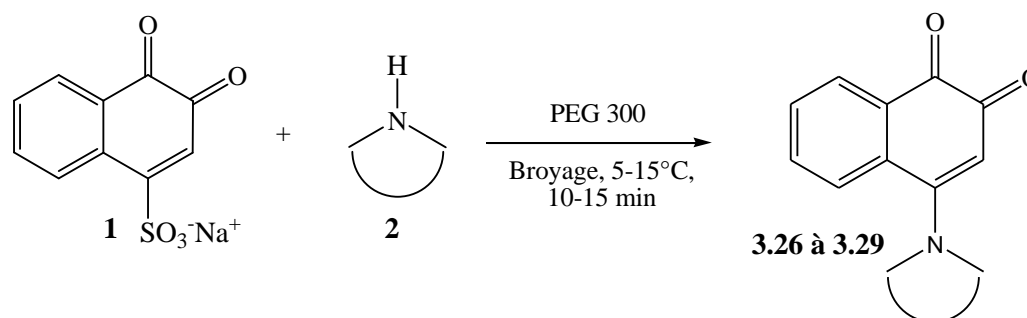


**Schéma 30** : Synthèse de bis-(1, 2-Naphtoquinométhane acétonitriles)

#### V. 6. Synthèse de 4-amino-1,2-naphtoquinone

Vu l'importance de cette réaction, les bons rendements et la variété des produits obtenus lors de la réaction du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec les dérivés de méthylènes acides, nous avons pensé à condenser les amines, particulièrement les amines secondaires cycliques, sur ce sel de naphtoquinone, en appliquant la deuxième méthode c'est-à-dire la méthode de broyage dans un mortier le PEG300.

Donc, vu la disponibilité des amines secondaires cycliques au niveau de notre laboratoire, nous avons suivi le même procédé opératoire que la réaction précédente (condensation dans le PEG300), nous avons condensé par broyage les amines sur le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone dans le PEG300 à 5 à 15 °C et dans un mortier (schéma 2).



**Schéma 33** : Synthèse de dérivés de 4-amino-1,2-naphtoquinone dans le PEG300

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau IX.

**Tableau IX** : Synthèse de 4-amino-1,2-naphtoquinone dans le PEG300

Entré	Réactif 2	Produit	Rdt (%)	M.P. (°C)	$\delta_{\text{H}^3}$ (ppm)
1	morpholine	3.26	80	183°C	6,01
2	pipéridine	3.27	89	132 <sup>42</sup>	6,03
3	tétra-isoquinoline	3.28	85	170-172°C	6,22
4	pyrrolidine	3.29	87	154 <sup>1</sup>	6,15

Les rendements obtenus de cette condensation par la méthode ‘*Grindstone chemistry*’ sont très satisfaisants. Ils varient entre 80 % et 89 %. C’est une technique respectueuse de l’environnement et qui répond bien aux quelques critères de la chimie verte d’où son utilisation dans plusieurs réactions.

La méthode ‘*Grindstone chemistry*’ est utilisée, généralement, dans les réactions exothermiques’ par broyage des réactifs pendant quelques minutes sans solvant organique dangereux.

---

<sup>42</sup> J. Med. Chem. 1970, 13, 104-109.

## **VI. Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons exploré une synthèse simple, facile et rapide en "one-pot" de dérivés de 2-hydroxynaphtoquinones substitués en position 4 portant différentes chaînes.

La méthode la plus adaptée à la synthèse de nos composés a été la réaction de condensation d'un méthylène acide ou amine secondaire sur l'espèce active de la *Lawson* 'sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone' en présence de différentes bases et de différents solvants.

Dans la première approche, l'utilisation d'un mélange Eau-Ethanol dans la condensation de différents nitriles possédant un méthylène acide sur le sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone en présence d'une base telle que la soude 25% donne des bons rendements. Cette méthode présente un désavantage celle d'être non généralisable sur d'autres méthylènes acides non nitrile, à cause de réactions secondaires telles que les réactions d'oxydation et la tautomérie.

Par contre, la deuxième voie d'approche, l'utilisation de la méthode '*Grindstone chemistry*' c'est-à-dire le broyage des réactifs dans le PEG300 pendant quelques minutes sans utilisation de solvant organique dangereux et en présence d'une base tel que le *tertio*-butanol de potassium donne des bons rendements pour les dérivés 2-hydroxynaphtoquinométhanes et les 4-amino-1,2-naphtoquinones.

## VII. Partie Expérimentale

### MATERIELS ET METHODES

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés à 250 MHz, à l'aide d'un appareil Bruker DPX 250 et à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) et le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage  $J$  en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ou m, multiplet.

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à 62,9 MHz avec découplage  $^1\text{H}$  en large bande, à l'aide d'un appareil Bruker DPX 250 et à 100,6 MHz avec découplage  $^1\text{H}$  en large bande sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) et le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Seuls les pics significatifs sont listés.

Les analyses GC/MS ont été effectuées sur un appareil QTOF Micro (waters), ionisation par électrospray positif (ESI), lockspray PEG, introduction (5 mL / min), température de la source 80 °C, température de désolvatation 120 °C et sur un appareil VARIAN GC/MS/MS équipé des modules CP 3800 (GC) et Saturn 2000 (MS/MS). Les intensités relatives des principaux pics ( $m/z$ ), obtenus en impact électronique à 70 eV, sont données en pourcentage.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

Les températures de fusion ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

*Préparation du fluorure de potassium supporté sur alumine  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-KF}$*  : L' $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-KF}$  a été préparé en dissolvant tout d'abord du fluorure de potassium (58 g, 1 mol) dans de l'eau distillée (100 mL) ; de l'alumine neutre (90 g) pour chromatographie (56-160 mm) est ensuite ajouté. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite.

En fin d'opération, pour avoir une bonne élimination de l'eau, de l'éthanol absolu (100 mL) est ajoutée au mélange puis il est procédé de nouveau à une évaporation. Le solide récupéré

est placé pendant une nuit dans une étuve à 100 °C, puis réduit en poudre à l'aide du broyeur. La poudre blanche obtenue peut se conserver plusieurs mois dans un flacon bien fermé. A l'air libre, le produit s'altère en se carbonatant lentement.

**Préparation du tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium Bmim/BF<sub>4</sub> :** Dans un réacteur en quartz, le BmimBr (20 g ; 20 mmol) réduit en petit grains à l'aide d'une spatule et le tétrafluoroborate d'ammonium (2,2 g ; 20 mmol) sont introduits. Le mélange est irradié à 90 watts pendant 30 secondes. Un liquide jaune et un précipité blanc se forment. Après refroidissement à température ambiante, le réacteur est rincé avec l'acétone anhydre. Le mélange est filtré pour éliminer le bromure d'ammonium et l'acétone est évaporée sous pression réduite. Le liquide ionique est obtenu quantitativement.

#### **Procédure Générale de la Préparation de 2-Hydroxynaphtoquinométhane :**

**Méthode (A) dans le mélange, Eau-Ethanol :** Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,5 g, 1,92 mmol) de sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone, (22 mL) d'eau, (8 mL) d'éthanol, (1,92 mmol) de méthylène acide et une solution basique de NaOH (25%) (0.5 mL). Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 40°C pendant 2 heures.

Après refroidissement, le mélange est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique (37%) (5-15 mL), un solide se forme, filtré sous pression réduite, lavé par l'éthanol et identifié en tant que 2-hydroxynaphtoquinomethanes (**3.01 à 3.25**).

**Méthode (B) dans le PEG300 :** Un mortier a été chargé du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (0.50 g, 1.92 mmol), de méthylène acide (1.92 mmol), du *t*-BuOK (0.20 g, 1.728 mmol) et de PEG300. Le mélange a été broyé à température ambiante pendant 6-10 minutes.

Après, le mélange de la réaction a été neutralisé par une solution diluée d'acide chlorhydrique HCl, le solide formé a été isolé par filtration sous pression réduite. Ensuite il est dissous dans le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), lavé par une solution saturée de NaCl, séché sur MgSO<sub>4</sub>, et évaporé sous pression réduite pour donner le produit 2-hydroxynaphtoquinomethanes (**3.01 à 3.25**).

**Méthode (C) : Procédures générales de changement de conditions ;** Dans un ballon tri-col de 50 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,5 g, 1,92 mmol) de sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (0,50 g, 1,92 mmol), (x



### Chapitre 3: Synthèse des dérivés de 2-hydroxynaphtoquinones substitués en position 4

ml) de solvant, (1,92 mmol) de méthylène acide et (y g, 2 eq. g.) de la base. Le mélange réactionnel est agité et chauffé (tableau X).

Après refroidissement, le mélange est acidifié par une solution diluée d'acide chlorhydrique (5-15 ml), un solide se forme, filtré sous pression réduite, lavé par l'éthanol, séché sous pression réduite et il a identifié en tant que 2-hydroxynaphtoquinomethanes (**3.01 à 3.25**).

**Tableau X** : Nouvelles conditions

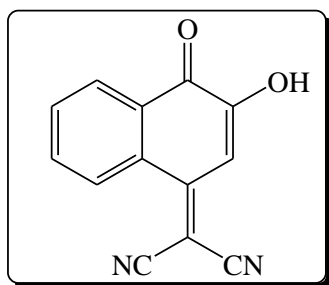
Base (masse/volume)	Solvant (ml)	Température (°C)	Temps (h)
Et <sub>3</sub> N (0.53 ml)	H <sub>2</sub> O/EtOH (22/8)	60	3
	CH <sub>3</sub> CN (15)	40	2
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF (~2 g)	H <sub>2</sub> O/EtOH (22/8)	60	3
	CH <sub>3</sub> CN (15)	40	2
<i>t</i> BuOK (0.23 g)	H <sub>2</sub> O/EtOH (22/8)	55	2.5
	CH <sub>3</sub> CN (15)	40	2
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.28 g)	H <sub>2</sub> O/EtOH (22/8)	50	5
	CH <sub>3</sub> CN ou DMSO (15)	40	2
EtONa (0.12 g de Na)	EtOH (15)	Reflux	4

**Méthode (D) : Synthèse sous irradiation Micro-onde** ; Du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (0,25 g, 0,96 mmol), (0,96 mmol) de méthylène acide, (x mL) de solvant et (y g) de la base (voir tableau VI) sont placés dans un réacteur à micro-ondes. L'ensemble est irradié à 40 % (120 W) pendant 2-5 min. Le brut est extrait avec le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), la phase organique est filtrée sur célite, lavée par l'eau distillée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé par un mélange d'éthanol-éther diéthylique pour obtenir le 2-hydroxynaphtoquinométhane (**3.01 à 3.25**).

**Méthode (E) : Synthèse dans le Liquide Ionique à 40°C** ; A un mélange de sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (0,25 g, 0,96 mmol), de méthylène acide (0,96 mmol) et du Bmim/BF<sub>4</sub> (5mL), nous avons additionné une solution basique de NaOH 25% (0,25 mL) ou Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-KF (~2g). Le mélange réactionnel est agité à 40°C pendant 2 heures. Ensuite, 30 mL d'eau sont additionnés puis le mélange est extrait par dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé par un mélange d'éthanol-éther diéthylique pour obtenir le 2-hydroxynaphtoquinométhane (**3.01 à 3.25**) avec des rendements très faibles qui ne dépassent pas les 20%.

**1. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) malononitrile (3.01) :**

Obtenu à partir de malononitrile (0,13 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 222 g/mole

**Rendement** : 91 % (Méthode A)

**Aspect** : solide vert

**PF** : 189-190°C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3387 (OH), 2217 (CN), 2203 (CN), 1659 (C=O), 1623 (C=C), 1590 (C=C), 1402 (C=C), 1264 (C-O).

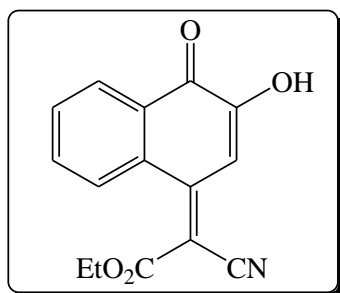
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,29-8,33 (dd,  $J = 1,50$  Hz &  $J = 1,625$  Hz, 1H), 8,90 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 40,77; 113,46; 114,64; 126,84; 128,62; 129,12; 130,09; 133,37; 134,58; 153,54; 155,37; 179,16

**MS-ESI  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>** calcd pour C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 223,0508 trouvé 223,0528; 205,1; 196,1; 169,1

**2. 2-Cyano-2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)acetate d'éthyle (3.02) :**

Obtenu à partir de cyanoacétate d'éthyle (0,21 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 269 g/mole

**Rendement :** 37 % (Méthode A), 54 % (Méthode B)

**Aspect :** solide jaune

**PF :** 130°C [Lit.<sup>[43]</sup> 129,9-130,4°C]

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3342 (OH), 2205 (CN), 1703 (C=O), 1654 (C=O), 1629 (C=C), 1591 (C=C), 1229 (C-O).

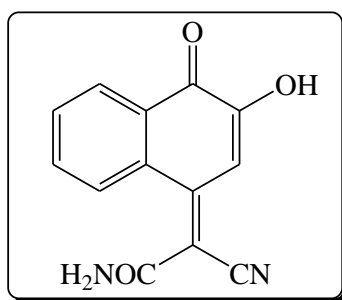
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1,43 (t, 3H); 4,41 (q, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,70-7,81 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,26-8,30 (dd,  $J = 1,50$  Hz &  $J = 1,625$  Hz, 1H); 8,88 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 14,04; 63,12; 102,49; 110,46; 127,73; 128,08; 129,46; 132,14; 132,64; 134,01; 150,91; 151,22; 162,53; 179,46

**MS-ESI**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> 270,0766 trouvé 270,0769; 242,2; 224,1; 214,2; 196.1

**3. 2-Cyano-2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)acétamide (3.03) :**

Obtenu à partir de cyanoacétamide ( 0,16 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 240 g/mole

**Rendement :** 44 % (Méthode A)

**Aspect :** solide jaune

---

<sup>[43]</sup> *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2261-2263.

**PF** : 205-208°C

**IR**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3457 (NH), 3368 (OH), 2194 (CN), 1698 (C=O), 1660 (C=O), 1630 (C=C), 1600 (C=C), 1417 (C=C), 1228 (C-O).

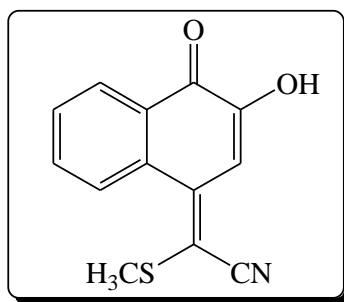
**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ (ppm) : 7,44 (s, 1H); 7,58-7,72 (m, 2H); 7,92 (s, 1H); 8,18 (d,  $J = 11,75$  Hz, 1H); 8,76 (d,  $J = 7,85$  Hz, 1H); 10,26 (s, 2H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ (ppm) : 111,04; 113,12; 117,09; 124,22; 126,32; 128,32; 130,23; 132,44; 140,14; 147,95; 168,02; 179,71

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  241,0614 trouvé 241,0623; 223,1; 225,1; 214,2; 198,2

**4. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-(méthylthio) acétonitrile (3.04) :**

Obtenu à partir de méthylthioacétonitrile (0,17 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 243 g/mole

**Rendement** : 30 % (Méthode A)

**Aspect** : solide orange

**PF** : 188-190°C

**IR**  $\nu_{\max}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3281 (OH), 2198 (CN), 1620 (C=O), 1593 (C=C), 1417 (C=C), 1225 (C-O).

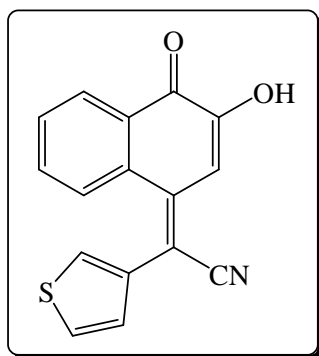
**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 2,71 (s, 3H), 7,10 (s, 1H); 7,49 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,26-8,30 (dd,  $J = 1,50$  Hz &  $J = 1,625$  Hz, 1H), 8,96 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 17,51; 110,04; 112,92; 115,59; 125,32; 127,42; 128,34; 130,03; 133,54; 138,04; 148,93; 179,91

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$  : 244,0433 trouvé 244,0444; 226,1; 217,1; 196,1

5. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-(thiophén-3-yl) acétonitrile (3.05) :

Obtenu à partir de 2-(thiophén-3-yl) acétonitrile (0,24 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 279 g/mole

Rendement : 60 % (Méthode A)

Aspect : solide orange

PF : 181°C

IR  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3325 (OH), 2194 (CN), 1634 (C=C), 1595 (C=C), 1417 (C=C), 1239 (C-O).

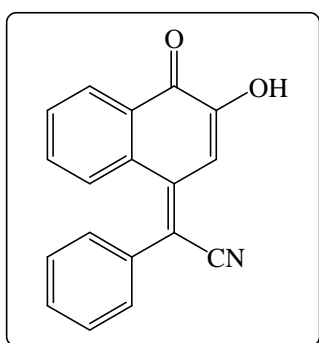
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 7,15 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,28-7,31 (dd,  $J = 1,25 \text{ Hz}$  &  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 1H); 7,49-7,51 (dd,  $J = 2,125 \text{ Hz}$  &  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 2H); 7,67 (t,  $J = 8,5 \text{ Hz}$ , 1H); 7,82 (t,  $J = 15,50 \text{ Hz}$ , 1H); 8,31-8,34 (dd,  $J = 1,50 \text{ Hz}$  &  $J = 1,50 \text{ Hz}$ , 1H); 9,06 (d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 108; 112; 120; 125,5; 127,3; 127,6; 128,7; 128,9; 129,2; 130,7; 132,9; 133,6; 135,3; 140,5; 149,3; 179,4

MS-ESI  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$  280,0432 trouvé 280,0442; 262,1; 253,1; 273,2; 234,1

6. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-phénylacétonitrile (3.06) :

Obtenu à partir de phénylacétonitrile (0,23 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 273 g/mole

Rendement : 57 % (Méthode A), 70 % (Méthode B)

Aspect : solide jaune

**PF** : 198-200°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3321 (OH), 2193 (CN), 1632 (C=O), 1595 (C=C), 1415 (C=C), 1224 (C-O).

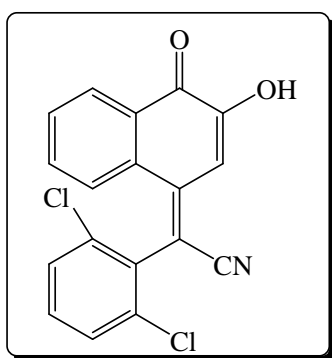
**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,91 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,57 (s, 5H); 7,66-7,72 (t, 1H); 7,78-7,84 (t, 1H); 8,34 (d, 1H); 9,12 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 111,97; 118,5; 126,56; 127,61; 129,18; 129,65; 129,89; 130,31; 130,82; 133,66; 141,07; 149,11; 179,44

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  274,0868 trouvé 274,0878; 256,2; 247,2; 228,2

**7. 2-(2,6-Dichlorophényl)-2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) acétonitrile (3.07) :**

Obtenu à partir de 2,6-dichlorophénylacétonitrile (0,36 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 342 g/mole

**Rendement** : 60 % (Méthode A)

**Aspect** : solide jaune

**PF** : 165-166°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3342 (OH), 2198 (CN), 1640 (C=O), 1593 (C=C), 1557 (C=C), 1407 (C=C), 1218 (C-O).

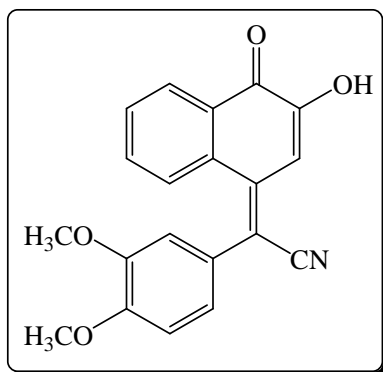
**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,98 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,39-7,56 (m, 1H); 7,7-7,75 (t, 1H); 7,85-7,89 (t, 1H); 8,24-8,28 (dd, 2H); 8,32-8,36 (dd,  $J=1.50$  Hz, 1H); 9,20 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 111,44; 117,01; 120,20; 126,57; 129,28; 129,37; 130,59; 130,71; 131,63; 132,77; 133,75; 136,28; 141,53; 149,38; 179,37

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$  342,0088, trouvé 342,0098; 324; 315; 307; 271.

8. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-(3,4-diméthoxyphényl) acétonitrile (3.08) :

Obtenu à partir de (3,4-diméthoxyphényl) acétonitrile (0,34 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 333 g/mole

Rendement : 74 %

Aspect : solide rouge

PF : 208-210°C

IR  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3343 (OH), 2193 (CN), 1629 (C=O), 1592 (C=C), 1520 (C=C), 1415 (C=C), 1228 (C-O).

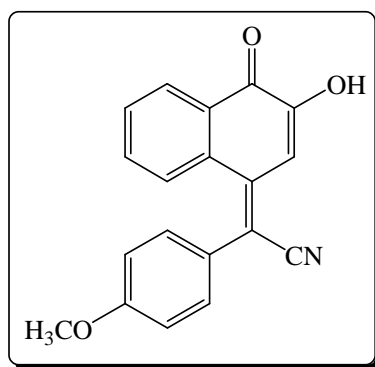
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 3,97 (s, 6H); 6,86 (s, 1H); 7,13-7,23 (m, 3H); 7,35 (s, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,92 (t, 1H); 8,26 (dd, 1H); 8,99 (d, 1H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 55,65; 55,71; 109,90; 111,65; 112,90; 113,34; 123,23; 125,51; 126,87; 127,10; 130,26; 130,41; 130,78; 131,91; 132,80; 148,83; 149,23; 149,93; 150,86; 178,85

MS-ESI  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : 334,1074 trouvé 334,1079; 316,3; 307,3; 288,3.

9. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-(4-méthoxyphényl) acétonitrile (3.09) :

Obtenu à partir de 4-méthoxyphénylacétonitrile (0,28 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 303 g/mole

Rendement : 92 % (Méthode A)

**Aspect** : solide rouge

**PF** : 155-156°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3321 (OH), 2192 (CN), 1634 (C=O), 1622 (C=C), 1593 (C=C), 1411 (C=C), 1225 (C-O).

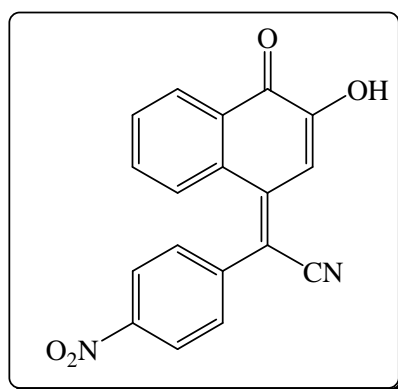
**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 3,89 (s, 3H); 6,80-6,84 (d, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,15-7,19 (d, 2H); 7,36-7,40 (d, 2H); 7,56-7,62 (t, 1H), 7,68-7,75 (t, 1H), 8,24-8,27 (d, 1H), 9,01 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 55,5; 109,90; 112,4; 114,6; 126,5; 127,5; 130,6; 132,1; 133,5; 141,1; 149,11; 160,0; 177,60

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  304,0974 trouvé 304,0975; 286,2; 277,1; 258,1

**10. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-(4-nitrophényl) acétonitrile (3.10) :**

Obtenu à partir de 4-nitrophénylacétonitrile (0,31 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 318 g/mole

**Rendement** : 67 % (Méthode A)

**Aspect** : solide marron

**PF** : 216-217°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3294 (OH), 2197 (CN), 1635 (C=O), 1592 (C=C), 1515 (C=C), 1413 (C=C), 1212 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 5,30 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,81 (t, 2H); 8,24 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,38 (d, 2H); 9,08 (d, 1H)

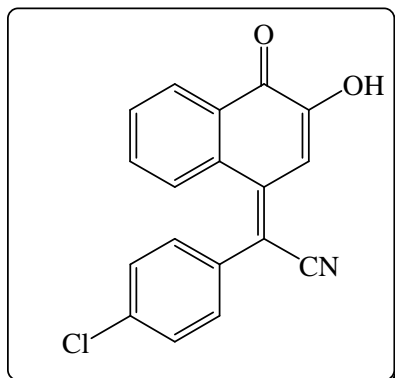
**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 109,91; 113,28; 124,37; 126,71; 127,92; 129,43; 130,99; 131,16; 131,43; 132,11; 134,03; 141,28; 149,86; 150,40; 179,27

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  319,0719 trouvé 319,0721; 301,1; 292,1; 273,1



**11. 2-(4-Chlorophényl)-2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) acétonitrile (3.11) :**

Obtenu à partir de 4-chlorophénylacétonitrile (0,29 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 307 g/mole

**Rendement :** 51 % (Méthode A)

**Aspect :** solide marron

**PF :** 180-181°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3326 (OH), 2186 (CN), 1632 (C=O), 1591 (C=C), 1413 (C=C), 1227 (C-O).

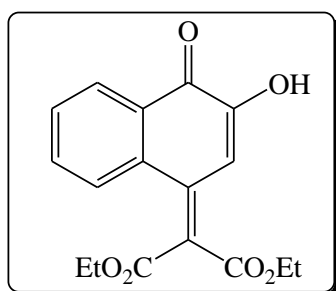
**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,84 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,71 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,33 (d, 1H); 9,06 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 111,44; 117,01; 120,20; 126,57; 127,71; 129,37; 129,51; 131,63; 132,77; 133,75; 136,28; 141,53; 149,38; 179,37

**MS-ESI**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$  308,0474 trouvé 308,0478; 290,2; 281,2; 273,2; 262,2.

**12. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)malonate de diéthyle (3.12) :**

Obtenu à partir de malonate de diéthyle (0,31 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 316 g/mole

**Rendement :** 56 % (Méthode A), 67 % (Méthode B)

**Aspect :** solide marron

**PF :** 110°C

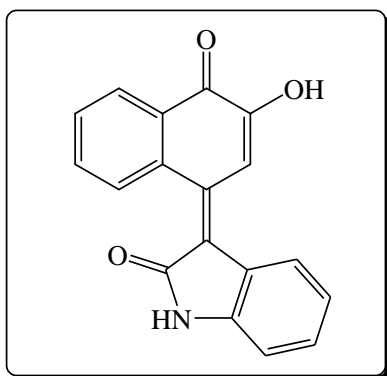
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3100 (OH), 1700 (C=O), 1654 (C=O), 1629 (C=C), 1591 (C=C), 1220 (C-O).

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 1,30-1,46 (t, 6H); 4,35-4,54 (m, 4 H); 7,21 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,61-7,75 (t, 1H); 7,83-7,90 (t, 1H); 7,95-8,12 (d, 1H); 8,47-8,50 (d, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 14,1; 14,5; 60,2 (2C); 112,2; 119,3; 126,8; 128,6; 129,5; 132,4; 132,9; 135,3; 145,7; 167,5; 170,7; 179,7

**13. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) indolin-2-one (3.13) :**

Obtenu à partir d'oxindole (0,25 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 289 g/mole

**Rendement** : 80 % (Méthode A)

**Aspect** : solide pourpre

**PF** : 234°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3125 (OH), 1673 (C=O), 1634 (C=O), 1587 (C=C), 1558 (C=C), 1464 (C=C), 1258 (C-O), 1219 (C-N).

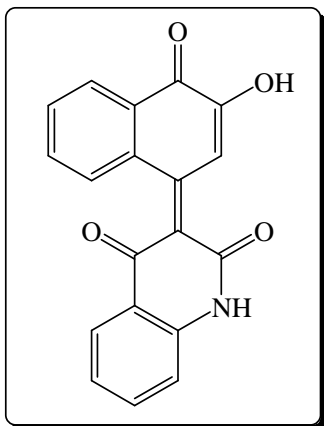
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,72 (s, 1H); 6,98–7,12 (m, 2H); 7,17–7,21 (t, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,51–7,47 (t, 1H); 7,71–7,75 (t, 1H); 7,77–7,81 (t, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,67 (dd, 1H); 8,85–8,82 (dd, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 108,4 (2C); 112,1; 118,5; 120,7; 125,1; 127,6; 130,3 (2C); 130,4; 131,3; 132,7; 142,0; 144,2; 144,6; 144,9; 170,2; 182,7

**MS-ESI  $m/z$**   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  290,0817 trouvé 290,0827; 272; 262; 244

**14. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) quinoline-2,4-(1H, 3H)-dione (3.14):**

Obtenu à partir de quinoline-2,4-dione (0,31 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 317 g/mole

**Rendement :** 79 % (Méthode A)

**Aspect :** solide jaune

**PF :** >250°C

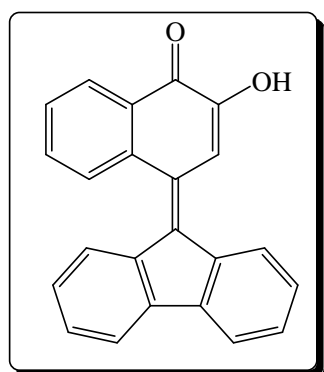
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3256 (OH), 1700 (C=O), 1610 (C=O), 1602 (C=C), 1378 (C=C), 1147 (C-O), 1037 (C-N).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 6,95-6,98 (d, 1H); 7,40-7,44 (d, 2H); 7,56-7,59 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,00-8,04 (d, 1H); 8,27-8,31 (t, 1H); 8,79-8,83 (t, 1H); 9,26-9,30 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 104,1; 113,57; 116,07; 119,07; 120,55; 123,88; 125,31; 126,36; 127,44; 128,81; 135,31; 136,44; 140,17; 142,79; 145,61; 158,53; 161,63; 182,73; 183,23

**15. 4-(9H-Fluorèn-9-ylidène)-2-hydroxynaphtalèn-1(4H)-one (3.15) :**

Obtenu à partir de 9H-fluorène (0,32 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 322 g/mole

**Rendement :** 63 % (Méthode A), 68 % (méthode B)

**Aspect :** solide rouge

**PF** : 146°C

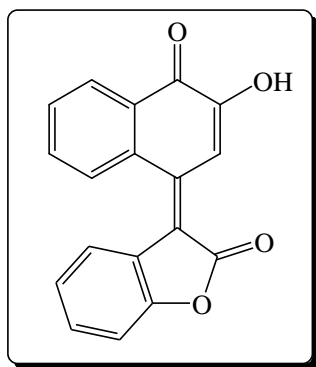
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3163 (OH), 1712 (C=O), 1609 (C=C), 1580 (C=C), 1570 (C=C), 1446 (C=C), 1299 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,99-7,05 (q, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,54-7,64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,64 (s, 1H, OH); 7,67-7,72 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,83 (s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ); 7,89-7,94 (t,  $J = 8,75 \text{ Hz}$  &  $8,75 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$  and  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8,28-8,31 (dd,  $J = 1,75$  &  $J = 1,75 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 8,54-8,57 (dd,  $J = 7,75$  &  $7,25 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ )

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 111,65; 120,30; 124,33; 125,36; 125,9; 127,49; 127,89; 128,45; 129,07; 130,1; 131,37; 134,12; 134,71; 141,5; 144,44; 144,65; 152,15; 176,01; 194,03

**16. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) benzofuran-2(3H)-one (3.16) :**

Obtenu à partir de benzofuran-2-one (ou 2-coumaranone) (0,26 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 290 g/mole

**Rendement** : 60 % (Méthode A), 69 % (Méthode B)

**Aspect** : solide marron

**PF** : 215°C

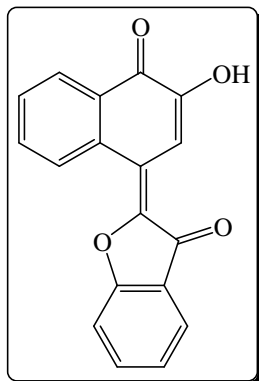
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3340 (OH), 1675 (C=O), 1650 (C=O), 1633 (C=C), 1592 (C=C), 1445 (C=C), 1296 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,97-7,01 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  &  $7,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,11-7,13 (d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,32-7,35 (t,  $J = 7,60 \text{ Hz}$  &  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,53 (s, 1H); 7,59-7,67 (m, 2H); 7,81-7,83 (d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 8,24-8,26 (dd,  $J = 1,75 \text{ Hz}$  &  $J = 1,75 \text{ Hz}$ , 1H); 8,35-8,55 (dd,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  and  $J = 7,50 \text{ Hz}$ , 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 110,1; 110,6; 120,1; 121,5; 124,8; 125,8; 128,8; 129,9 (2C); 131,2 (2C); 132,9; 139,9; 147,9; 156,8; 161,4; 167,9; 182,9.

**17. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) benzofuran-3(2H)-one (3.17) :**

Obtenu à partir de benzofuran-3-one (ou 3-coumaranone) (0,26 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 290 g/mole

**Rendement :** 56 % (Méthode A), 65 % (méthode B)

**Aspect :** solide marron

**PF :** 230°C

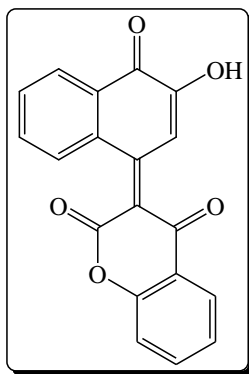
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3340 (OH), 1675 (C=O), 1650 (C=O), 1633 (C=C), 1592 (C=C), 1445 (C=C), 1296 (C-O).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,97-7,01 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  &  $7,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,11-7,13 (d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,32-7,35 (t,  $J = 7,60 \text{ Hz}$  &  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 7,53 (s, 1H); 7,59-7,67 (m, 2H); 7,81-7,83 (d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ , 1H); 8,24-8,26 (dd,  $J = 1,75 \text{ Hz}$  &  $J = 1,75 \text{ Hz}$ , 1H); 8,35-8,55 (dd,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  &  $J = 7,50 \text{ Hz}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 110,9; 116,0; 122,7; 123,6; 124,8; 128,2; 131,0 (2C); 132,8; 134,0; 136,2; 137,0; 138,6; 141,6; 148,4; 166,8; 182,9; 185,0

**18. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) chroman-2,4-dione (3.18) :**

Obtenu à partir de 4-hydroxycoumarine (0,31 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 318 g/mole

**Rendement** : 50 % (Méthode A)

**Aspect** : solide ocre

**PF** : 202°C

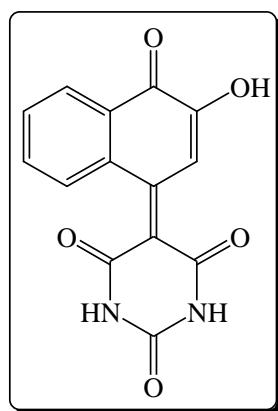
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3254 (OH), 1706 (C=O), 1654 (C=O), 1613 (C=O), 1598 (C=C), 1547 (C=C), 1457 (C=C), 1274 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 7,20 (s, 1H); 7,20-7,35 (t, 2H); 7,43-7,59 (t, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,70-7,91 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,56 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 105,3; 116,31; 117,96; 122,8; 123,88; 127,18; 127,38; 130,33; 131,02; 132,33; 132,57; 137,34; 138,09; 150,37; 154,67; 157,61; 173,53; 181,09; 182,73

**19. 5-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) pyrimidine-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trione (3.19) :**

Obtenu à partir de pyrimidiène-2,4,6-trione (0,25 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 284 g/mole

**Rendement** : 48 % (Méthode A)

**Aspect** : solide beige

**PF** : 178°C

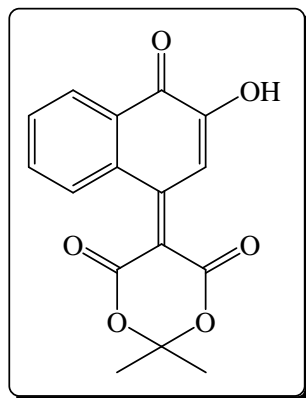
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3226 (OH), 1720 (C=O), 1658 (C=O), 1616 (C=C), 1589 (C=C), 1456 (C=C), 1247 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 7,20 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,72-7,98 (m, 2H); 8,06-8,25 (d, 1H); 8,85-8,95 (d, 1H); 11,12 (s, 1H).

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 105,55; 115,15; 127,54; 130,61; 130,98; 131,17; 133,32; 141,48; 144,76; 150,18; 151,71; 163,82; 182,73.

20. 5-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (3.20) :

Obtenu à partir d'acide de meldrum (0,28 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 300 g/mole

Rendement : 32 % (Méthode A)

Aspect : solide pourpre

PF : 124°C

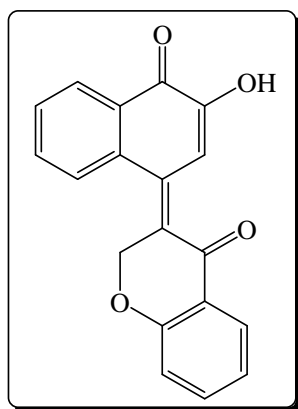
IR  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3124 (OH), 1704 (C=O), 1679 (C=O), 1640 (C=O), 1578 (C=C), 1592 (C=C), 1435 (C=C), 1283 (C-O), 1168 (C-O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 1,69 (s, 6H); 7,82 (m, 3H); 7,93 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,99 (dd,  $J=7,20$  Hz &  $J=0,80$  Hz, 1H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 26,4; 28,9; 104,0; 108,3; 113,7; 129,0; 130,6; 131,2; 131,9; 133,0; 139,0; 147,0; 163,8 (2C); 172,0; 182,8

21. 3-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2,3-dihydrochromèn-4-one (3.21) :

Obtenu à partir de 2,3-dihydrochromen-4-one (0,28 g, 1,92 mmol);



Masse molaire : 304 g/mole

**Rendement** : 32 % (Méthode A)

**Aspect** : solide marron

**PF** : 210-216°C

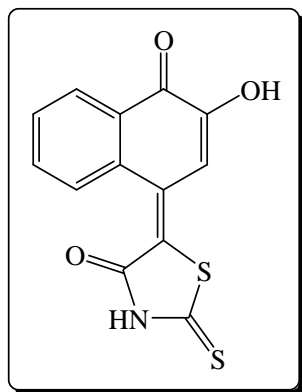
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3218 (OH), 1684 (C=O), 1634 (C=O), 1604 (C=C), 1465 (C=C), 1294 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  5,14 (s, 2H); 5,79 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,31-7,40 (d, 1H); 7,45-7,62 (m, 2H); 7,96-8,04 (m, 3H); 8,16 (d, 1H); 8,47 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  62,62; 109,15; 116,93; 120,97; 123,43; 125,88; 126,49; 129,63; 130,12; 131,9; 131,98; 132,72; 135,77; 140,05; 147,45; 156,66; 159,11; 182,73; 189,44

**22. 5-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one (3.22) :**

Obtenu à partir de rhodamine (0,25 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 273 g/mole

**Rendement** : 25 % (Méthode A), 49 % (méthode B)

**Aspect** : solide noir

**PF** : 210°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3410 (NH), 3351 (OH), 1670 (C=O), 1633 (C=O), 1613 (C=C), 1588 (C=C), 1455 (C=C), 1407, 1299 (C-O), 1216 (C-N), 1167 (C=S).

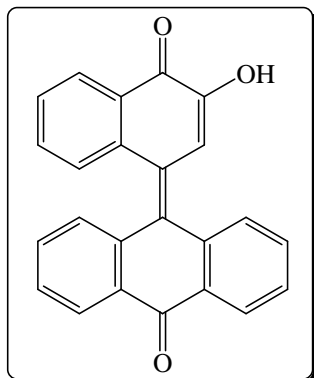
**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 7,67-7,68 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,83-7,89 (t, 1H); 7,97-8,00 (d, 1H); 8,16-8,19 (d, 1H); 8,63 (s, 1H); 10,34 (s, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 108,72; 118,47; 126,94; 127,61; 130,02; 132,35; 132,93; 135,79; 143,35; 145,65; 168,36; 182,73; 186,22.



**23. 9-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène) anthracèn-10(9H)-one (3.23) :**

Obtenu à partir d'anthracèn-10(9H)-one (0,37 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 350 g/mole

**Rendement :** 18 % (Méthode A), 52 % (Méthode B)

**Aspect :** solide jaune

**PF :** 178°C

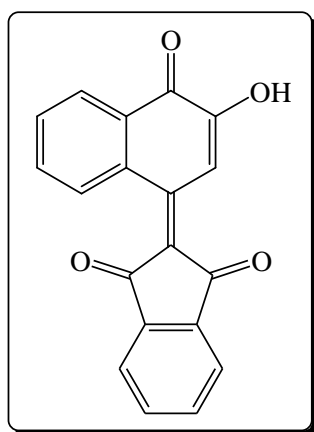
**IR**  $v_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3110 (OH), 1670 (C=O), 1650 (C=O), 1324 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 5,72 (s, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,40 (2H); 7,60 (1H); 7,63 (2H); 7,70 (1H); 7,84-7,91 (m, 4H); 8,47 (d, 1H); 9,39 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 112,79; 121,39; 124,15; 127,13; 128,57; 130,1; 130,18; 131,37; 133,04; 133,16; 133,48; 135,39; 139,22; 141,67; 144; 157,06; 182,73; 183

**24. 2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)-2H-indène-1,3-dione (3.24) :**

Obtenu à partir de 1,3-indènedione (0,28 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 302 g/mole

**Rendement :** 05 % (Méthode A), 58 % (méthode B)

**Aspect :** solide marron

**PF** : 214°C

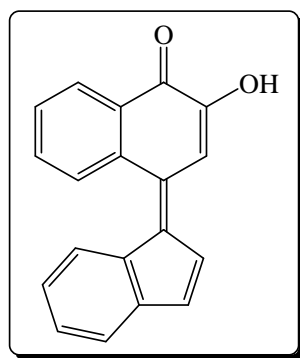
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3221 (OH), 1708 (C=O), 1568 (C=C), 1542 (C=C), 1222 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 7,20 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,74-7,82 (t, 2H); 7,86-7,95 (t, 2H); 8,10-8,32 (d, 2H); 8,72 (d, 1H); 8,82 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 110,74; 121,25; 125,39; 126,49; 130,12; 130,91; 132,78; 132,78; 133,26; 134,22; 136,86; 141,54; 153,97; 165,89; 182,73; 192,76

**25. 2-Hydroxy-4-(1H-indenylidène)-4H-naphtalèn-1-one (3.25) :**

Obtenu à partir d'indene (0,22 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 272 g/mole

**Rendement** : 78 % (méthode B)

**Aspect** : solide marron

**PF** : 110°C

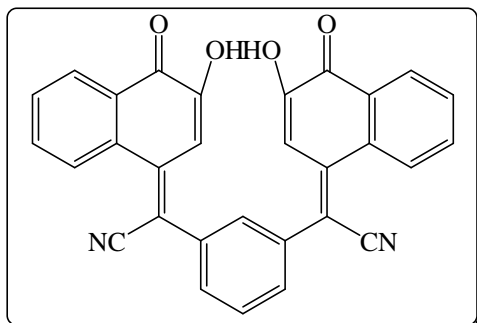
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3281 (OH), 1702 (C=O), 1600 (C=C), 1586 (C=C), 1468 (C=C), 1403 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 7,30-7,31 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,52-7,54 (m, 2H); 7,55-7,61 (d, 2H); 7,65-7,69 (d, 2H); 7,70-7,76 (t, 1H); 8,09-8,11 (d, 1H); 8,24-8,26 (d, 1H)

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 111,1; 118,95; 122,3; 124,21; 125,3; 127,55; 130,35; 130,38; 131,19; 132,72; 136,22; 137,65; 139,18; 141,06; 141,47; 143,54; 151,73; 182,73.

**26. Bis(2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)) *mé*ta-phénylène diacétonitrile (bis-*m*) :**

Obtenu à partir de *mé*ta-phénylène diacétonitrile (0,30 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 468 g/mole

**Rendement :** 32 % (méthode A)

**Aspect :** solide marron

**PF :** 210°C

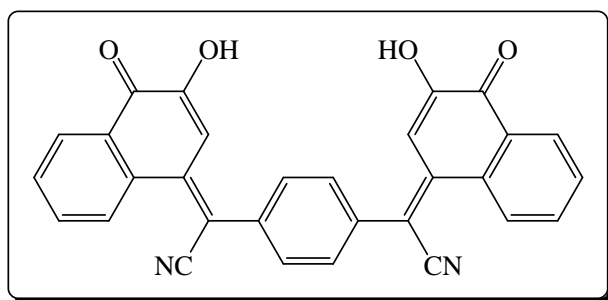
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3289 (OH), 2191 (CN), 1650 (C=O), 1638, 1596 (C=C), 1409 (C-O), 1222 (C-N).

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 6,67 (s, 2H); 6,74 (s, 2H); 7,31 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,78 (t, 4H); 7,91 (d, 1H); 8,24 (d, 2H); 8,99 (d, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO)  $\delta(\text{ppm})$  : 111,99; 118,94; 120,45; 122,01; 125,66; 126,97; 128,60; 128,87; 129,47; 130,67; 131,71; 133,01; 135,91; 142,29; 152,06; 179,27.

**27. Bis(2-(3-hydroxy-4-oxo-4H-naphtalèn-1-ylidène)) *para*-phénylène diacétonitrile (bis-*p*) :**

Obtenu à partir de *para*-phénylène diacétonitrile (0,30 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire :** 468 g/mole

**Rendement :** 46 % (méthode A)

**Aspect :** solide orange

**PF** : >250°C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3319 (OH), 2192 (CN), 1645 (C=O), 1630, 1584 (C=C), 1419 (C-O), 1212 (C-N).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,78 (s, 2H); 7,04 (s, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,79 (t, 4H); 8,44 (d, 2H); 8,89 (d, 2H).

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 111,96; 118,64; 120,40; 126,66; 127,27; 128,80; 129,37; 130,22; 131,71; 133,21; 134,91; 142,59; 151,06; 179,24.

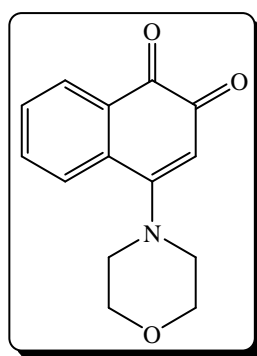
**Procédure Générale de la préparation de 4-amino-1,2-naphtoquinones :**

Un mortier a été chargé de sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone (0,50 g, 1,92 mmol) et de PEG300 (~ 3-5 mL). Ensuite, plongé dans un bain de glace. Les dérivés d'amine (1,92 mmol) ont été ajoutés lorsque la température est descendue à 5°C. Le mélange a été broyé à une température entre 5-15°C pendant 10-15 minutes.

Après, le mélange de la réaction a été neutralisé par une solution diluée d'acide chlorhydrique HCl, le solide formé a été isolé par filtration sous pression réduite. Ensuite dissous dans le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), lavé par une solution saturée de NaCl, séché sur  $\text{MgSO}_4$ , et évaporé sous pression réduite pour donner le produit 4-amino-1,2-naphtoquinones (**3.26 à 3.29**).

**1. 4-Morpholino-1,2-naphtoquinone (3.26) :**

Obtenu à partir de morpholine ( 0,47 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 243 g/mole

**Rendement** : 80 %

**Aspect** : solide Rouge-Brik

**PF** : 183 °C

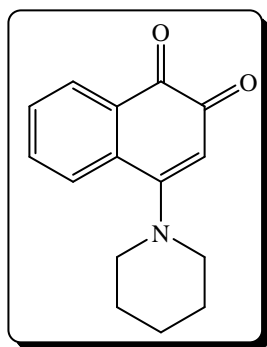
**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 2998 ( $\text{CH}_2$ ), 1720 (C=O), 1645 (C=O), 1634 (C=C), 1588 (C=C), 1419 (C-O).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 2,78 (m, 4H); 3,03 (m, 4H); 6,01 (s, 1H); 7,04 (d,  $J = 7,75 \text{ Hz}$ , 1H); 7,35 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 1H); 7,43 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 1H); 8,30 (d,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 49,50 ( $2\text{C}_{3'}$ ), 67,10 ( $2\text{C}_{2'}$ ), 107,50 ( $\text{C}_3$ ), 126 ( $\text{C}_9$ ), 127,5 ( $\text{C}_5$ ), 128,1 ( $\text{C}_8$ ), 131,5 ( $\text{C}_7$ ), 132,8 ( $\text{C}_6$ ), 136,2 ( $\text{C}_{10}$ ), 160,6 ( $\text{C}_4$ ), 178,4 ( $\text{C}_2$ ), 182,6 ( $\text{C}_1$ ).

#### 2. 4-Piperidinyl-1,2-naphtoquinone (3.27) :

Obtenu à partir de piperidine ( 0,46 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 241 g/mole

**Rendement** : 89 %

**Aspect** : solide Rouge-Brik

**PF** : 132 °C

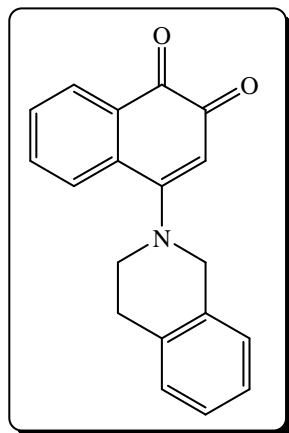
**IR**  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  : 2993 ( $\text{CH}_2$ ), 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1635 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1624 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1578 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1430 ( $\text{C}-\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1,48 (m, 4H); 1,58 (m, 2H); 3,88 (m, 4H); 6,03 (s, 1H); 7,15 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 1H); 7,46 (t,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 1H); 8,26 (d,  $J = 7,50 \text{ Hz}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 24,4 ( $\text{C}_{4'}$ ), 28,50 ( $2\text{C}_{2'}$ ), 49,80 ( $2\text{C}_{1'}$ ), 104,50 ( $\text{C}_3$ ), 126,9 ( $\text{C}_9$ ), 128,2 ( $\text{C}_5$ ), 128,9 ( $\text{C}_8$ ), 131,4 ( $\text{C}_7$ ), 132,5 ( $\text{C}_6$ ), 137,2 ( $\text{C}_{10}$ ), 160,6 ( $\text{C}_4$ ), 178,4 ( $\text{C}_2$ ), 182,6 ( $\text{C}_1$ ).

3. 4-(3,4-dihydroisoquin-2(1H)yl)-1,2-naphtoquinone (3.28) :

Obtenu à partir de tétrahydro-isoquinoline ( 0,55 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 227 g/mole

**Rendement** : 85 %

**Aspect** : solide Rouge

**PF** : 170-172 °C

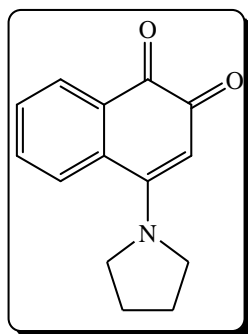
**IR**  $\nu_{\max}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2996 ( $\text{CH}_2$ ), 1723 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1655 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1620 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1574 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1405 ( $\text{C}-\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 3,15 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,66 (d,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ , 1H), 6,90 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 8,25 (d,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 29,1 ( $\text{C}_7'$ ), 52,4 (2  $\text{C}_{2',8'}$ ), 104,5 ( $\text{C}_2$ ), 125,4 ( $\text{C}_5'$ ), 126,9 ( $\text{C}_4'$ ), 127,5 ( $\text{C}_3'$ ), 128,1 ( $\text{C}_5$ ), 128,7 ( $\text{C}_9$ ), 129,0 ( $\text{C}_8$ ), 129,5 ( $\text{C}_6'$ ), 131,4 ( $\text{C}_6$ ), 132,5 ( $\text{C}_7$ ), 133,6 (2  $\text{C}_{9',10'}$ ), 137,6 ( $\text{C}_{10}$ ), 160,6 ( $\text{C}_1$ ), 178,4 ( $\text{C}_3$ ), 182,6 ( $\text{C}_4$ )

4. 4-Pyrrolidinyl-1,2-naphtoquinone (3.29) :

Obtenu à partir de pyrrolidine ( 0,44 g, 1,92 mmol);



**Masse molaire** : 289 g/mole

**Rendement** : 87 %

**Aspect** : solide Rouge-Marron

**PF** : 154 °C

**IR**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 2995 (CH<sub>2</sub>), 1709 (C=O), 1670 (C=O), 1607 (C=C), 1588 (C=C), 1438 (C-O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta(\text{ppm})$  : 1,65 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ , 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,25 \text{ Hz}$ , 2H), 8,25 (d,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ , 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta(\text{ppm})$  : 26,1 (2 C<sub>3',4'</sub>), 52,8 (2 C<sub>2',5'</sub>), 105,4 (C<sub>2</sub>), 126,5 (C<sub>9</sub>), 127,8 (C<sub>5</sub>), 128,5 (C<sub>8</sub>), 131,4 (C<sub>6</sub>), 132,9 (C<sub>7</sub>), 137,6 (C<sub>10</sub>), 160,6 (C<sub>1</sub>), 178,4 (C<sub>3</sub>), 182,6 (C<sub>4</sub>).

### VIII. Références Bibliographiques

1. J. H. Ahn, S. Y. Cho, J. D. Ha, S. Y. Chu, S. H. Jung, Y. S. Jung, J. Y. Baek, I. K. Choi, E. Y. Shin, S. K. Kang, S. S. Kim, H. G. Cheon, S.-D. Yang, J.-K. Choi, "Synthesis and PTP1B inhibition of 1,2-naphthoquinone derivatives as potent anti-diabetic agents" *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1941-1946.
2. a) L. F. Fieser, M. Fieser "The Synthesis from  $\beta$ -Naphthohydroquinone of a Tautomer of 4-Benzyl-1,2-naphthoquinone" *J. Chem. Am. Soc.* **1939**, 61 (3), 596-608 ; b) L. F. Fieser, C. K. Bradsher "4-Alkyl Derivatives of 1,2-Naphthoquinone" *J. Chem. Am. Soc.* **1939**, 61, 417-423.
3. a) M. Gates, R. B. Woodward, W. F. Newhall, R. Künzli "The Synthesis of Ring Systems Related to Morphine. IV. N-Methylisomorphinane" *J. Org. Chem.* **1950**, 72, 1141-1146 ; b) L. F. Fieser & All. "Naphthoquinone Antimalarials. IV-XI. Synthesis" *J. Org. Chem.* **1948**, 70, 2261- 2263.
4. R. E. Harmon, L. M. Phipps, J. A. Howell, S. K. Gupta "A spectral study of tautomerism in 4-arylamino-1,2-naphthoquinones" *Tetrahedron* **1969**, 25, 5807-5813.
5. E. F. Elslager, L. M. Werbel, D. F. Worth "Synthetic schistosomicides. XIV. 1,4-Naphthoquinone mono(O-acyloximes), 4-amino-1,2-naphthoquinones, 2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinones, and other naphthoquinones" *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 104-109.
6. I. D. Biggs and J. M. Tedder "The preparation, spectra and tautomerism of some 4(n-arylamino)-1,2-naphthoquinones" *Tetrahedron* **1978**, 34, 1377-1380.
7. K. Maruyama, A. Takuwa & O. Soga "Photochemical Reaction of 1,2-Naphthoquinone with Arylacetaldehydes. Products, Their Intramolecular Isomerization" *Chem. Lett.* **1979**, 1097-1100.
8. A. Takuwa, O. Soga, H. Iwamoto, K. Maruyama "The Addition of Alcohol to 1,2-Naphthoquinone Promoted by Metal Ions. A Facile Synthesis of 4-Alkoxy-1,2-Naphthoquinones" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2959
9. L. Y. Ukhin, Z. S. Morkovnik, O. S. Philipenko, S. M. Aldoshin, O. V. Shishkin "The unusual transformation of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde in reactions with morpholine" *Mendeleev Commun* **1997**, 7(4), 153-154.
10. G. E. Granero, M. M. de Bertorello, M. C. Briñón "Synthesis of New Isoxazolylnaphthoquinones as Potential Trypanocidal and Antibacterial Agents" *J. Chem. Research (S)* **1999**, 110-111.
11. R. A. Urbanek, S. J. Suchard, G. B. Steelman, K. S. Knappenberger, L. A. Sygowski, C. A. Veale, M. J. Chapdelaine "Potent Reversible Inhibitors of the Protein Tyrosine Phosphatase CD45" *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1777-1793.
12. N. R. Sperandeo, M. C. Briñón, R. Brun "Synthesis, antiprotozoal and cytotoxic activities of new N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1,2-naphthoquinone-4-amino derivatives" *IL Farmaco* **2004**, 59, 431-435.
13. S. Witayakran, A. Zettili, A. J. Ragauskas "Laccase-generated quinones in naphthoquinone synthesis via Diels–Alder reaction" *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2983-2987.



14. Y. Ooyama, S. Nagano, K. Yoshida “Drastic solid-state fluorescence enhancement behaviour of imidazo[4,5-a]naphthalene-type fluorescent hosts upon inclusion of polyethers and tert-butyl alcohol” *Tetrahedron* **2009**, 65, 1467-1474.
15. M. York, R. A. Evans, “Synthesis and properties of 1,3,3-trimethylspiro[indoline-2,3'-naphtho[2,1-b][1,4]oxazin]-6'-amine, a novel, red colouring photochromic spirooxazine” *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2195-2197.
16. H.-J. Knölker, W. Fröhner “Transition metal complexes in organic synthesis, part 37.1 convergent iron-mediated total synthesis of the potent lipid peroxidation inhibitor carbazoquinocin C” *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (9), 1535-1538.
17. H.-J. Knölker, W. Fröhner, “Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 39. First Total Synthesis of the Potent Neuronal Cell Protecting Substance ( $\pm$ )-Carquinostatin A via Iron- and Nickel-Mediated Coupling Reactions” *Synlett.* **1997**, 9, 1108-1110.
18. H.-J. Knölker, E. Baum, K. R. Reddy “Transition metal complexes in organic synthesis. Part 58: First enantioselective total synthesis of the potent neuronal cell protecting substance carquinostatin A from (R)-propene oxide” *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (8), 1171-1174.
19. H.-J. Knölker, K. R. Reddy “Indoloquinones, Part 6. First Palladium-Mediated Oxidative Cyclization of Arylamino-1,2-benzoquinones to Carbazole-3,4-quinones - Application to the Total Synthesis of Carbazquinocin C and ( $\pm$ )-Carquinostatin A” *Synlett.* **1999**, 5, 596-598.
20. H.-J. Knölker, K. R. Reddy, A. Wagner “Indoloquinones, Part 5. Palladium-catalyzed total synthesis of the potent lipid peroxidation inhibitor carbazoquinocin C” *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (45), 8267-8270.
21. H.-J. Knölker, W. Fröhner, K. R. Reddy “Indoloquinones, Part 7. Total synthesis of the potent lipid peroxidation inhibitor carbazoquinocin C by an intramolecular palladium-catalyzed oxidative coupling of an anilino-1,4-benzoquinone” *Synthesis* **2002**, 4, 557-564.
22. T. Choshi, H. Fujimoto, E. Sugino, S. Hibino “Synthesis of New Tetracyclic Oxazolocarbazoles as Functionalized Precursors to Antioxidative Agents, Antiostatins and Carbazquinocins” *Heterocycles* **1996**, 43 (9), 1847-1854.
23. T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, S. Hibino “Total Syntheses of Carazostatin, Hyellazole, and Carbazquinocins B-F” *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (8), 2535-2543.
24. A. Aygün, U. Pindur “A New and Effective Method to Carbazquinocin C and Related Carbazole-3,4-quinones as Biological Antioxidants: Key Reactions of 2-Vinyloindoles with Oxalyl Chloride” *Synlett.* **2000**, 12, 1757-1760.
25. A. Aygun, U. Pindur “Synthesis and biological evaluation of structural variants of carbazoquinocin C” *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40 (3), 411-417.
26. M. Rawat, W. D. Wulff “Total synthesis of carbazoquinocin C” *Organic Lett.* **2004**, 6 (3), 329-332.
27. a) M. M. Cowan “Plant Products as Antimicrobial Agents” *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, 12, 564-582; b) R. H. Thomson “Naturally Occurring Quinones” *Academic Press*, London, **1971**.

28. K. Shin-ya, M. Tanaka, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto "Structure of carquinostatin a, a new neuronal cell protecting substance produced by *Streptomyces exfoliates*" *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (31), 4943-4944.
29. N. Orihara, K. Furihata, H. Seto "Studies on the biosynthesis of terpenoidal compounds produced by actinomycetes; Biosynthesis of carquinostatin B via the non-mevalonate pathway in *streptomyces exfoliates*" *The J. of Antibiotics* **1997**, 50 (11), 979-981.
30. K. Shin-ya, T. Kunigami, J. S. Kim, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto "Carquinostatin B, a new neuronal cell-protecting substance produced by *Streptomyces exfoliates*" *Biosc. Biotech. Biochem.* **1997**, 61 (10), 1768-1769.
31. K. Shin-Ya, S. Shimizu, T. Kunigami, K. Furihata, H. Seto "A new neuronal cell protecting substance, Lavanduquinocin, produced by *Streptomyces viridochromogenes*" *The J. of Antibiotics* **1995**, 48 (7), 574-578.
32. M. Tanaka, K. Shin-Ya, K. Furihata, H. Seto "Isolation and Structural Elucidation of Antioxidative Substances, Carbazochinocins A to F" *The J. of Antibiotics* **1995**, 48 (4), 326-328.
33. M. Cudel Née Compain-Batissou "Synthèses De Nouvelles Quinones Hétérocycliques par Application Des Réactions De Cycloadditions De Dièls-Alder et 1,3-Dipolaire. Evaluation In Vitro De Leur Activité Sur *Toxoplasma Gond II*" *Thèse de doctorat, Université Claude Bernard-LYON I France* **2007**.
34. C. Asche, W. Frank, A. Albert, Uwe Kucklaender "Synthesis, antitumour activity & structure-activity relationships of 5H-benzo[b]carbazoles" *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13 (3), 819-837.
35. R. A. Urbanek, S. J. Suchard, G. B. Steelman, K. S. Knappenberger, L. A. Sygowski, C. A. Veale, M. J. Chapdelaine "Potent Reversible Inhibitors of the Protein Tyrosine Phosphatase CD45" *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (11), 1777-1793.
36. a) N. R. Sperandeo & All. "The crystal structure and physicochemical characteristics of 2-hydroxy-N-[3(5)-pyrazolyl]-1,4-napthoquinone-4-imine, a new antitrypanosomal compound" *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2005**, 6 (4), E655-E663 ; b) N. Sperandeo, R. Brun "Synthesis and biological evaluation of pyrazolynapthoquinones as new potential antiprotozoal & cytotoxic agents" *Chembiochem A Eur. J. Chem. Biol.* **2003**, 4(1), 69-72.
37. G. Granero, M.-M. de Bertorello, M. Briñón "Synthesis of New Isoxazolynapthoquinones as Potential Trypanocidal & Antibacterial Agents" *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 110-111.
38. K. W. Bentley " $\beta$ -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids" *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 367-388.
39. E. J. Land, C. A. Ramsden, P. A. Riley, G. Yoganathan "4-Cyanomethyl-ortho-quinone tautomerism & the structure of the dienophile in Gates' morphine synthesis" *Tetrahedron* **2003**, 59, 9547-9554.
40. a) E. Gutierrez, A. Loupy, G. Bram, E. Ruiz-Hitzky "Inorganic solids in "dry media" an efficient way for developing microwave irradiation activated organic reactions" *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 945- 948. b) G. Bram, A. Loupy, M. Majdoub, E. Gutierrez, E. Ruiz-Hitzky "Alkylation of

potassium acetate in “dry media” thermal activation in commercial microwave ovens” *Tetrahedron* **1990**,46, 5167-5176.

- 41.** N. Cheikh, N. Bar, N. Choukchou-Braham, B. Mostefa-Kara, J. F. Lohier, J. Sopkova, D. Villemin “Efficient synthesis of new butenolides by subsequent reactions: application for the synthesis of original iminolactones, *bis*-iminolactones and *bis*-lactones” *Tetrahedron* **2011**, 67, 1540-1551.
- 42.** M. Gates, W. F. Newhall “The Synthesis of Ring Systems Related to Morphine. I. 9,10-Dioxo-13-cyanomethyl-5,8,9,10,13,14-hexahydrophenanthrene” *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2261-2263.

# *CHAPITRE IV*

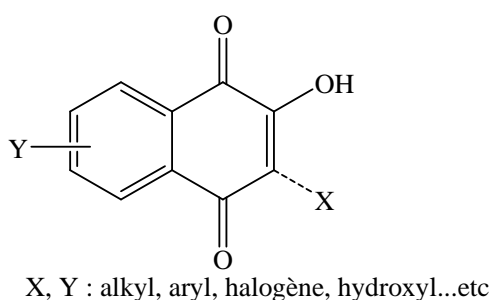
*Synthèse des dérivés de la Lawsonsone et  
de la 1,4-naphthoquinone*

« Que toujours te déplaise ce que tu es pour parvenir à ce que tu n'es pas encore. Avance toujours, marche toujours, ajoute toujours »

*St. Augustine*

## I. INTRODUCTION

Dans ce chapitre, après une brève description des dérivés de la *Lawsone* en position 3, de leurs propriétés biologiques et des différentes voies de synthèse décrites dans la littérature, nous étudierons la réaction domino mettant en jeu le 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (*Lawsone*) et ses dérivés (Figure 1).



**Figure 1 :** La *Lawsone* et ses dérivés

L'intérêt élevé des dérivés de la *Lawsone* est lié à la présence du noyau quinonique ainsi qu'à la nature et la position du substituant sur ce noyau. La présence d'un groupement fonctionnalisé sur le carbone numéro 3 semble être d'un grand apport à l'activité biologique ou pharmacologique. Ce sont des produits naturels rencontrés dans un grand nombre de plantes mais aussi dans le règne animal. Ainsi, de nombreuses synthèses de dérivés de la *Lawsone* ont été rapportées dans la littérature<sup>1</sup> et dans ce chapitre, nous nous limiterons au cas des composés substitués en position 3 et qui utilise la *Lawsone* comme précurseurs.

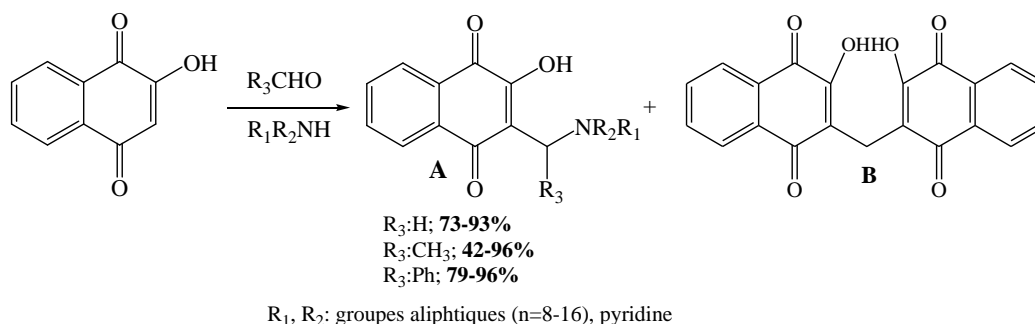
Afin d'illustrer les principales méthodologies utilisées, seules les synthèses les plus représentatives seront décrites.

---

<sup>1</sup> *Molecules* **2000**, 5, 1291-1330.

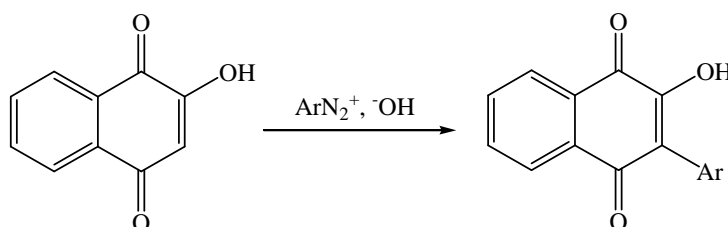
## II. Synthèse de dérivés de la Lawsone substituée en position 3

En 1949, C. E. Dalgliesh<sup>2</sup> a repris la même stratégie de synthèse décrite par M. T. Leffler et R. J. Hathaway<sup>3</sup>, en 1948, pour synthétiser d'autres dérivés de 2-hydroxy-3-(dialkyl(ou aryl)-amino) méthyl-1,4-naphtoquinone (A), utilisant la Lawsone avec une série d'aldéhyde et d'amine aliphatique primaire (schéma 1). D'autre part, ils ont montré que l'utilisation des amines aliphatiques secondaires, produit en présence des aldéhydes, des sels de méthylène-bis-Lawsone (B).



**Schéma 1 :** Synthèse de dérivés de 2-hydroxy-3-(dialkylamino) méthyl-1,4-naphtoquinone

En 1958, P. Brassard et ses collaborateurs<sup>4</sup> ont utilisé les sels de diazonium pour préparer une nouvelle série de 3-aryl-Lawsone (schéma 2) dans des conditions alcalines (basiques). Les rendements obtenus de cette réaction sont faibles.



**Schéma 2 :** Synthèse de dérivés de 3-aryl-Lawsone

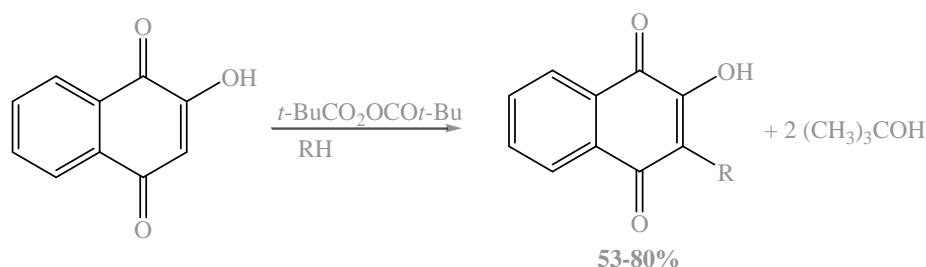
En 1968, E. S. Huyser et ses collaborateurs<sup>5</sup> ont proposé une nouvelle voie d'alkylation du 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone en position 3, basée sur la réaction radicalaire entre la Lawsone et un alcane (hydrocarbure) en présence de peroxyde de *t*-butyle (schéma 3). Cette méthode a engendré un inconvénient dans la décomposition du peroxyde de *t*-butyle et la réactivité d'hydrogène d'hydrocarbure.

<sup>2</sup> *J. Am. Chem.* **1949**, 71, 1697-1702.

<sup>3</sup> *J. Am. Chem.* **1948**, 70, 3222.

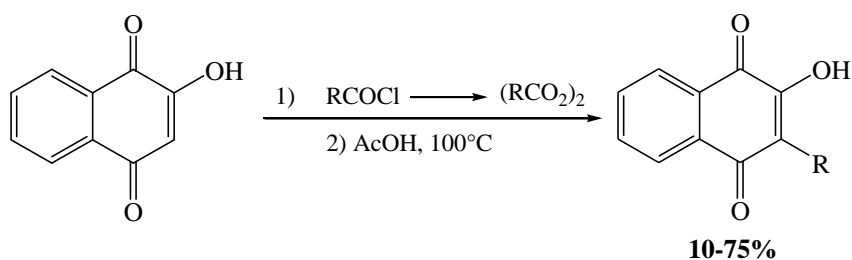
<sup>4</sup> *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 1346.

<sup>5</sup> *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (2), 576-579.



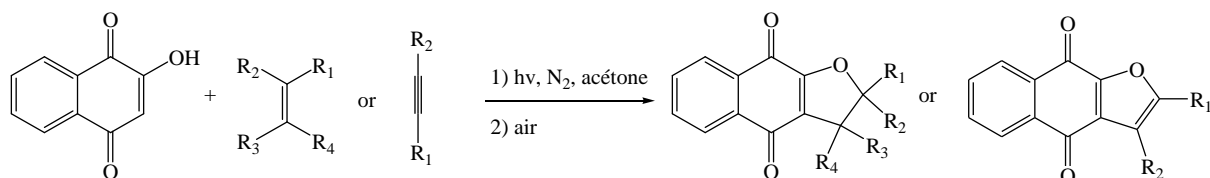
**Schéma 3 :** Synthèse de 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones

L'alkylation des quinones a été examinée de manière assez détaillée et peu de publications existent sur cette réaction. Une des premières méthodes était la réaction des peroxydes de diacyle avec la *Lawsone*, décrite par Fieser et ses collaborateurs, pour établir une grande variété de 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones possédant des activités anti-malaria. En 1968, F. J. Bullock<sup>6</sup> a repris cette stratégie de synthèse pour préparer d'autres gammes de ce type de composés (Schéma 4). Il a démontré que le procédé de cette réaction est un mécanisme radicalaire qui donne des rendements assez bons.



**Schéma 4 :** Synthèse 3-alkyle-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones

En 1991, H. Suginome et ses collaborateurs<sup>7</sup> ont proposé une nouvelle voie de synthèse de 2,3-dihydroneaphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones, en une seule étape, basée sur la réaction régiosélective de photo-addition [2+3] de la *Lawsone* avec une variété d'alcènes et d'alcyne cycliques et acycliques (schéma 5).



**Schéma 5 :** Synthèse de dérivés de 2,3-dihydroneaphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones

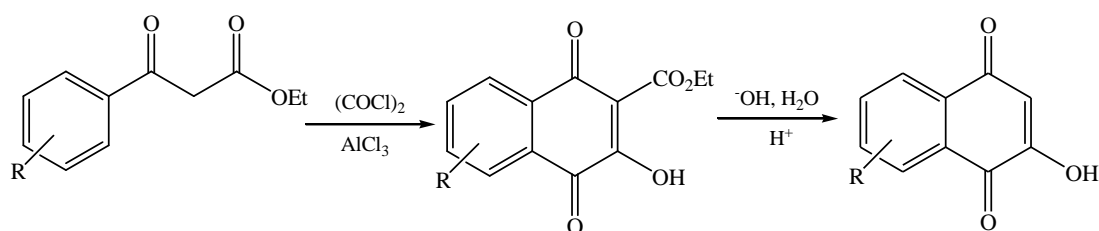
En 1993, G. Sartori et ses collaborateurs<sup>8</sup> ont établi une nouvelle stratégie de synthèse pour préparer la *Lawsone* et ses dérivés en utilisant l' $\alpha$ -céto-ester aromatique, le chlorure

<sup>6</sup> a) *J. Am. Chem.* **1948**, 70, 3174-3215 ; b) *J. Am. Chem.* **1968**, 11, 419-424.

<sup>7</sup> a) *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3204-3206 ; b) *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4614-4618.

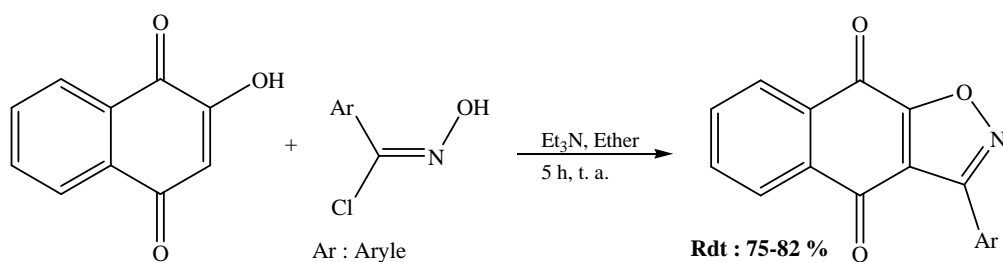
<sup>8</sup> *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 840-843.

d'oxalyle, en présence du chlorure d'aluminium et selon la cyclisation de Friedel-Métiérs (schéma 6). Cette méthode peut être, également, appliquée pour la préparation des quinones hétérocycliques, qui ne sont pas facilement accessibles par les autres méthodes.



**Schéma 6 :** Synthèse de dérivés de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones

En 1995, G. Brahmeshwari et ses collaborateurs<sup>9</sup> ont synthétisé les isoxazonaphtoquinones, à partir de la *Lawsone*, en réalisant des cycloadditions dipolaires-1,3 avec des oxydes de nitrile aromatiques obtenus *in situ* à partir des chloroximes. Ils ont trouvé un seul régioisomère, mais ils ne fournissent aucune preuve concernant la structure du régioisomère obtenu (schéma 7). Les rendements varient entre 75-82%.



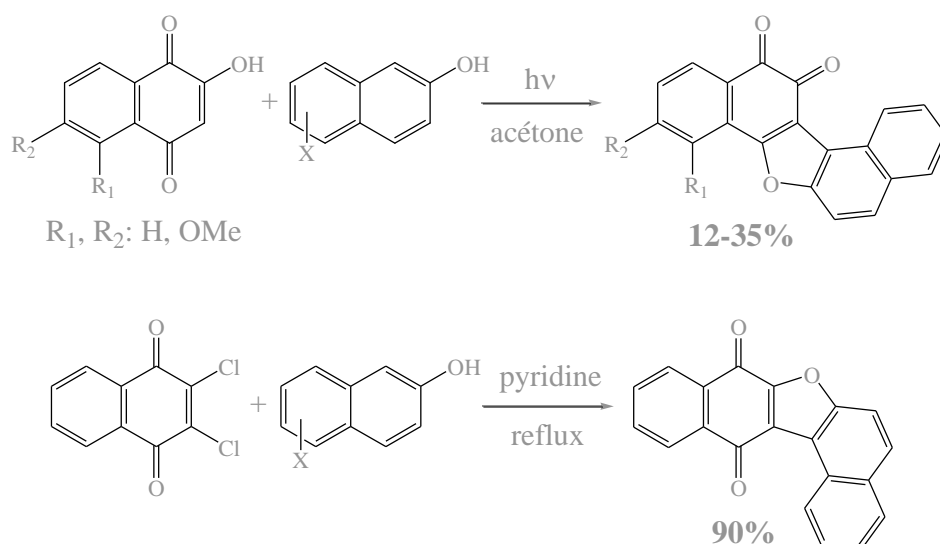
**Schéma 7 :** Synthèse de dérivés d'isoxazonaphtoquinones

La réaction de photo-addition de dérivés de la *Lawsone* avec différents alcènes a été largement étudiée par une équipe japonaise, H. Suginome et ses collaborateurs<sup>10</sup>. En 1995, ils ont proposé une autre stratégie de synthèse d'une autre série de dinaphto[2,1-*b*;1',2'-*d*]furan-12,13-diones, basée sur la réaction de photo-addition [3+2] ou [2+2] sur la *Lawsone* ou le 2,3-dichloro-1,4-naphtoquinone avec les arènes portant des groupes électro-donneurs (schéma 8).

<sup>9</sup> *Indian J. Chem.* **1995**, 34, 139-140.

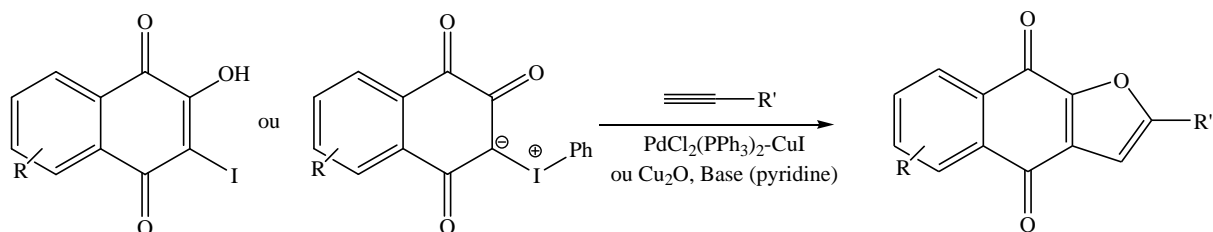
<sup>10</sup> *Tetrahedron* **1995**, 51, 1377-1386.





**Schéma 8 :** Synthèse de dérivés de dinaphto[2,1,b;1',2',d]furan-12,13-diones

L'utilisation de dérivés d'acétylènes terminaux est largement employée en chimie organique, surtout pour créer une liaison carbone-carbone. En **1997**, l'équipe japonaise de K. Kobayashi et ses collaborateurs<sup>11</sup> ont utilisé ces précurseurs avec les dérivés de 3-phényliodonioLawsone pour préparer les dérivés de naphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones en *one-pot* et en présence d'un catalyseur à base de palladium (schéma 9). Les rendements obtenus de cette réaction sont moyens et varient entre 20 et 66%.

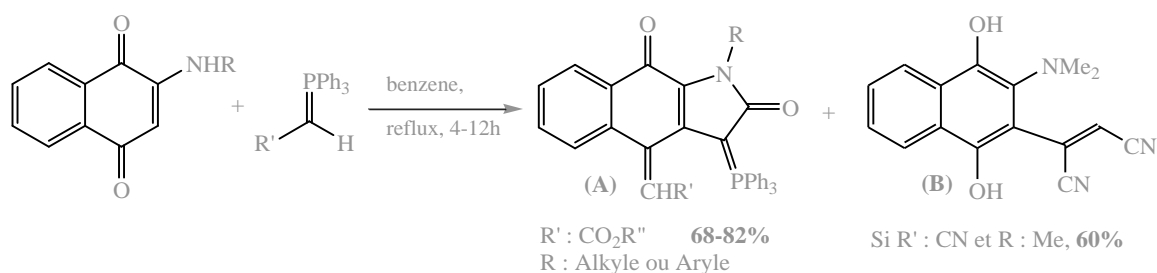


**Schéma 9 :** Synthèse de dérivés de furanonaphtoquiones

En **1997**, L. S. Boulos et ses collaborateurs<sup>12</sup> ont repris la même synthèse décrite par H. J. Bestman et ses coll. (**1969**) pour préparer une nouvelle série de 4-ylide-phosphorane-1*H*-benzo[*f*]indole-2,9(3*H*, 4*H*)-dione (**A**) en utilisant les dérivés d'ylides de phosphonium avec les 2-alkyl(ou aryl)amino-1,4-naphtoquinones. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 75%. D'autre part, ils ont obtenu un autre produit (**B**) 2-(3-(diméthylamino)-1,4-dihydroxynaphtalen-2-yl) malonitrile, avec un rendement moyen de 60 % (schéma 10).

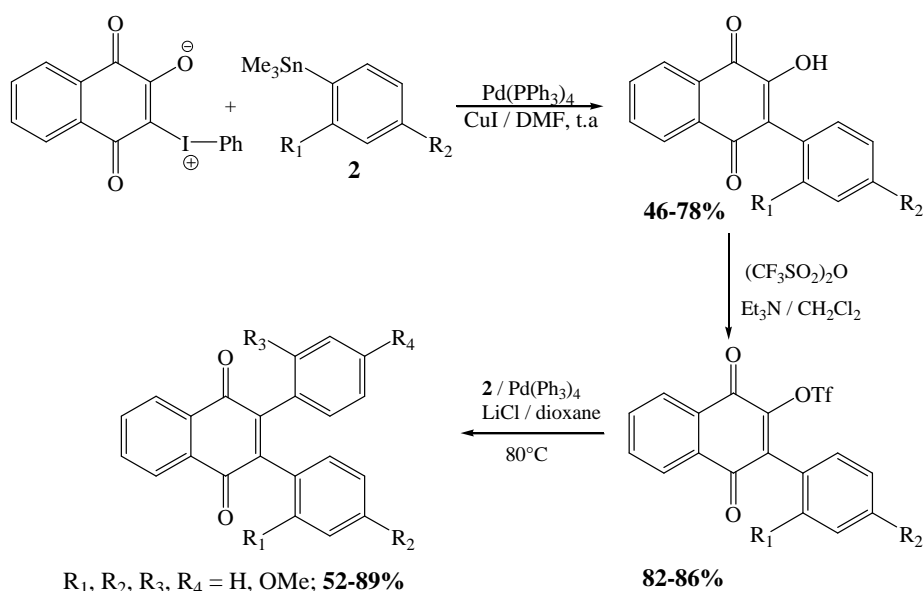
<sup>11</sup> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (5), 837-840.

<sup>12</sup> *Tetrahedron* **1997**, 53, 3649-3658.



**Schéma 10 :** Synthèses de dérivés de 4-ylide-phosphorane-1H-benzo[f]indole-2,9-dione

En **1997**, S. K. Stagliano & C. H. Malinakova<sup>13</sup> ont repris les mêmes conditions opératoires décrites avant par C. Eaborn, & ses Coll. en **1962**, H. Schmidt & ses Coll. en **1979** et V. Faina en **1993** pour synthétiser les 2,3-diarylnaphtoquinone en utilisant la réaction de couplage de Suzuki entre le 2-phenyliodonio-1,4-naphtoquinone-3-oxyde avec les dérivés d'arylstannanes en présence d'un catalyseur à base de palladium et passant par l'intermédiaire de 3-aryl-2-hydroxynaphtoquinone (schéma 11).

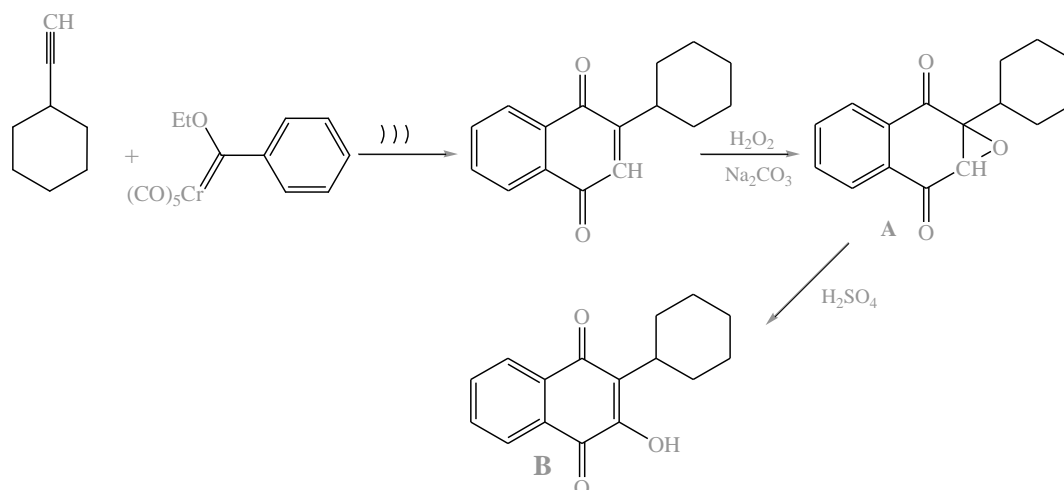


**Schéma 11 :** Synthèse de dérivés de 2,3-diarylnaphtoquinones

Les réactions d'oxydation par les peroxydes d'hydrogène dans un milieu alcalin sont très répandues dans la synthèse d'époxydes. En **1997**, J. P. A. Harrity et ses collaborateurs ont employé ses réactifs sur les dérivés de 2-cyclohexyl-1,4-naphtoquinone pour accéder aux dérivés de 3-cyclohexyl-Lawsone (le *Parvaquone* (**B**)). La naphtoquinone de départ a été préparée par la modification de la réaction de Dötz, sur l'alcyne vraie avec les complexes de chrome-carbène et sous-irradiation ultrasons<sup>14</sup> (schéma 12).

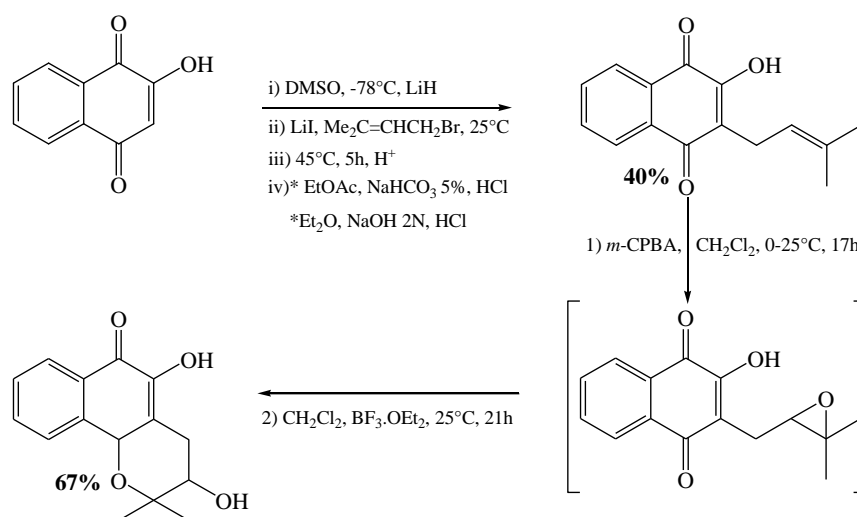
<sup>13</sup> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6617-6620.

<sup>14</sup> *J. Organomett. Chem.* **1997**, 532, 219-227.



**Schéma 12 :** Synthèse de *Parvaquone*

Le *Lapachol* et ses dérivés présentent une très grande activité pharmacologique. En **1998**, B. Frydman et ses collaborateurs<sup>15</sup> ont proposé une nouvelle voie de synthèse de ses dérivés en utilisant la *Lawsone* comme précurseur de la réaction (schéma 13).



**Schéma 13 :** Synthèse de dérivés de la *Lapachol*

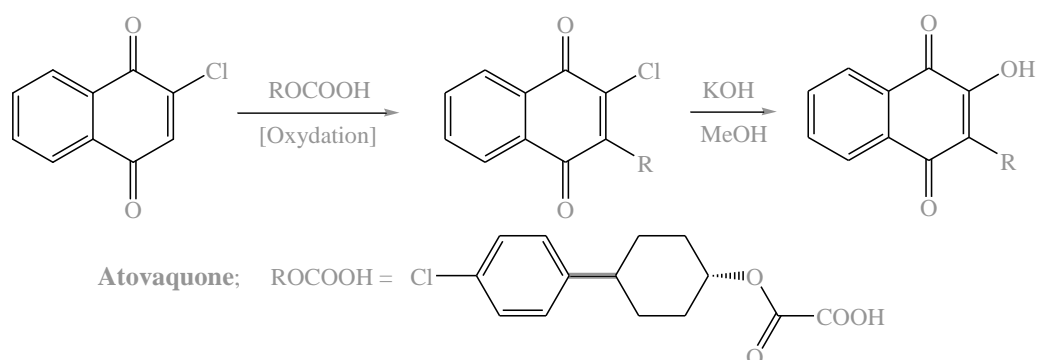
En **1995**, Une approche aux hydroxyquinones a été décrite par Snapper et ses collaborateurs<sup>16</sup> par la conversion du chlorure en groupe d'hydroxyle par échange palladium-chlore. Cette méthodologie a été utilisée avec succès pour une synthèse alternative de (-)-*Ilimaquinone* et ses analogues<sup>17</sup>. Trois ans plus tard, en **1998**, D. R. Williams et M. P. Clark<sup>18</sup> ont repris la même procédure pour synthétiser l'*Atovaquone*, utilisant le 2-chloro-1,4-naphtoquinone avec les dérivés d'acide 2-alkoxy-2-oxo-acétique (schéma 14).

<sup>15</sup> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8221-8224.

<sup>16</sup> *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1114-1115.

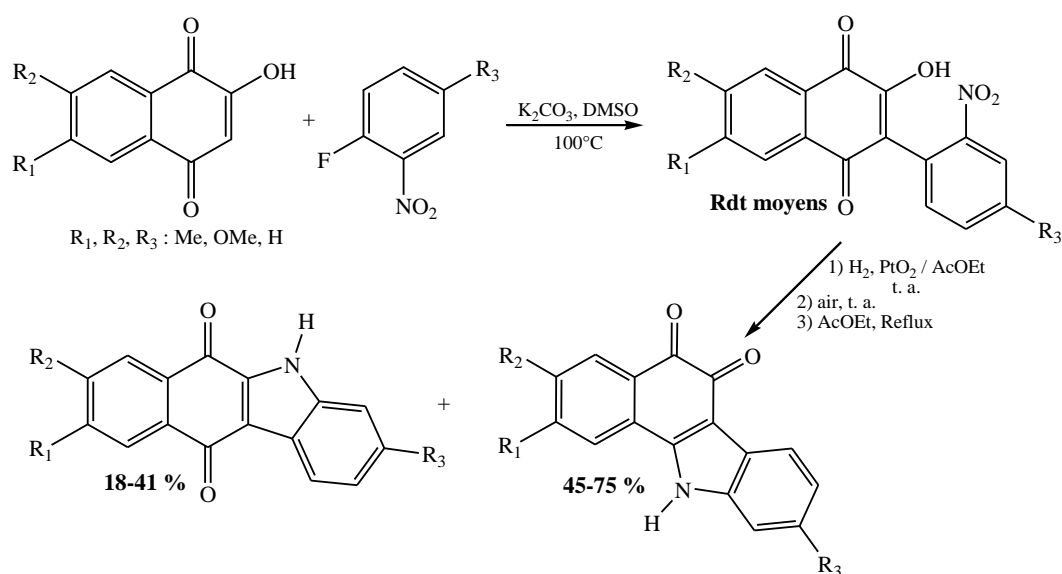
<sup>17</sup> *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2823-2831.

<sup>18</sup> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7629-7632.



**Schéma 14 :** Synthèse de dérivés d'Atovaquones

Plusieurs méthodes de synthèse des benzocarbazole-5,6-diones ont été décrites dans la littérature. En **1999**, A. M. Echavarren et ses collaborateurs<sup>19</sup> ont proposé une stratégie de synthèse simple et rapide qui consiste en une arylation de la *Lawsone* suivie d'une réduction du groupement nitro (NO<sub>2</sub>) par hydrogénation catalytique à température ambiante puis une hétéro-cyclisation conduisant à un mélange des quinones dans des proportions qui varient selon la nature des substituants (schéma 15).

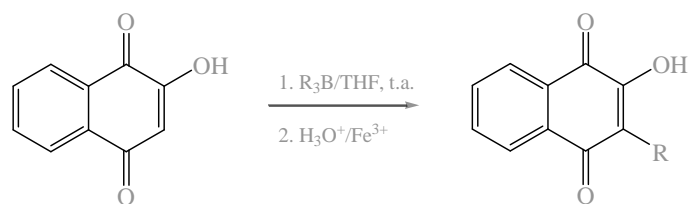


**Schéma 15 :** Synthèse de dérivés de benzocarbazole-5,6-diones

En **1999**, L. W. Bieber et ses collaborateurs<sup>20</sup> ont proposé une stratégie de synthèse de 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones, en utilisant les dérivés de n-alkylboranes avec le 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (*Lawsone*) à température ambiante (schéma 16).

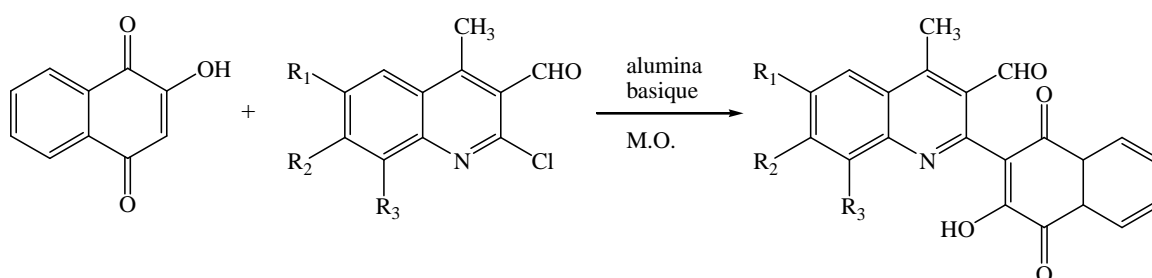
<sup>19</sup> *Heterocycles* **1999**, 51 (2), 349-354.

<sup>20</sup> *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4473-4476.



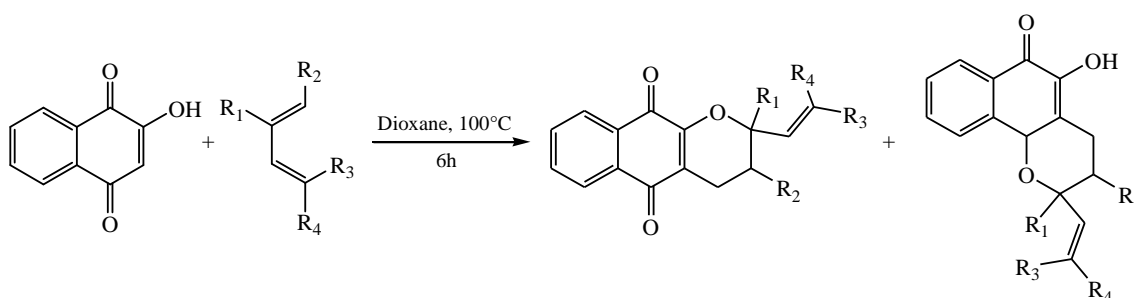
**Schéma 16 :** Synthèse de dérivés de 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones

En 2000, M. Kidwai et ses collaborateurs<sup>21</sup> ont établi une nouvelle stratégie de synthèse simple et rapide pour accéder aux dérivés de 2-hydroxy-3-(3'-formylquinolin-2-yl)-1,4-naphtoquinones, en utilisant la *Lawsone* avec les dérivés de la quinolines en présence de l'alumina basique et sous irradiation micro-onde (schéma 17).



**Schéma 17 :** Synthèse de dérivés de 2-hydroxy-3-(3'-formylquinolin-2-yl)-1,4-naphtoquinones

En 2001, V. Nair et P. M. Treesa<sup>22</sup> ont proposé une nouvelle stratégie de synthèse de dérivés d' $\alpha$ - et  $\beta$ -*Lapachone*, en utilisant la réaction d'hétéro Diels-Alder (cyclo-addition), entre la *Lawsone*, le *para*-formaldéhyde et une série de diènes (ou alcènes) (schéma 18). Cette réaction a débutée par une condensation de Knoevenagel de la *Lawsone* et du *para*-formaldéhyde menant au méthide de quinone qui est ensuite emprisonnée in situ par les dérivés du diène (alcène).



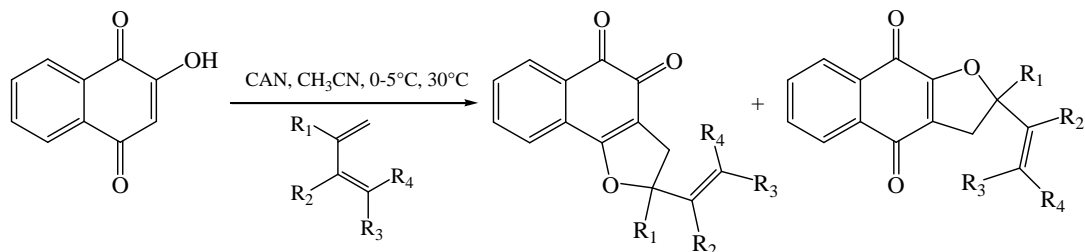
**Schéma 18 :** Synthèse de dérivés de dihydronaphtopyrandiones ( $\alpha$ - et  $\beta$ -*Lapachone*)

L'utilisation d'ammonium de nitrate de cérium (CAN) dans la formation de la liaison carbone-carbone entre un alcène ou diène et un composé 1,3-dicarbonylé a été largement

<sup>21</sup> *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, 8, 69-72.

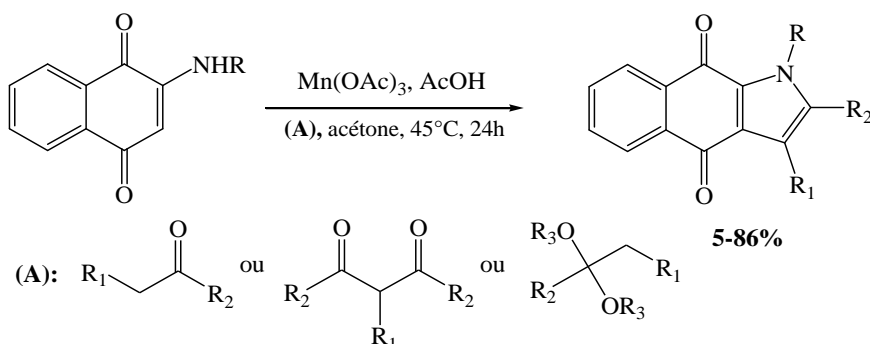
<sup>22</sup> *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4549-4551.

étudiée pour former les dérivés de dihydrofurane.<sup>23</sup> En **2001**, les chercheurs ont pensé à utiliser le même réactif (CAN) pour synthétiser d'autres composés à base de naphtoquinones en utilisant la *Lawsone* en tant que précurseur de la réaction avec des diènes cycliques et acycliques formant par la suite deux isomères de dihydrofuranonaphtoquinone (schéma 19).



**Schéma 19 :** Synthèse de dérivés de dihydrofuranonaphtoquinone

D'autre part, et dans la même année, C.-P. Chuang et ses collaborateurs<sup>24</sup> ont employé la même réaction (réaction radical d'oxydation) avec le même réactif d'ammonium de nitrate de cérium (CAN), en présence de 2-alkylamino-1,4-naphtoquinone avec une série de carbonyle qui porte un méthylène actif, pour synthétiser le benzo-[ $\phi$ ]-indole-4,9-diones (schéma 20).



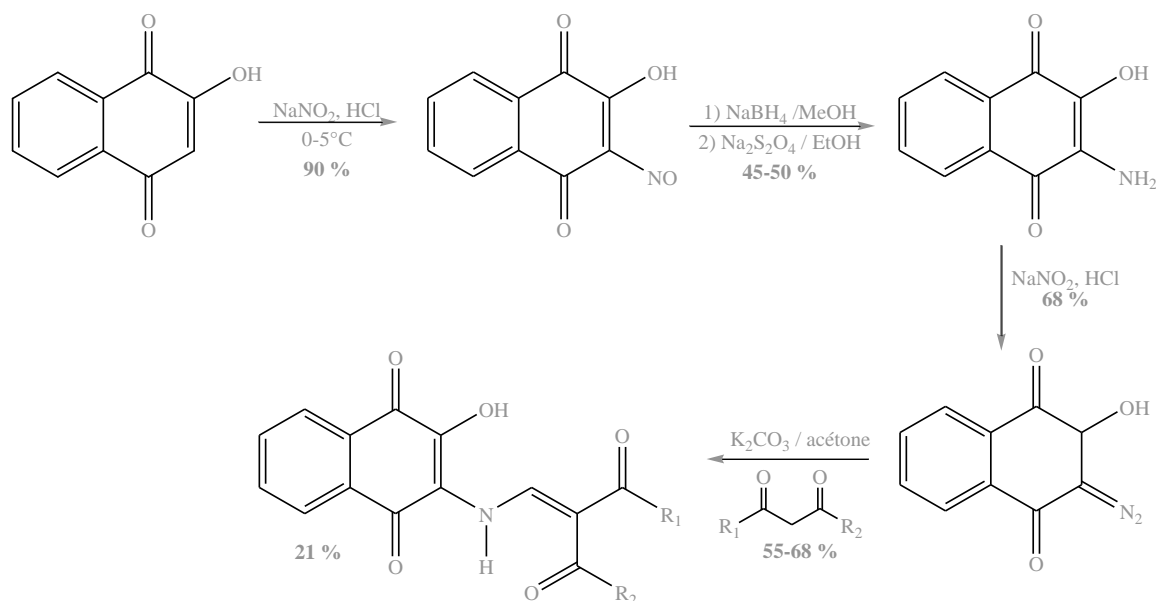
**Schéma 20 :** Synthèse de dérivés de benzo-[ $\phi$ ]-indole-4,9-diones

Les dérivés de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones substitués en position 3 sont très utilisés ses dernières années en chimie pharmaceutique grâce à leurs activités biologiques, tel que l'activité antimicrobienne. En **2001**, C. G. Oliveira et ses collaborateurs<sup>25</sup> ont proposé une nouvelle stratégie de synthèse simple et facile pour préparer les dérivés de 2-hydroxy-3-hydrazinonaphtoquinones en quatre étapes et en utilisant l'*AminoLawsone* comme précurseur avec les dérivés d'énolates de 1,3-dicarbonyles en présence d'une base tel que le carbonate de potassium (schéma 21). Le rendement global de cet enchaînement d'étape est assez faible de l'ordre de 21 %.

<sup>23</sup> *Tetrahedron* **2001**, 57, 7705-7710.

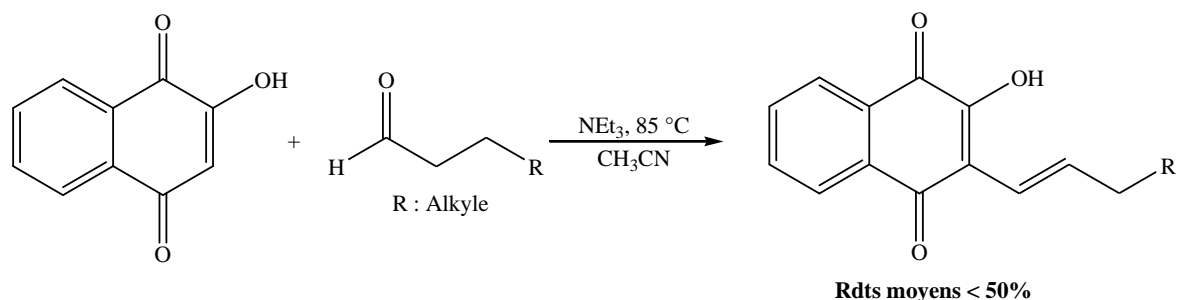
<sup>24</sup> *Tetrahedron* **2001**, 57, 5543-5549.

<sup>25</sup> *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12 (3), 339-345.



**Schéma 21 :** Synthèse de dérivés de 2-hydrazino-3-hydroxynaphtoquinones

En **2001**, K. S. Nagabhushana et ses collaborateurs<sup>26</sup> ont condensé les aldéhydes aliphatiques sur la *Lawsone*, dans de nouvelles conditions (triéthylamine, 85°C), pour préparer les précurseurs de dérivés de pyranonaphtoquinones (schéma 22).

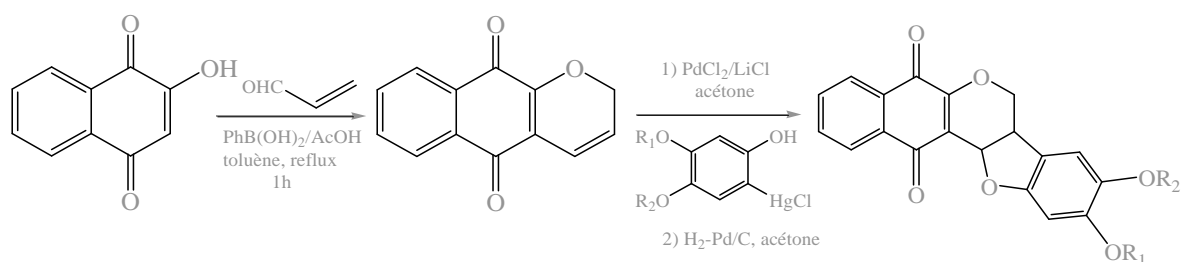


**Schéma 22 :** Synthèse de dérivés de 2-hydroxy-3-alcényl-1,4-naphtoquinone

En **2002**, P. R. R. Costa et ses collaborateurs<sup>27</sup> ont préparé une série de dérivés de *Lapachol* en utilisant le protocole décrit par Snieckus et ses coll.. Les dérivés de chromenes ont été obtenus à partir d'un procédé *one-pot* de la *Lawsone* avec l'acroléine en présence de l'acide boronique ; ensuite les produits acquis ont suivi un autre enchaînement d'étapes pour avoir de nouveaux composés de naphtoquinones-chromenes (schéma 23).

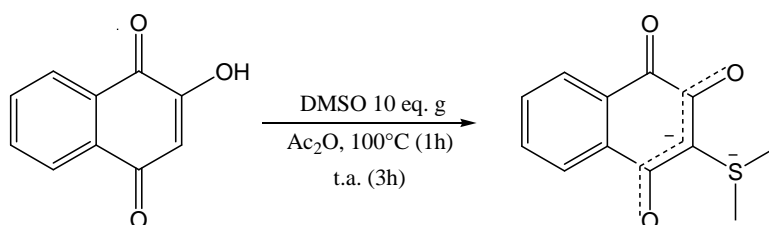
<sup>26</sup> *Synthetic Commun.* **2001**, 31 (5), 719-724.

<sup>27</sup> *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, 10 2731-2738.



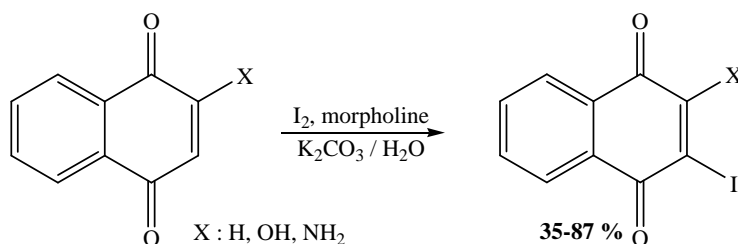
**Schéma 23 :** Synthèse de dérivés de naphtoquinones-chromenes

En 2004, T. Rosenau et ses collaborateurs<sup>28</sup> ont suggéré une synthèse simple, rapide et efficace pour préparer le dérivé d'ylures de sulfonium de 2-hydroxybenzoquinones et de 2-hydroxynaphtoquinones, en utilisant la *Lawsone* (ou la 2-hydroxy-*p*-benzoquinone) avec un rapport de diméthylsulfoxyde (DMSO, 10 eq. g.) et d'anhydride acétique (1/5 mL) (schéma 24). Le rendement de cette synthèse est de l'ordre de 78%.



**Schéma 24 :** Synthèse de dérivés d'ylures de sulfonium de 2-hydroxybenzoquinones

En 2005, A. L. Perez et ses collaborateurs<sup>29</sup> ont présenté une nouvelle méthode simple et rapide pour préparer de nouveaux synthons de type d'iodonaphtoquinones. Cette synthèse est basée sur l'iodation de dérivés du naphtoquinone par le complexe Iode-morpholine (schéma 25).



**Schéma 25 :** Synthèse de dérivés de 2-Iodonaphtoquinones

En 2006, V. Ph. Anufriev et ses collaborateurs<sup>30</sup> ont repris la même stratégie décrite par S. C. Hooker en 1936, pour synthétiser les 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone et les bis-naphtoquinones. Cette approche est basée sur la réaction radicalaire et les produits

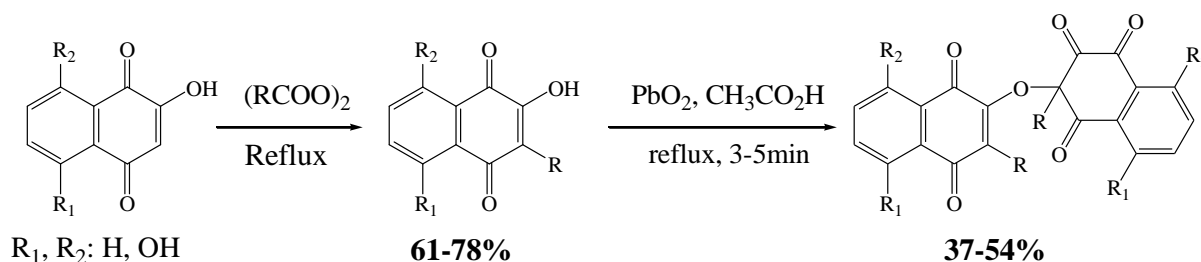
<sup>28</sup> *Tetrahedron* **2004**, 60, 5719–5723.

<sup>29</sup> *Synthetic Commun.* **2004**, 34 (18), 3389-3397.

<sup>30</sup> *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, 55, 301, 301-305.

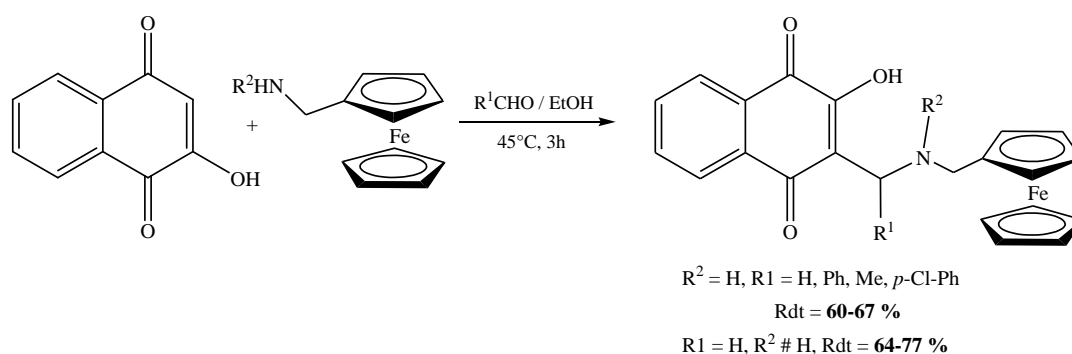


d'oxydation d'accouplements d'*i*-hydroxy-1,4-naphtoquinones avec les peroxydes d'alkyles (schéma 26).



**Schéma 26 :** Synthèse de dérivés de 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones

L'emploi de la réaction de Mannich en chimie organique est très répandu et très archivée. En 2006, A. Baramée et ses collaborateurs<sup>31</sup> ont utilisé cette stratégie pour synthétiser une nouvelle série de dérivés d'*Atovaquone* en utilisant en "one-pot" la *Lawsone* avec les dérivés de ferrocenylamine et le formaldéhyde ou acétaldéhyde (schéma 27). Les rendements varient entre 64 et 77 %

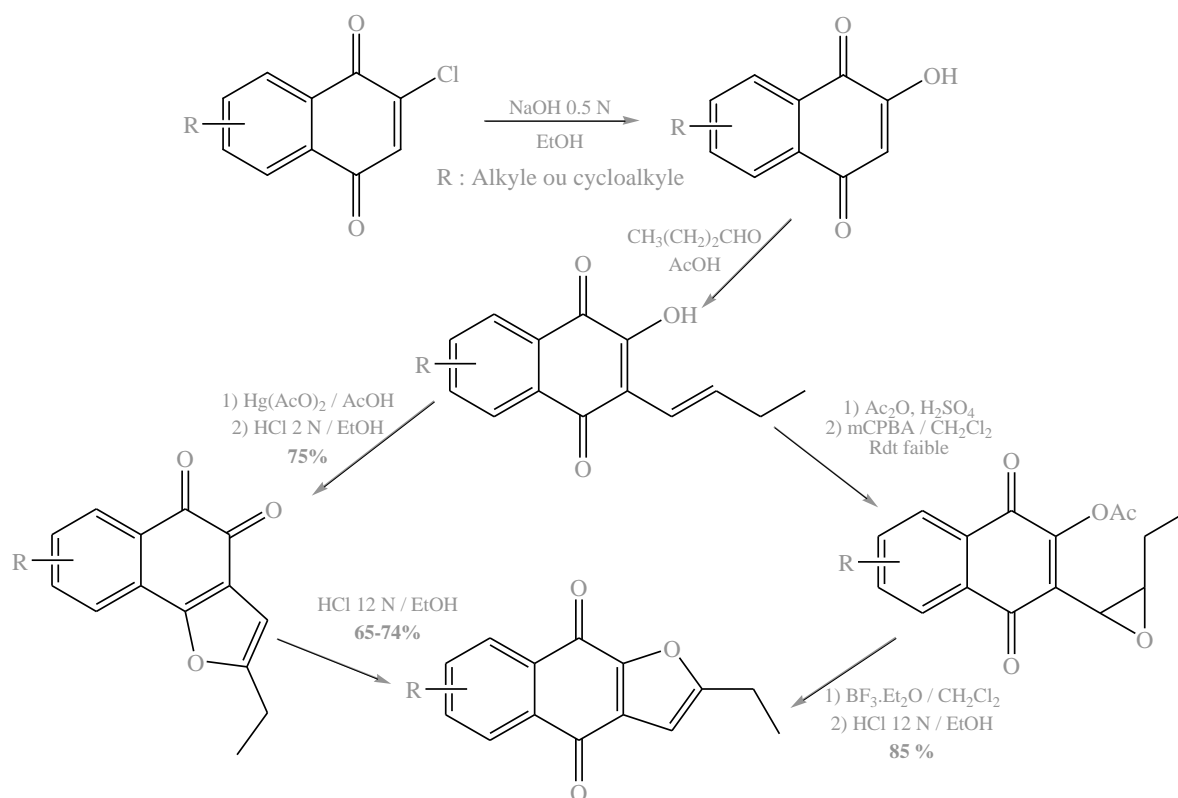


**Schéma 27 :** Synthèse de dérivés d'*Atovaquone*

En 2006, J. M. Miguel del Corral et ses collaborateurs<sup>32</sup> ont proposé une stratégie de synthèse, en 4 étapes, pour préparer une nouvelle série de terpenyl-furonaphtoquinones en utilisant les dérivés de la *Lawsone* en tant que précurseurs clés (schéma 28). Les rendements globaux obtenus sont généralement moyens.

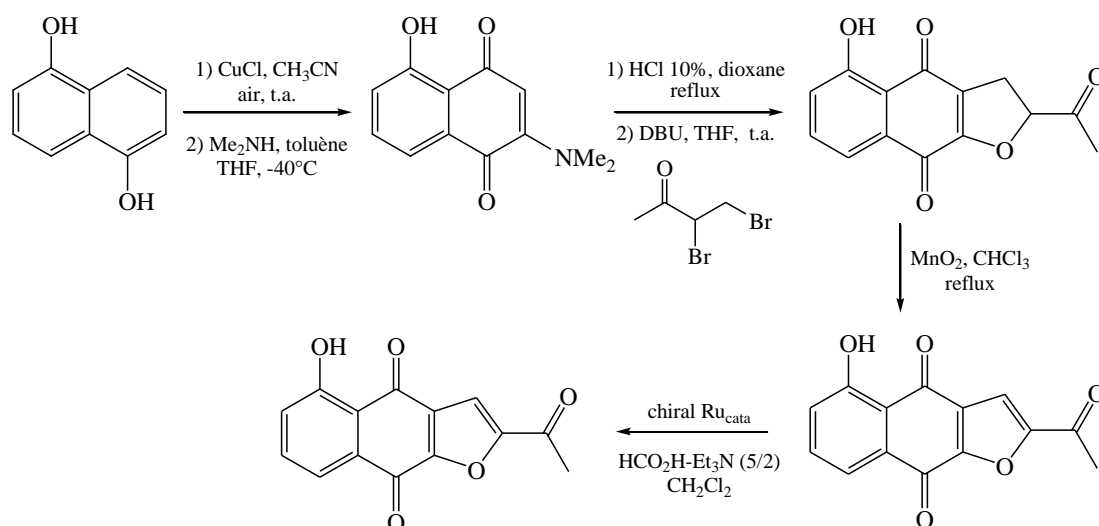
<sup>31</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1294–1302.

<sup>32</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7231–7240.



**Schéma 28 :** Synthèse de terpenyl-furonaphtoquinones

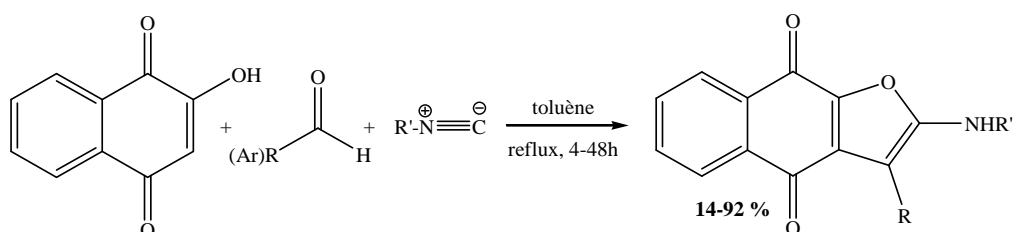
En 2007, A. Iida et ses collaborateurs<sup>33</sup> ont établi une nouvelle synthèse stéréo-sélective de 5-hydroxy-2-(1'-hydroxy-éthyl) naphto[2,3-*b*]furan-4,9-dione à partir de 1,5-dihydroxynaphtalène et employant la réduction de Noyori comme étape principale (schéma 29).



**Schéma 29 :** Synthèse de 5-hydroxy-2-(1'-hydroxy-éthyl) naphto[2,3-*b*]furan-4,9-dione

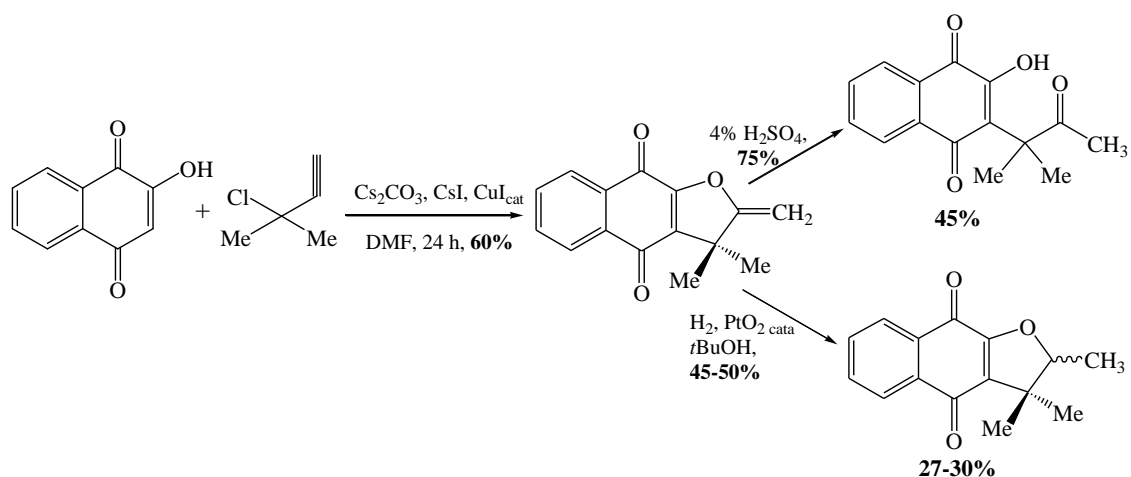
<sup>33</sup> *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6417-6420.

En 2007, M. B. Teimouri & H. R. Khavasi<sup>34</sup> ont établi une nouvelle stratégie de synthèse en "one-pot" pour accéder aux dérivés linéaire de naphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones en utilisant la réaction multi-composante d'une condensation régiosélective de la Lawsone avec les dérivés d'aldéhydes en présence des alkyl d'isocyanides (schéma 30). Les rendements varient entre le faible et le bon.



**Schéma 30 :** Synthèse de dérivés de naphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones

En 2007, A. L. Perez et ses collaborateurs<sup>35</sup> ont proposé une nouvelle voie de synthèse en une seule étape "one-pot" de furano-naphtoquinones ((±)- $\alpha$ -dunnione qui donne, en suite, le streptocarbone) en utilisant la Lawsone avec le 3-chloro-3-méthylbutyne en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> catalysé par l'iodure de cuivre (schéma 31).



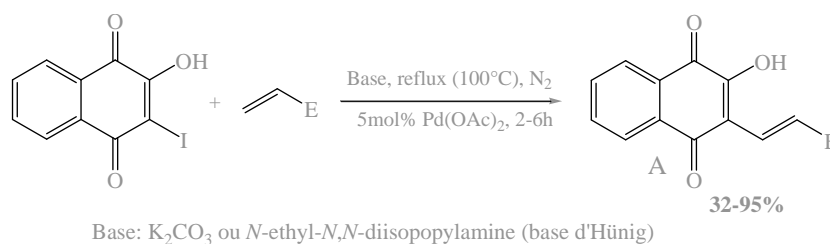
**Schéma 31 :** Synthèse de dérivés de furano-naphtoquinone

En 2007, A. L. Perez et ses collaborateurs<sup>36</sup> ont organisé le couplage de Heck entre l'Iodo-Lawsone et les dérivés de l'acide acrylique en présence d'un catalyseur à base de palladium et d'une base (schéma 32), pour former le 2-hydroxy-3-substituant-naphtoquinone (A) avec un rendement qui varie entre 32 et 95% selon le dérivé de l'acide acrylique.

<sup>34</sup> *Tetrahedron* **2007**, 63, 10269-10275.

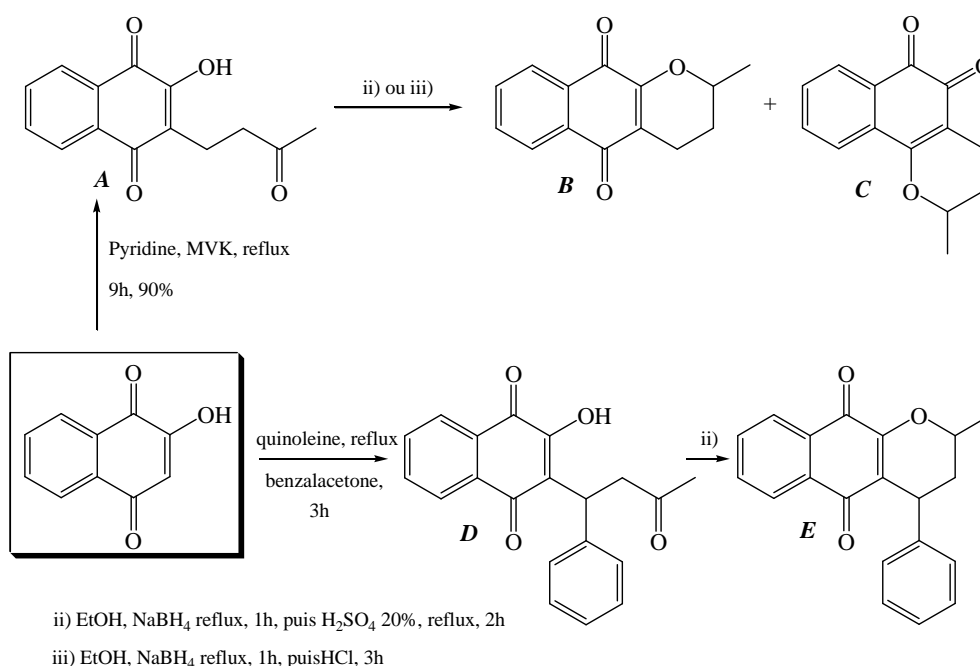
<sup>35</sup> *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3735-3738.

<sup>36</sup> *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3995-3998.



**Schéma 32 :** Synthèse de 2-hydroxy-3-alcénylnaphtoquinone

En 2008, C. Salas et ses collaborateurs<sup>37</sup> ont repris une série de synthèses, décrites par S. C. Hooker (1936), H. E. Zaugg (1949), J. S. Sun et ses coll. (1998) et autres pour synthétiser l' $\alpha$  et  $\beta$ -Lapachone (B et C) en utilisant la Lawsone avec les dérivés de cétones- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées (MVK, benzalacétone,...) en présence de base (pyridine, quinoline) (schéma 33). Les rendements de ses dérivés sont très variables.

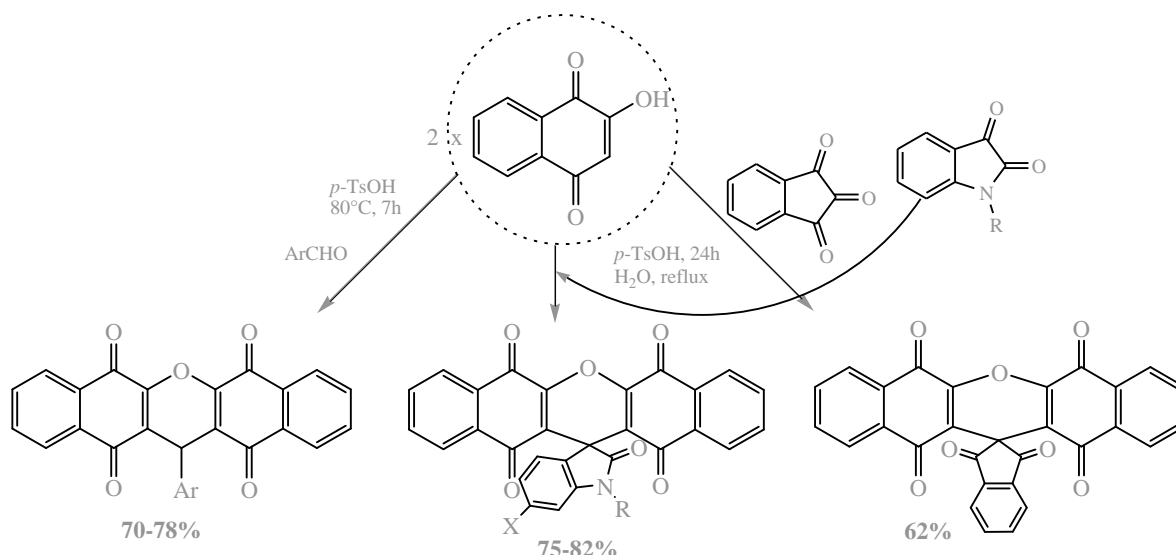


**Schéma 33 :** Synthèse de dérivés  $\alpha$  et  $\beta$ -Lapachones

En 2008, A. Bazgir et ses collaborateurs<sup>38</sup> ont proposé une nouvelle méthode respectueuse de l'environnement et en "one-pot" pour préparer les dérivés d'aryl-5*H*-dibenzo[*b,i*]xanthene-5,7,12,14(13*H*)-tétraone et les spiro(dibenzo[*b,i*]xanthene-13,3'-indolin)-tétraones, en condensant la Lawsone avec une série d'aldéhydes aromatiques ou indentrione ou 1-alkylindolin-2,3-dione en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique sans solvant à 80°C et avec le solvant "eau" (schéma 34).

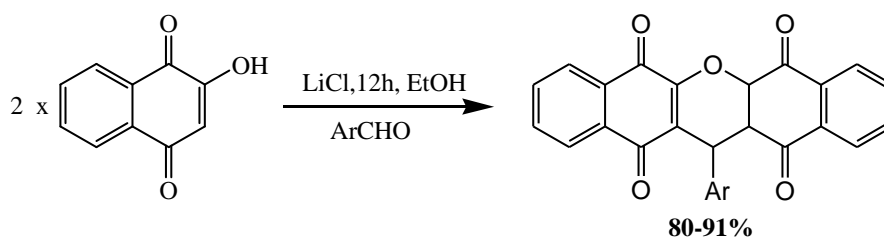
<sup>37</sup> *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, 16, 668-674.

<sup>38</sup> a) *Dyes & Pigments* **2008**, 79, 273-275 ; b) *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5165-5168.



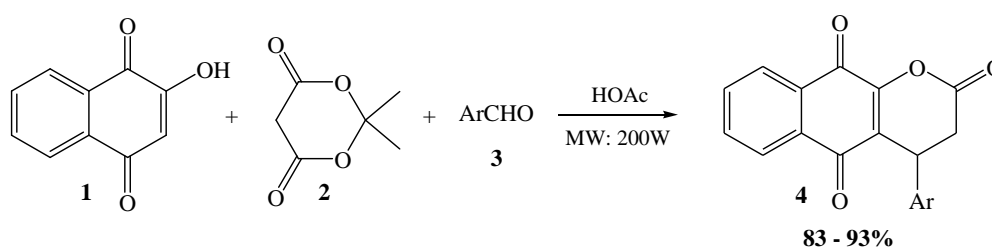
**Schéma 34 :** Synthèse de dérivés d'aryl-5*H*-dibenzo[*b,i*]xanthène-5,7,12,14(13*H*)-tétraone et les spiro(dibenzo[*b,i*]xanthène-13,3'-indolin)-tétraones

La même équipe iranienne, en **2009**, Z. N. Tisseh et A. Bazgi<sup>39</sup> et dans le même cadre de projet, a repris la même réaction avec un petit changement sur les conditions opératoires dans laquelle ils ont utilisé à la place de l'acide *p*-toluène sulfonique, le Chlorure de lithium (LiCl) (schéma 35).



**Schéma 35 :** Synthèse de dérivés d'aryl-5*H*-dibenzo[*b,i*]xanthène-5,7,12,14(13*H*)-tétraone

En **2009**, P. Ouyang et ses collaborateurs<sup>40</sup> ont synthétisé une nouvelle classe de dérivés d' $\alpha$ -Lapachone (4-aryl-3,4-dihydrobenzo[ $\gamma$ ]chromène-2,5,10-trione). Cette réaction est basée sur la condensation en "one-pot" d'aldéhydes aromatiques, de l'acide de Meldrum et de la Lawsone en présence de l'acide acétique et sous irradiation micro-ondes (schéma 36).

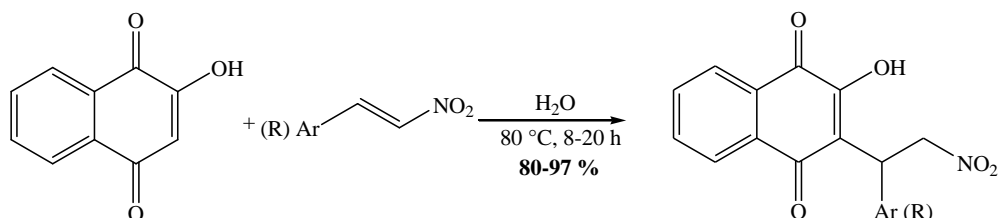


**Schéma 36 :** Synthèse de dérivés d' $\alpha$ -Lapachone

<sup>39</sup> *Dyes & Pigments* **2009**, in press

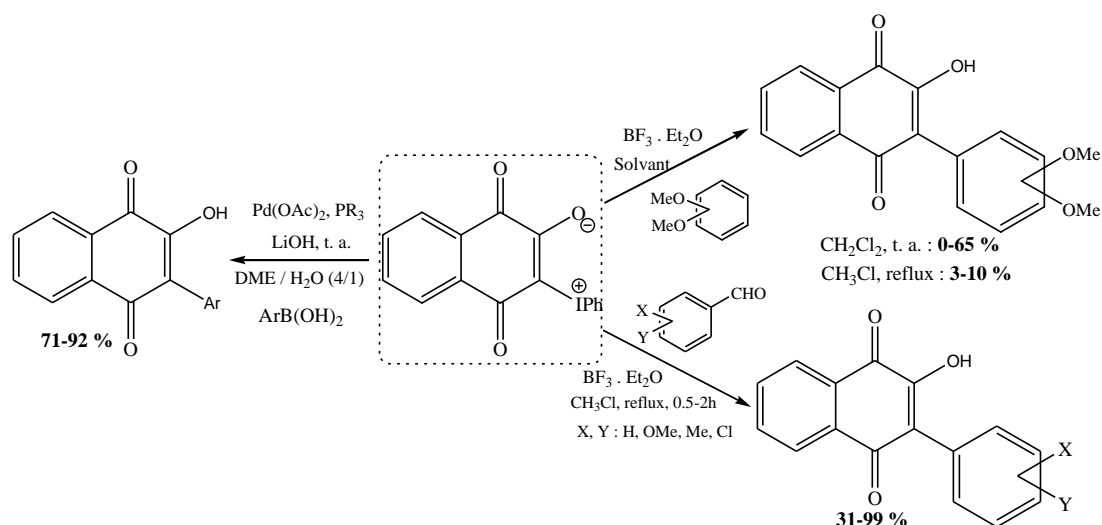
<sup>40</sup> *Bioorg. & Med. Chem.* **2009**, 19, 828-830.

En 2009, D. K. Barange et ses collaborateurs<sup>41</sup> ont proposé une bonne stratégie de synthèse simple et facile de C<sub>3</sub>-alkylation de la *Lawsone* par les nitroalcènes (schéma 37) en utilisant l'addition de Michael dans des conditions douces (H<sub>2</sub>O) et respectueuses de l'environnement. Les rendements obtenus de cette réaction varient entre 80 et 97%.



**Schéma 37 :** Synthèse de dérivés de 2-hydroxy-3-(2-nitro-éthyl)-1,4-naphtoquinones

Les dérivés d'ylures d'Aryliodonium d'hydroxyquinones sont des synthons clés pour le greffage des aryles sur le noyau quinonique. Ce qui fait qu'en 2010, E. Glinis et ses collaborateurs<sup>42</sup> ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de 3-aryl-*Lawsone* en utilisant le couplage de Suzuki entre les dérivés d'ylures d'Aryliodonium de la *Lawsone* avec les organoboranes aromatiques ou les aldéhydes aromatiques en présence de trifluoroborane-d'ether éthylique (schéma 38).



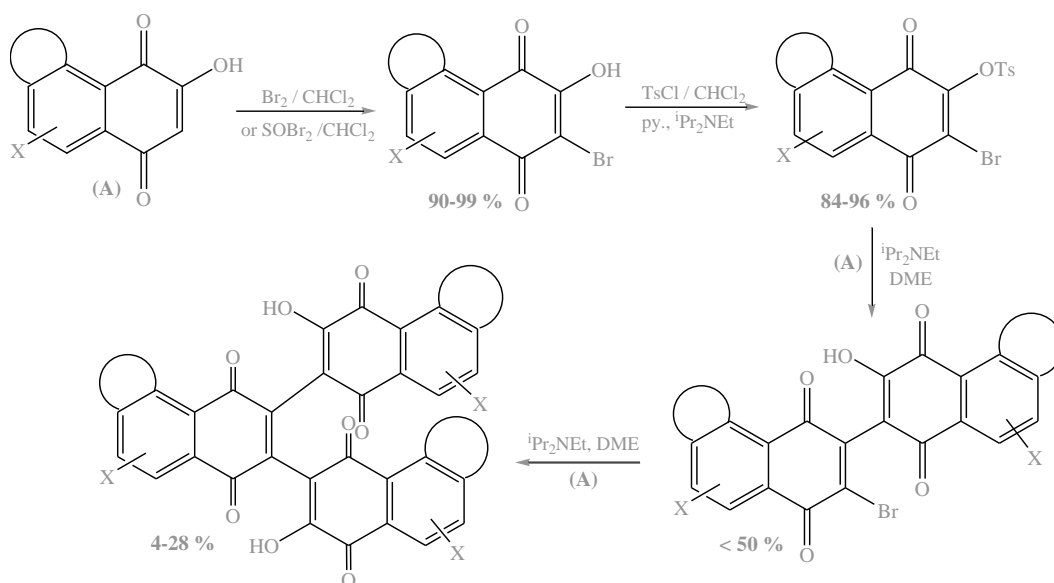
**Schéma 38 :** Synthèse de dérivés de 3-aryl-2-hydroxynaphtoquinones

En 2010, I. T. Crosby et ses collaborateurs<sup>43</sup> ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de naphtoquinones trimériques, analogues au composé *Conocurvone*. Cette synthèse repose sur la bromation des dérivés de la *Lawsone* en position 3 suivit d'une double condensation sur le noyau quinonique (schéma 39). Le rendement global est très faible.

<sup>41</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5116–5119 ; b) *Tetrahedron* **2011**, 67, 2870-2877.

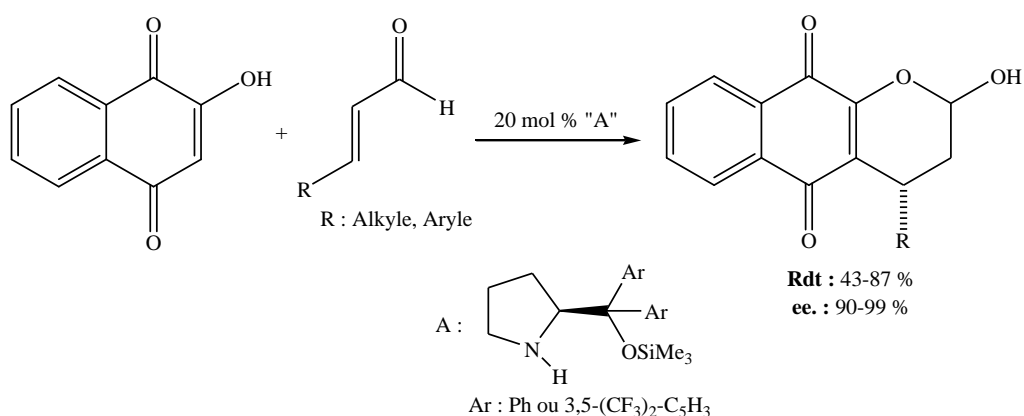
<sup>42</sup> *Tetrahedron* **2010**, 66, 5786-5792.

<sup>43</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6442-6450.



**Schéma 39 :** Synthèse de dérivés d'analogues de *Conocurvone*

En 2010, M. Rueping et ses collaborateurs<sup>44</sup> ont utilisé l'addition de Michael suivit d'une cyclisation intramoléculaire pour synthétiser une nouvelle série de dérivés de 1,4-pyranonaphtoquinones, à partir de la *Lawsone* avec des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés aromatiques et aliphatiques en présence d'un catalyseur de type diaryl-proline éthers. Les rendements obtenus sont variés avec des excès énantiomérique et qui basculent entre 90 et 99 % (schéma 40).



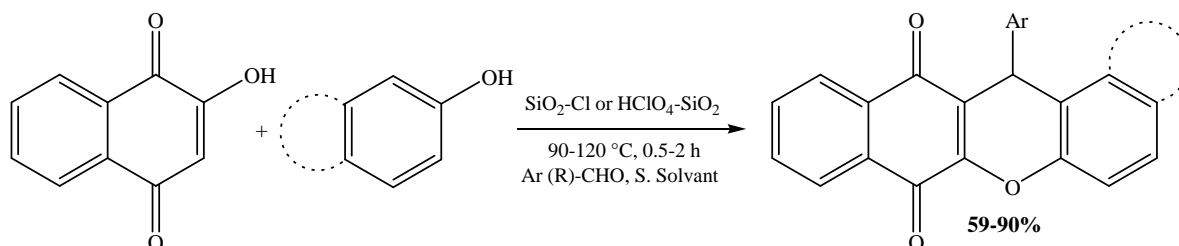
**Schéma 40 :** Synthèse de dérivés de 1,4-pyranonaphtoquinones

En 2010, L. Wu et ses collaborateurs<sup>45</sup> ont développé un nouveau protocole vert simple et rapide pour préparer une nouvelle série de dérivés de 14-aryl-14*H*-dibenzo[*a,i*]xanthène-8,13-dione et de 12-aryl-12*H*-benzo[*i*][1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthène-6,11-diones en utilisant une condensation en *one-pot* de dérivés phénoliques, d'aldéhydes aromatiques avec la *Law-*

<sup>44</sup> *Tetrahedron* **2010**, 66, 2089-2109.

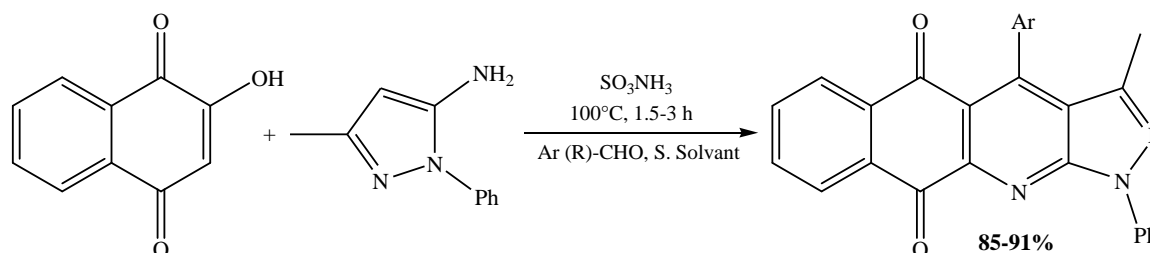
<sup>45</sup> a) *Dyes & Pigments* **2010**, 86, 93-96 ; b) *Monatsh Chem* **2010**, 141, 871-875.

sonne dans des conditions douces et en présence d'un catalyseur hétérogène à base de silice (schéma 41). Les rendements varient entre 53 et 90%.



**Schéma 41 :** Synthèse de dérivés d'aryl-*H*-dibenzo[*a,i*]xanthendione

La même équipe de L. Wu et dans la même année, **2010**<sup>46</sup>, a découvert une nouvelle série de dérivés de 4-aryl-3-méthyl-1-phénylbenzo[ $\gamma$ ]pyrazolo[3,4-*b*]quinoline-5,10-diones. En utilisant toujours la réaction multi-composante entre la *Lawsone*, le 3-méthyl-1-phénylpyrazol-5-amine et les aldéhydes aromatiques en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfamique dans des conditions douces, les dérivés décrits en premier lieu ont été synthétisés avec de très bons rendements (sans solvant) (schéma 42).



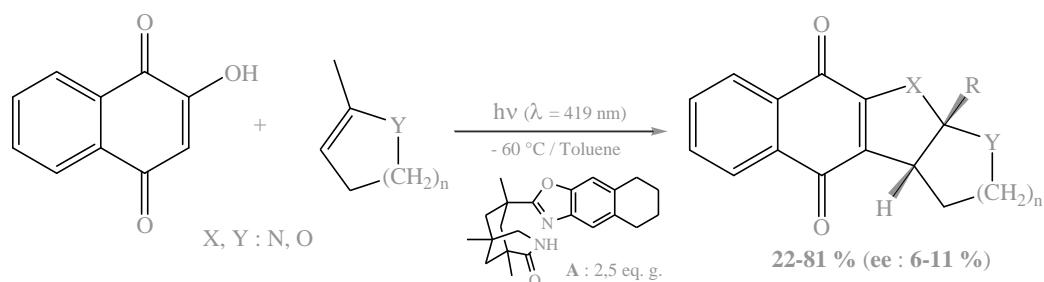
**Schéma 42 :** Synthèse de dérivés de benzo[ $\gamma$ ]pyrazolo[3,4-*b*]quinoline-5,10-diones

La photocycloaddition [3+2] a été largement employée en synthèse organique pour créer une nouvelle liaison C-C entre une oléfine et une énone. En **2011**, Müller et ses collaborateurs<sup>47</sup> ont utilisé cette méthode pour préparer une nouvelle série de dérivés de cyclopenta (ou cyclohexa)[*b*]naphto[2,3-*d*]furan-5,10-dione, entre la *Lawsone* et un large excès des dérivés aliphatiques ou cycliques d'oléfines (~ 200 eq. g.) dans le toluène et en présence d'une *Lactame* de type **A** et sous photo-irradiation à basse température (- 60°C) (schéma 43). Les rendements sont variés avec un excès énantiomérique très faible < 11%.

<sup>46</sup> *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 565–568

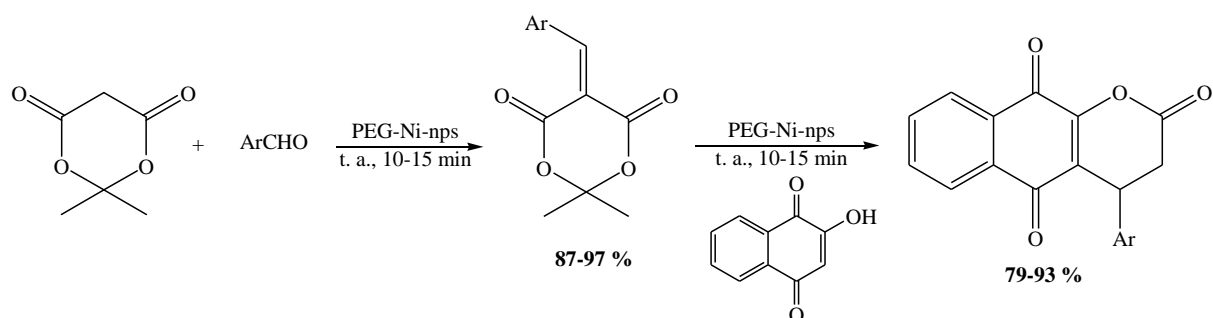
<sup>47</sup> *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, 10, 1463–1468.





**Schéma 43 :** La photocycloaddition [3+2] de la *Lawsone* avec les oléfines cycliques

En 2011, J. M. Khurana et K. Vij<sup>48</sup> ont proposé un nouveau protocole de synthèse de 4-aryl-3,4-dihydrobenzo[ $\gamma$ ]chromene-2,5,10-trione selon une réaction domino, d'une condensation de *Knoevenagel* suivit d'une addition de Michael et d'une cyclisation intramoléculaire (Lactonisation intramoléculaire) en utilisant des conditions douces de Ni-nanoparticule stabilisée par l'éthylène glycol à température ambiante (schéma 44). Les rendements obtenus sont très bons de l'ordre de 90 %.

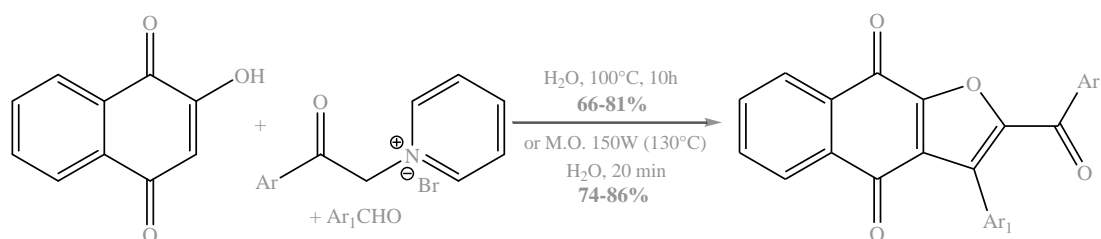


**Schéma 44 :** Synthèse de dérivés de 4-aryl-3,4-dihydrobenzo[ $\gamma$ ]chromene-2,5,10-trione

Récemment, en 2011, P. Prasanna et ses collaborateurs<sup>49</sup> ont préparé des dérivés de naphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones en condensant la *Lawsone*, les aldéhydes aromatiques et les dérivés de sel de pyridinium en présence d'acétate d'ammonium dans l'eau et sous deux modes de chauffage (un chauffage classique à 100°C ou une irradiation sous Micro-ondes à 150w) (schéma 45). Les rendements de cette synthèse sont assez bons de l'ordre de 81% et 86%.

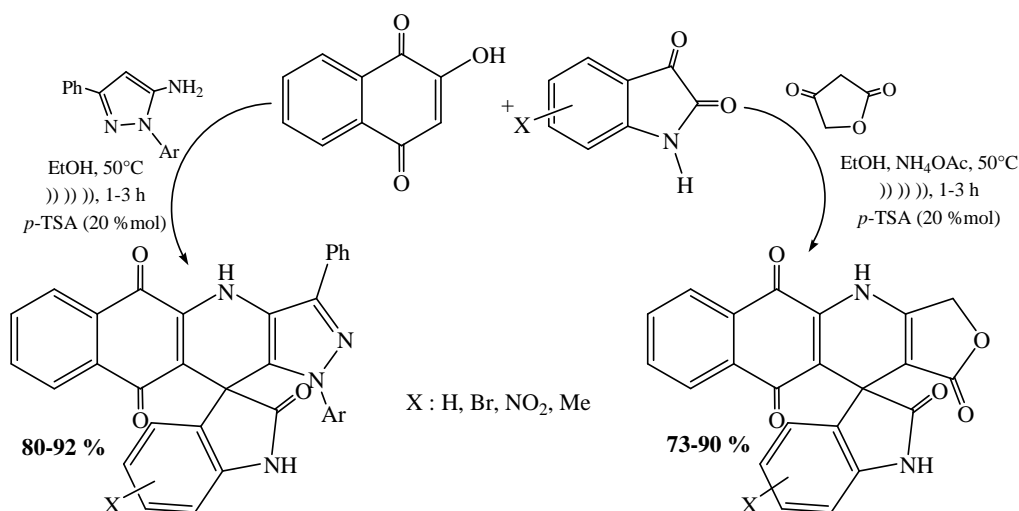
<sup>48</sup> *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3666-69.

<sup>49</sup> *Green Chem.* **2011**, 13, 2123.



**Schéma 45 :** Synthèse de dérivés de naphto[2,3-*b*]furan-4,9-diones

La même année, M. Dabiri et ses collaborateurs<sup>50</sup>, ont employé les ultrasons dans la synthèse multi-composante de dérivés de spiro-oxindoles à base de naphtoquinones en utilisant la *Lawsone* en tant que précurseur avec l'Isatin et l'acide teronique ou les dérivés de 5-amino pyrazol en présence d'une quantité catalytique de l'acide *para*-tosyle (schéma 46).



**Schéma 46 :** Synthèse de dérivés de spiro-oxindoles à base de naphtoquinones

Enfin, en 2012, J. M. Otero et ses collaborateurs<sup>51</sup> ont développé une nouvelle série de benzo[ $\beta$ ]carbazole-6,11-diones et de dérivés de *Parvaquone* en utilisant la réaction d'addition de Michael suivie d'une cyclisation intramoléculaire entre la *Lawsone* et les dérivés de nitro-oléfines en trois étapes (schéma 47), avec un rendement global qui ne dépasse pas le 28% pour les composés **A** et **B**. Par contre, en ce qui concerne les dérivés de *Parvaquone*, les rendements varient de 57 à 98%.

<sup>50</sup> *Ultrasonics Sonochem.* **2011**, 18, 1153-1159.

<sup>51</sup> *Tetrahedron* **2012**, 68, 1612-1621.



ont montré que la *Lawsone* et ses dérivés possèdent des activités anti-tumorales<sup>55</sup>. Tandis que certains dérivés présentent des propriétés thérapeutiques contre la toxoplasmose cérébrale des enfants et des adultes infectés par le virus du HIV<sup>52</sup>; elles se sont montrées efficaces également dans le traitement topique de certaines maladies de la peau<sup>56</sup>.

✓ Cliniquement, l'*Atovaquone*<sup>57</sup> (figure 2) (3-[4-(4-chloro-phényl)-cyclohexyl]-2-hydroxynaphtoquinone) et ses dérivés sont une hydroxy-1,4-naphtoquinone substituée au moins en position C<sub>3</sub>, active à la fois contre les kystes et les formes végétatives de *T. gondii*. D'autres analogues synthétiques ont été évalués contre la *Toxoplasme* et inhibent la croissance cellulaire du parasite tels que les dérivés de 3-(3-(4-cycloalkylphényl)propyl)-2-hydroxynaphtoquinones. Ainsi, l'*Atovaquone* est lancé sur le marché comme une drogue de prescription pour le traitement d'un cas spécial de la pneumonie.

✓ En 2005, l'équipe d'Asche<sup>58</sup> a développé des nouvelles benzocarbazoles (figure 2), de structures voisines de l'ellipticine, et a évalué leur activité cytotoxique sur les cellulaires cancéreuses humaines (cellules de leucémies et de mélanomes).

✓ Les naphtoquinones-chromenes sont des produits évalués et testés en tant qu'agent anticancéreux, antiprolifératives, antiviraux et aussi contre l'effet myotoxique des crotalidés-venoms. Tandis que les terpenyl-furonaphtoquinones ont été évalués en tant que cytotoxique contre les cellules néoplasiques.<sup>48</sup>

✓ D'autre part, les dérivés de *Lapachol*<sup>59</sup> et de *Parvaquone* (figure 2) possèdent des activités antibactériennes, antivirales, antifongiques, inhibiteurs potentiels du topo-isomérase II d'ADN et inhibitrices de la transcriptase inverse<sup>60</sup>. D'autre part, chez les animaux, le *Lapachol* est efficace sur certains genres de cellules tumorales telles que les sarcomes, le carcinome du marcheur 356, et le mélanome malin<sup>61</sup>.

---

<sup>55</sup> *Camp. BioChem. Physics.* **1995**, 112, 119-128.

<sup>56</sup> a) *Chem. Biol. Interct.* **1991**, 80, 1-41 ; b) *Toxicol. Appl. Pharm.* **1992**, 112, 2-16.

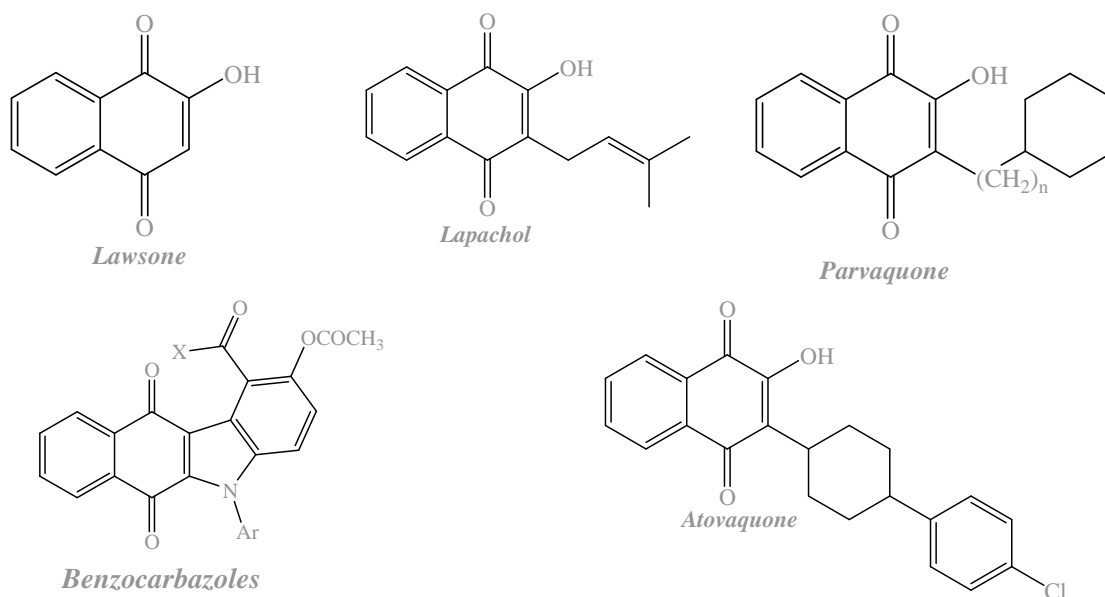
<sup>57</sup> a) *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 2284-2289 ; b) *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4778-4782.

<sup>58</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13 (3), 819-837.

<sup>59</sup> a) *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 483-488 ; b) *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7035-7041.

<sup>60</sup> *Encyclopedia of natural medicine* 2<sup>nd</sup> ed. PA4 Rock Li, CA : *Prima pub.* **1998**, 967-972.

<sup>61</sup> *Thérapies Alimentaires Clin. J.* **1993**, 43, 309-319.



**Figure 2 :** Lawsone et ses dérivés

#### IV. Résultats et Discussions

Les méthodes de greffage sur la *Lawsone* sont assez nombreuses et très variées dont le choix dépend de la nature des substituants liés au noyau quinonique.<sup>1</sup>

Compte tenu des différentes synthèses de 1,4-naphtoquinones substituées en position 2 et 3 développées dans la littérature, de l'intérêt biologique et pharmacologique variés attrayants de ces dérivés et de la richesse fonctionnelle qui se porte sur ces composés pour synthétiser d'autres molécules, nous allons présenter dans ce volet, les différentes synthèses réalisées sur la *Lawsone* en position 3.

##### IV. 4. Réactions sur le noyau quinonique de la *Lawsone*

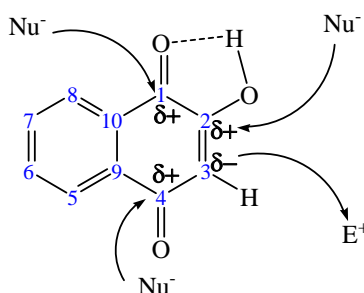
Avant d'aborder ce type de réaction, nous nous sommes intéressés à la détermination de la charge de carbone sur le noyau quinonique de la *Lawsone*, pour illustrer sur quelle position cette réaction peut se faire. Cependant, certains articles ont étudié les propriétés de la molécule clé "la *Lawsone*", nous citerons à titre d'exemple la structure et l'énergie moléculaire, les propriétés thermodynamiques, l'énergie de la liaison (avec la distance et l'angle de la liaison), les charges atomiques etc....

Pour cela, M. V. Elizabeth et ses collaborateurs<sup>62</sup>, en **2004**, ont effectué des calculs sur plusieurs dérivés de naphtoquinones, en utilisant la méthode semi-empirique PM3. Parmi les molécules étudiées, nous nous sommes intéressés au *Lawsone*, notre molécule de départ.

<sup>1</sup>Molecules **2000**, 5, 1291-1330.

<sup>62</sup>Bioorg. Med. Chem. **2004**, 12, 87, 93.

Le tableau 1 récapitule tous les résultats de calculs théoriques obtenus de la *Lawsone* cible (figure 3), de l'énergie d'HOMO et de LUMO, le moment dipolaire, la polarisabilité, le volume moléculaire, l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) et les charges atomiques ( $q_i$ ).



**Figure 3 :** La *Lawsone*

**Tableau 1 :** Résultats de calcul théorique de la *Lawsone* par la méthode PM3

HOMO	LUMO	Polaris.	Vol.	Hardness	$\Delta G$ vacuum	$\Delta G$ solvant
-10,162	-1,611	13,706	223,0	-8,551	12,595	12,216
q(O1)	q(C2)	q(O2)	q(C3)	q(H3)	q(O4)	Dipôle
-0,308	0,037	-0,213	-0,236	0,144	-0,343	2,683

D'autre part, en 2005, M. S. Khan et ses collaborateurs<sup>63</sup> ont réalisé une étude géométrique de quelques naphthoquinones, en utilisant la méthode ab initio et semi-empirique AM1 pour calculer la longueur et l'angle des liaisons. Les résultats obtenus de ce calcul sont regroupés dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Résultats de calcul théorique de la *Lawsone* par la méthode AM1

	Longueur de la Liaison		Angle de la Liaison
O <sub>2</sub> -H <sub>2</sub>	0,974 °A	C <sub>2</sub> -O <sub>2</sub> -H <sub>2</sub>	108,182 °
O <sub>1</sub> -H <sub>2</sub>	2,233 °A	C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	119,777 °
C <sub>3</sub> -H <sub>3</sub>	1,102 °A	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -O <sub>2</sub>	117,898 °
C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	1,239 °A		
C <sub>2</sub> -O <sub>2</sub>	1,369 °A		
O <sub>1</sub> -O <sub>2</sub>	2,749 °A		

<sup>63</sup> *Spectrochimica Acta A* 2005, 61, 777-790.

L'énergie de la liaison hydrogène O<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> est de l'ordre de 2,34 Kcal/mole.

Sur la base de ces réflexions, nous avons déduits que :

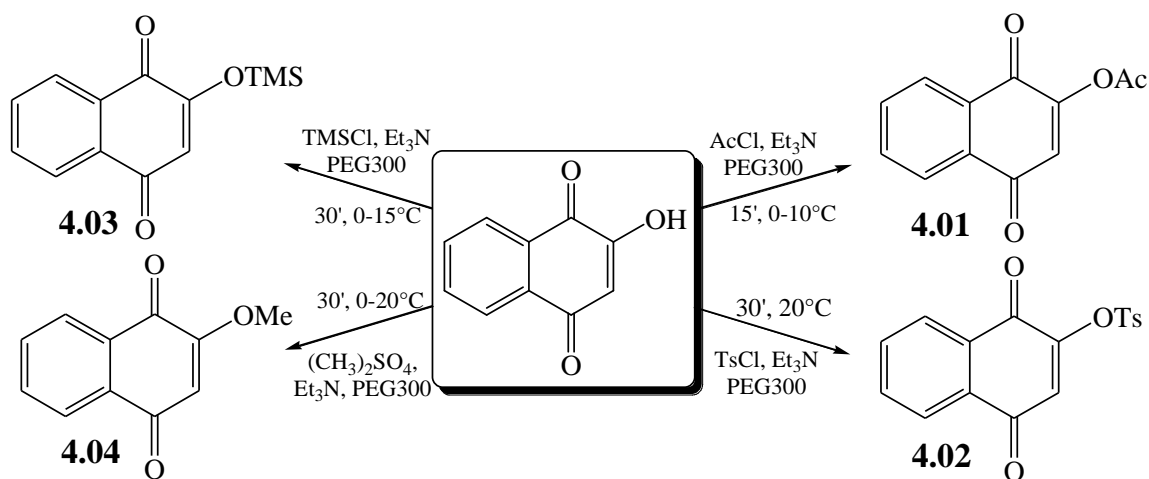
✚ La *Lawsone* possède différents sites d'attaques entre un site électrophile (C<sub>3</sub>) et trois sites nucléophiles (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>) sur le noyau quinonique (figure 3).

✚ Une liaison d'hydrogène entre l'oxygène O<sub>1</sub> et l'hydrogène H<sub>2</sub> de l'ordre de 2,233 °A, ce qui confirme bien la géométrie de la *Lawsone* (figure 3).

*iv. Protection de la fonction hydroxyle de la Lawsone*

D'autre part et de notre côté, nous avons étudié le rôle et la réactivité de la fonction hydroxyle dans la *Lawsone*. Nous avons effectué une réaction de protection avec des groupes protecteurs différents suivit par des réactions électrophiles ou radicalaires au niveau de carbone numéro 3 de la *Lawsone*.

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes possibles pour la protection de la fonction hydroxyle décrite dans la littérature, nous nous sommes intéressés à quelques méthodes avec des petites évolutions dans le temps et le solvant de la réaction. Cependant, nous avons fait un simple blocage de la fonction hydroxyle de la *Lawsone*, en utilisant quatre protecteurs différents en présence du triéthyle amine dans le PEG300 (un solvant respectueux de l'environnement) en un temps court (15-30') (schéma 48).



**Schéma 48 :** Réaction de protection de la fonction hydroxyle de la *Lawsone*

Les résultats de cette réaction sont reportés dans le tableau 3.

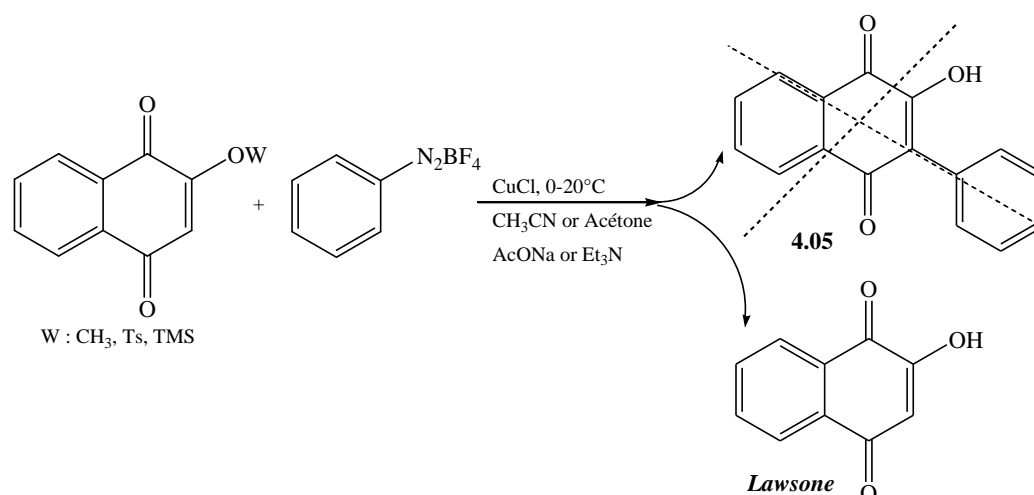
**Tableau 3 :** Protection de la fonction hydroxyle de la Lawsone

Entrée	Protecteurs	Produits	Rdts (%)
1	AcCl	4.01	98
2	TsCl	4.02	90
3	TMSCl	4.03	92
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	4.04	88

Les rendements obtenus sont très bons.

Avant d'étudier les réactions sur la Lawsone, nous avons tout d'abord réalisé quelques synthèses sur ce synton protégé pour connaître l'influence de groupe hydroxyle.

➤ La réaction d'arylation, est une réaction très répandue dans la synthèse organique pour greffer un aryle ou pour créer une liaison carbone-carbone, en utilisant différents réactifs (les sels de diazonium (réaction de *Meerwein* est une réaction radicalaire)<sup>64</sup>, les acides boriques, la réaction de Heck etc...). Cependant, dans notre synthèse, nous avons démontré que la première étude de la réaction de *Meerwein* a été faite par P. Brassard et ses coll. en 1958 sur la Lawsone avec le sel de diazonium dans un milieu alcalin, et avec un rendement très faible. Toutefois, nous avons tenté de faire la même réaction avec quelques modifications, en utilisant la Lawsone protégée avec le sel de diazonium en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre mais sans résultat (schéma 49).



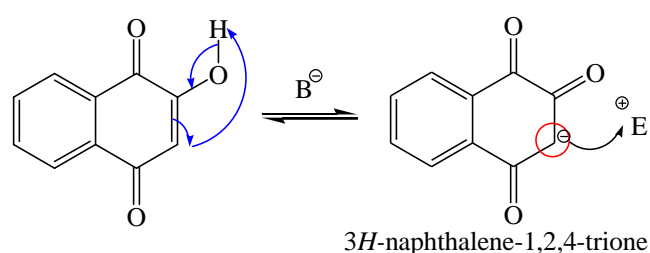
**Schéma 49 :** Réaction d'addition électrophile sur la Lawsone protégée.

<sup>64</sup> *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (5), 1856-1858.



Par ailleurs, la fragilité du sel d'hydroxyle (ou de chlorure) de diazonium préparé *in-situ*, nous a incité à utiliser un autre sel plus résistant aux conditions d'environnement de la réaction 'le sel de tétrafluoroborate de diazonium'. Après analyse par RMN<sup>1</sup>H et Spectrométrie de masse, les résultats obtenus montrent la formation de la *Lawsone* et d'autres dérivés benzyliques.

Après constatation de ces résultats, nous pouvons dire que la *Lawsone* protégée ne peut pas faire des réactions d'addition radicalaire ou électrophile, car la fonction énol joue un rôle très important dans l'activation d'hydrogène en position 3 (figure 4). C'est-à-dire la formation de 3*H*-naphthalène-1,2,4-trione qui possède un méthylène très active "C<sub>3</sub>".



**Figure 4 :** forme tautomère de la *Lawsone*

v. *Le formamide acétals et l'ortho-formiate en tant qu'agents formylants*

Depuis la découverte du *N,N*-diméthylformamide diéthylacétal (DMF-DEA), synthétisé pour la première fois par Meerwein et ses coll.<sup>65</sup>, un très grand nombre de transformations est apparu dans la littérature et qui utilise les formamides acétals.<sup>66</sup> Récemment, Ces derniers ont été employés, généralement, sur différents groupes à méthylène acide pour les synthèses fonctionnalisées, à titre d'exemples la synthèse des énamines, des aminocétones, des aminoesters etc ....

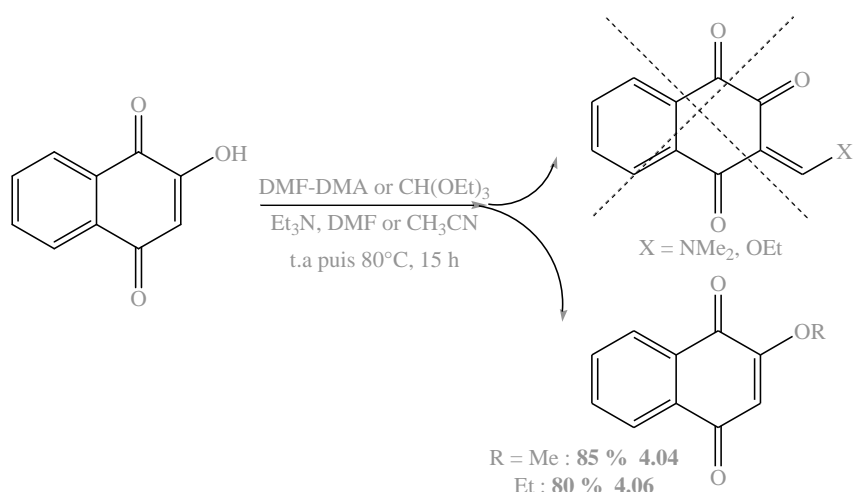
Vu l'importance de ces réactifs dans la création de nouveau centre nucléophile, nous l'avons employé avec notre synthon, la *Lawsone* ; qui possède un méthylène acide en position 3 (C<sub>3</sub>). D'autre part, nous avons exploité un autre agent formylant l'orthoformiate qui possède les mêmes caractéristiques mais moins réactifs que le DMF-DMA.

La réaction est réalisée entre la *Lawsone* et le DMF-DMA (ou l'orthoformiate d'éthyle) en présence du triéthylamine dans le DMF ou l'acétonitrile pendant 15 h à température ambiante puis à 80 °C (schéma 50).

---

<sup>65</sup> *Ann. Chem* **1961**, 1, 641.

<sup>66</sup> *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2776–2779.



**Schéma 50 :** Synthèse de dérivés de 3-(méthylène)naphtalène-1,2,4(3H)-trione

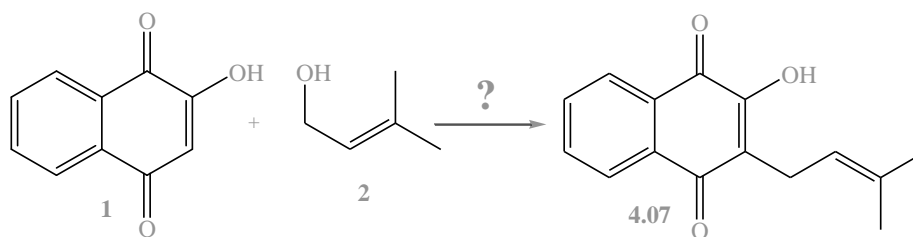
Par cette synthèse, nous avons voulu innover en développant une nouvelle voie pour la préparation de 3-(méthylène)naphtalène-1,2,4(3H)-trione précurseur clé des dérivés de 3-(amino)-5,10-dioxo-5,10-dihydrobenzo[ $\gamma$ ]isoquinoline-4-carbonitrile. Toutefois, nous avons été surpris d'avoir accédé au produit lui-même dont la structure a été confirmée par analyse spectrale IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C. Donc le produit formé est la *Lawsone* protégée.

**vi. Synthèse de dérivés de Lapachol**

Une fois l'activité biologique de dérivés de *Lapachol* connue, plusieurs voies menant à leur synthèse ont été proposées<sup>67</sup>. Cependant, Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, la synthèse de ce produit a été réalisée dans des conditions très dures. Nous signalerons à titre d'exemple que la synthèse plus connue est réalisée à basse température (-78°) et donne de faibles rendements.

Par ailleurs, de notre côté, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ce type de produit, utilisant une combinaison efficace en une seule étape à partir de la *Lawsone* avec l'alcool allylique (schéma 51).

<sup>67</sup> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8221-8224.



**Schéma 51** : Synthèse de *Lapachol* **4.07**

Cependant, plusieurs tentatives ont été réalisées sur cet arrangement pour adapter les bonnes et les meilleures conditions (douces) entre la base (ou acide), le solvant et le temps sans aucun effet.

Les résultats de ces essais ont été regroupés dans le tableau 4.

**Tableau 4** : Synthèse de *Lapachol* **4.07**

Entrée	Base/Acide/Additive	Temps/T <sup>eme</sup>	Solvant	Produit	Rdts (%)
1	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	t.a./2-16h	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Lawsone</i>	-
2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Reflux/10h	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Lawsone</i>	-
3	AcOH/HCl	80°C/4-24h	AcOH	<i>Lawsone</i>	-
4	NH <sub>3</sub> /AcONH <sub>4</sub>	t.a./14h	NH <sub>3</sub>	<i>Lawsone</i>	-
5	NH <sub>3</sub> /AcONH <sub>4</sub>	Reflux/14h	NH <sub>3</sub>	<b>4.07</b>	6 % <sup>a</sup>
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	t.a. or 80 °C/20h	A. or S. Solvant	<b>4.07</b>	13 % <sup>a</sup>
7	AcOH / Pd/C, /PPh <sub>3</sub>	t.a./16h	THF	<b>4.07</b>	15 % <sup>a</sup>
8	AcOH / Pd/C, /PPh <sub>3</sub>	Reflux/16h	THF	<b>4.07</b>	18 % <sup>a</sup>

a : les rendements ont été calculés après séparation sur les plaques préparatives.

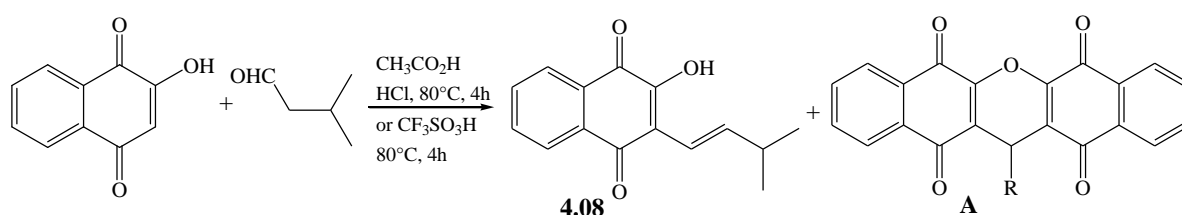
Dans cette optique, nous avons essayé diverses conditions de réactions, afin d'améliorer et d'évaluer le rendement de l'obtention de dérivés de *Lapachol*, en utilisant une nouvelle voie de synthèse. Malgré toutes les tentatives employées, nous ne sommes pas arrivés à augmenter le rendement qui ne dépasse pas les 18%.

➤ D'autre part, pour la synthèse de ce type de produit, notre choix s'est porté cette fois-ci sur l'approche adoptée par S. Kyatanahalli & ses coll.<sup>68</sup> et S. C. Hooker<sup>69</sup>, en raison de sa simplicité (une seule étape) et surtout pour la disponibilité des réactifs de départ

<sup>68</sup> *Synthetic Commun.* **2001**, 31 (5), 719-724.

<sup>69</sup> *J. Org. Chem.* **1936**, 58, 1163-1167.

qu'on avait en stock. Donc, nous avons tenté d'opter pour les meilleures conditions publiées par S. Kyatanahalli dans la condensation de la *Lawsone* sur l'isoveraldéhyde avec la triéthylamine dans l'acétonitrile (schéma 52). Le rendement obtenu (calculé par une séparation sur chromatographie sur colonne) est de l'ordre de 27 %. Ce faible rendement obtenu est expliqué par la formation d'un produit secondaire de dérivés d'alkyl-5*H*-dibenzo[*b,i*]xanthène-5,7,12,14(13*H*)-tétraone (A). Pour cela, de multiples essais ont été effectués dans le but d'établir de meilleures conditions réactionnelles et d'améliorer le rendement comme le montre le tableau ci-dessous.



**Schéma 52** : Synthèse d'*Iso-Lapachol* **4.08**

**Tableau 5** : Effet de divers paramètres sur l'amélioration du rendement de synthèse d'*Iso-Lapachol* **4.08**

Entrée	Base/Acide/Additive	Temps/T <sup>ème</sup>	Solvant	Produit	Rdts (%)
1	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	t.a./16h	CH <sub>3</sub> CN	<i>Lawsone</i>	-
2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Reflux/10h	CH <sub>3</sub> CN	<b>4.08</b>	11 % <sup>a</sup>
3	AcOH/HCl	80°C/4-24h	AcOH	<b>4.08</b>	19 % <sup>a</sup>
4	NEt <sub>3</sub>	85°C/14h/N <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>4.08</b>	27 % <sup>a</sup>

a : les rendements ont été calculés après séparation sur les plaques préparatives.

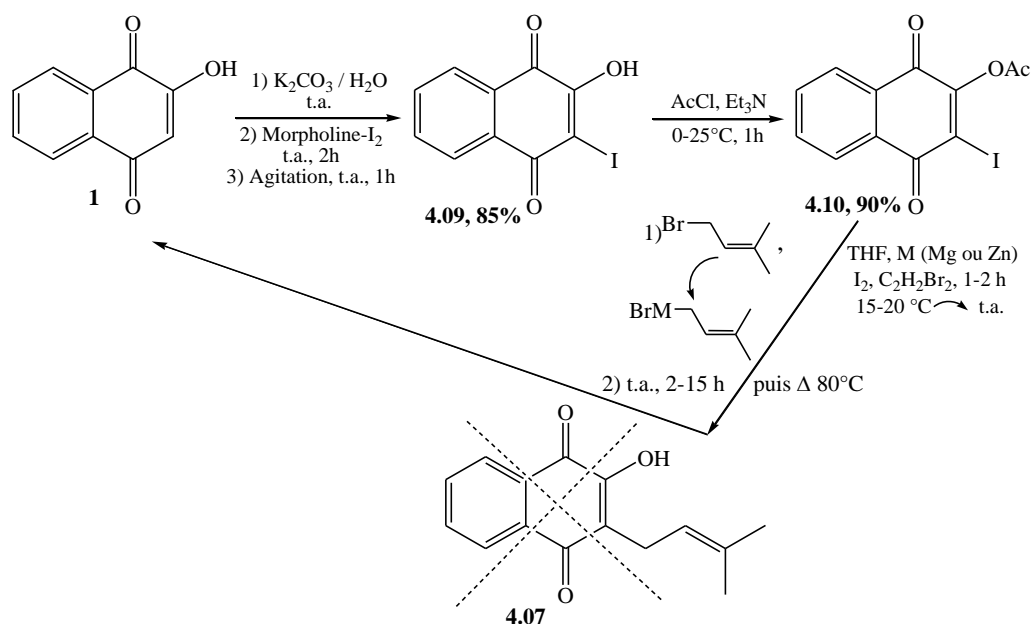
Ces essais ont montré clairement que l'utilisation d'un milieu acide n'augmente pas le rendement de la réaction. Ceci est dû à la première protonation de la *Lawsone* ce qui bloque le site nucléophile en position C<sub>3</sub>, par contre la base arrache l'hydrogène de l'hydroxyle ce qui active la nucléophilie du carbone C<sub>3</sub>.

➤ Par ailleurs, les organométalliques sont des réactifs largement utilisés en synthèse organique pour créer une liaison carbone-carbone. Cependant, nous nous sommes intéressés à leur utilisation sur la *Lawsone*, en deux étapes, pour préparer les dérivés du *Lapachol*. Donc, pour démarrer cet arrangement, nous étions dans un premiers temps attirés par la synthèse d'*iodoLawsone* (**4.09**), l'intermédiaire clé, en utilisant la méthode décrite par A. L. Pe-

rez et ses coll.<sup>70</sup> entre la *Lawsone* et le complexe morpholine-iodine. Le rendement est de l'ordre de 85%.

La deuxième étape est une réaction de condensation d'un organométallique, organomagnésien ou organozincique de 1-bromo-3-méthylbutène, sur l'*iodoLawsone* protégé (**4.10**) (schéma 53).

L'analyse spectrale RMN<sup>1</sup>H et SM montre clairement que le composé formé n'est pas le bon mais tout simplement le produit de départ la *Lawsone*.



**Schéma 53 :** L'utilisation d'organométallique pour synthétiser le *Lapachol*

En résumé, nous n'avons pas trouvé la bonne stratégie qui conduit à la formation de *Lapachol*, malgré toutes les tentatives réalisées

#### IV. 5. Synthèse de dérivés de 2-amino-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromenes

Les pyranes et ses dérivés sont une classe très importante en chimie hétérocyclique et possèdent une grande activité thérapeutique et biologique.<sup>71</sup> Ils ont fait l'objet de nombreuses investigations de la part de plusieurs équipes de recherche<sup>71</sup>. Cependant, un très grand nombre de publications ont été décrites dans la littérature qui trait de leur synthèse.<sup>71</sup>

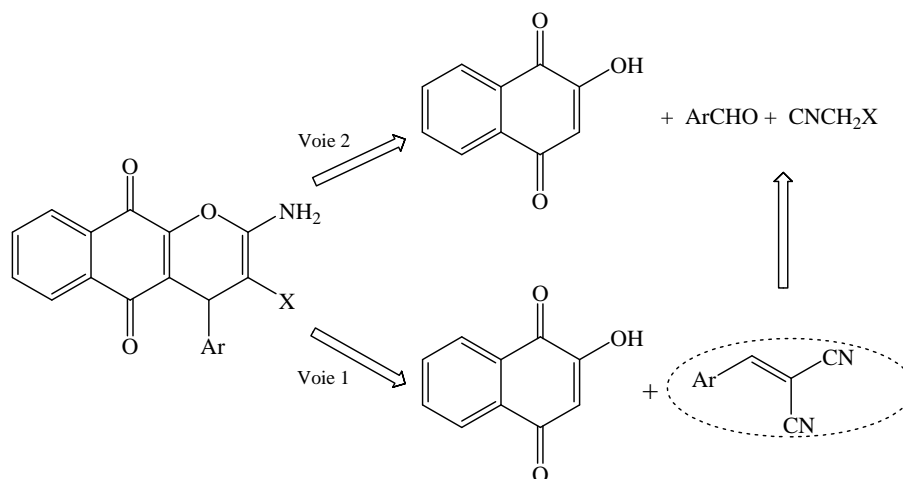
De notre côté, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ce type de composés utilisant la *Lawsone* en tant qu'une précurseur clé. Pour cela, nous avons retenu les meilleures conditions développées pour réaliser notre objectif.

<sup>70</sup> *Synthetic comm.* **2004**, 34 (18) 3389-3397.

<sup>71</sup> a) *Il Farmaco* **2001**, 56, 965-973 ; b) *Tetrahedron* **2009**, 65, 2619-2641.

### 3. Schéma rétro-synthétique

Nous proposons ici la synthèse de différentes 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle), à partir du synthon clé la Lawsone avec de nouvelles et meilleures conditions selon deux voies. Le schéma rétro-synthétique suivant (schéma 54) qui représente le cheminement général de la préparation de ces produits.



**Schéma 54** : Rétro-synthèse de dérivés de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle)

### 4. Synthèse de dérivés de 2-amino-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromenes

Pour mettre en évidence ces dérivés de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile, nous avons débuté par le deuxième chemin (1<sup>ème</sup> voie de rétro-synthèse).

Dans un premier temps, nous synthétisons les dérivés d'alcènes  $\alpha$ -cyanocinnamitriles selon la réaction de Knoevenagel, et dans un second temps, nous effectuons la réaction de condensation de la Lawsone sur ces dérivés dans des conditions douces respectueuses de l'environnement.

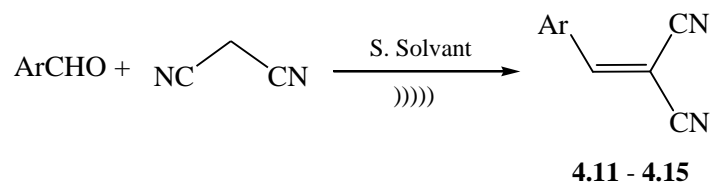
#### v. Préparation d'alcènes $\alpha$ -cyanocinnamitriles

La réaction de Knoevenagel est l'une des procédés les plus importants pour la formation de liaisons carbone-carbone ; elle a été largement développée dans la littérature.<sup>72</sup>

Afin d'élaborer la synthèse d'alcènes  $\alpha$ -cyanocinnamitriles (2-arylidène-malononitrile (**4.11** à **4.15**)), notre choix a porté sur l'approche adoptée par G. Kaupp et ses

<sup>72</sup> *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 393-402; *Res. Chem. Intermed.* **2011**, 37, 579-585; *J. Molecular Catal. A: Chem.* **2011**335, 236-241; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6453-6456; *Chinese Chem. Lett.* **2008**, 19, 1043-1046.

Coll.<sup>73</sup>, en raison de sa simplicité (une seule étape), de son rendement élevé et surtout pour la disponibilité des réactifs de départ qu'on avait en stock. D'autre part, nous nous sommes aussi intéressés aux modifications de mode de chauffage par l'utilisation d'irradiation ultrasons (schéma 55).



**Schéma 55 :** Synthèse de dérivés de 2-arylidène-malononitrile sous irradiations ultrasons

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Synthèse de dérivés de 2-arylidène-malononitrile sous irradiations ultrasons

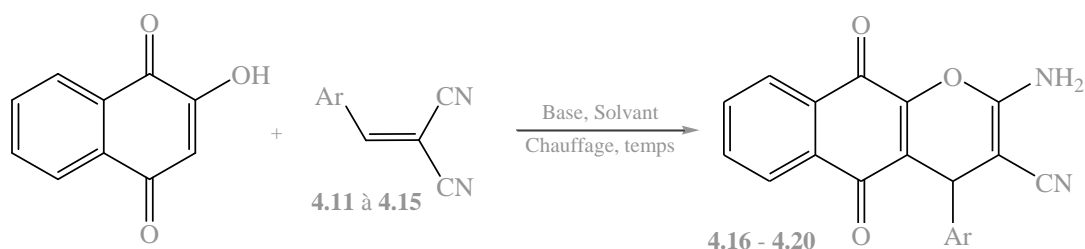
Entrée	X-ArCHO	Produits	Rdt (%)	Pts de fusion (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	<b>4.11</b>	93	83
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>4.12</b>	96	160
3	<i>p</i> -NMe <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>4.13</b>	90	159
4	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>4.14</b>	98	162
5	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>4.15</b>	94	114

Les rendements acquis sont très bons et varient entre 90% et 98% selon la réactivité du malononitrile vis-à-vis les dérivés de 2-arylidène-malononitrile.

*vi. Préparation de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile*

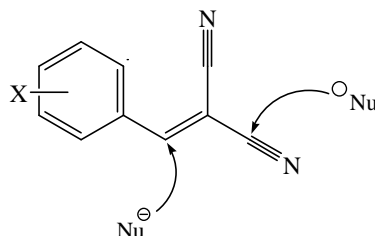
Nous avons préparé les différentes 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (**4.16-4.20**) par la réaction de condensation de Michael suivie d'une cyclisation intramoléculaire en milieu basique, de la Lawsone et les dérivés de 2-arylidène-malononitrile (schéma 56).

<sup>73</sup> *Tetrahedron* **2003**, 59, 3753-3760.



**Schéma 56** : Synthèse de dérivés de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (**4.16-4.20**)

Les synthons de type 2-arylidène-malononitrile sont employés en tant qu'intermédiaires synthétiques en chimie hétérocyclique.<sup>74,75</sup> Ce sont des intermédiaires synthétiques ambivalents souples, qui contiennent deux sites nucléophiles (figure 5). Toutefois, la condensation d'un nucléophile d'un dérivé possédant un groupe de méthylène acide sur ces synthons est très archivée dans différentes conditions (bases, chauffages et solvants... etc).



**Figure 5** : Réactivités des 2-arylidène-malononitrile

Dans notre condensation, nous avons choisi les meilleures conditions décrites dans la littérature et qui donnent de bons rendements. Nous avons condensé la *Lawsone* sur ces dérivés de 2-arylidène-malononitrile avec et sans solvant en présence d'une base (les bases disponibles au niveau de notre laboratoire).

Les résultats de ces essais ont été regroupés dans le tableau 7.

<sup>74</sup> a) *Europ. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3805-3809, b) *Tetrahedron* **2011**, 67, 8271-8275.

<sup>75</sup> a) *Molecules* **2000**, 5, 19-32 ; b) *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, xx, 1-6 ; c) *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2011 ; d) *Tetrahedron* **2008**, 49, 7194-7196.

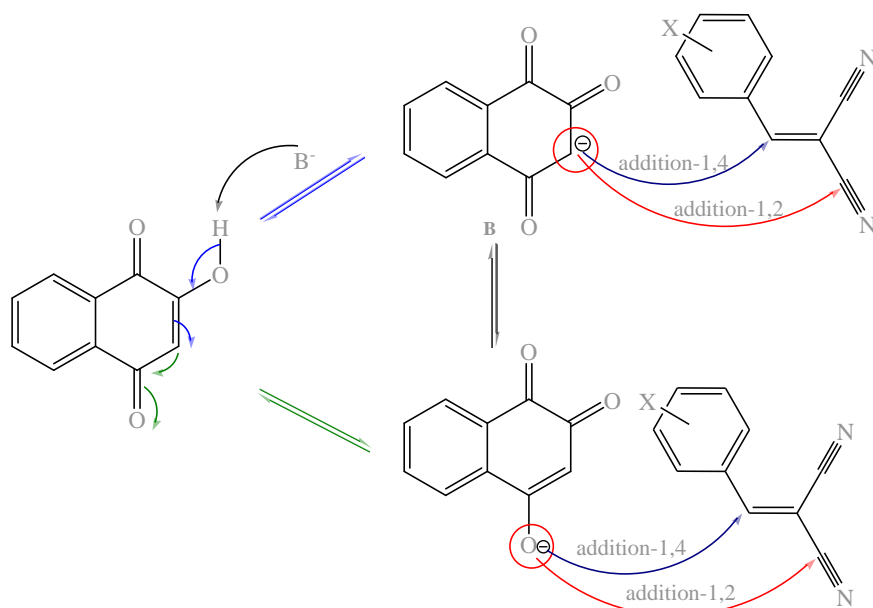


**Tableau 7 :** Synthèse de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (**4.16** à **4.20**)

Entrée	Aryle	Produits	Rdt (%)				Pts de fusion (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>4.16</b>	68 <sup>a</sup>	58 <sup>b</sup>	60 <sup>c</sup>	50 <sup>d</sup>	>250
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.17</b>	48 <sup>a</sup>	38 <sup>b</sup>	49 <sup>c</sup>	45 <sup>d</sup>	235
3	<i>p</i> -NMe <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.18</b>	62 <sup>a</sup>	52 <sup>b</sup>	57 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>	>250
4	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.19</b>	61 <sup>a</sup>	55 <sup>b</sup>	56 <sup>c</sup>	32 <sup>d</sup>	>250
5	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.20</b>	54 <sup>a</sup>	48 <sup>b</sup>	50 <sup>c</sup>	35 <sup>d</sup>	>250

**a :** AcONH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub>, EtOH, Reflux, 6h ; **b :** AcONH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub>, S. S., 85°C, 6h ; **c :** Pyrolidine, EtOH, Reflux, 6h ; **d :** Pyrolidine, S. S., 85°C, 6h

De multiples essais ont été effectués dans le but d'établir de meilleures conditions réactionnelles et d'améliorer les rendements comme le montre le tableau ci-dessus. Elle donne dans toutes les conditions testées un rendement moyen. Ceci est dû certainement à la faible réactivité de l'anion formé de la *Lawsone* (figure 6), c'est-à-dire la faible délocalisation de la charge négative sur l'anion (**A**), vis-à-vis les dérivés de 2-arylidène-malononitrile. Ces derniers possèdent deux sites d'attaques une addition-1,4 et une addition-1,2 (figure 6). Et aussi à l'existence d'une réaction secondaire entre l'anion formé sur l'oxygène de la *Lawsone* et les dérivés de 2-arylidène-malononitrile (figure 6), ce qui diminue le rendement de cette condensation.



**Figure 6 :** Anion formé sur *Lawsone*

vii. **Préparation de dérivés de 2-amino-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromène-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle) en *one-pot***

Dans l'optique d'utiliser les voies de combinaisons les plus confirmées et les citées, nous avons employé dans cette deuxième approche une synthèse en "*one-pot*" pour préparer les dérivés de 2-amino-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromène-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle) selon la voie rétro-synthétique **2** (schéma 54).

Par ailleurs, la librairie organique est très riche en synthèse "*one-pot*" employant la réaction multi-composante de plus de deux réactifs. Toutefois, plusieurs réactions utilisant les aldéhydes aromatiques et le malononitrile (ou cyano-acétate d'éthyle) avec les dérivés phénoliques ou les dérivés dicétones-1,3 cyclique ou hétérocyclique ont été illustrées<sup>76,71.a)</sup>.

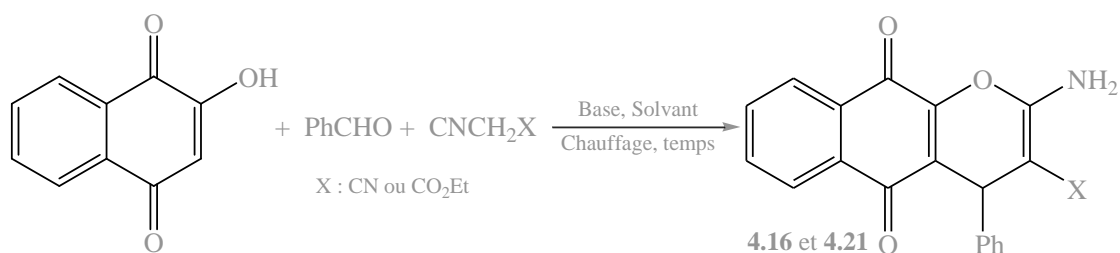
Cependant, parmi les différentes conditions opératoires douces décrites dans la littérature<sup>77</sup>, nous avons opté pour parmi les meilleurs qui donnent les bons rendements pour notre arrangement.

Partant de ce principe, nous avons effectué une condensation en *one-pot* de trois composés la *Lawsone*, les dérivés d'aldéhydes aromatiques avec les réactifs à méthylène acide en présence d'acétate d'ammonium (AcONH<sub>4</sub>) et une quantité catalytique d'iode (I<sub>2</sub>) dans l'éthanol (schéma 57).

<sup>71.a)</sup> *Il Farmaco* **2001**, 56, 965-973 ;

<sup>76</sup> a) *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8176-8185 ; b) *Tetrahedron* **2011**, 67, 1355-1387.

<sup>77</sup> a) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3872-3876 ; b) *Ultrasonics SonoChem.* **2004**, 11, 393-397 ; c) *Tetrahedron* **2011**, 67, 1355-1387.



**Schéma 57 :** Synthèse de dérivés de 2-amino-5,10-dioxo-4-phényl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromène-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle) (**4.16** et **4.21**)

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 8.

**Tableau 8 :** Synthèse de 2-amino-4-phényl-4H-benzo[γ]chromène-3-carbonitrile (ou carboxylate d'éthyle) (**4.16** et **4.21**).

Entrée	NC-CH <sub>2</sub> - X	Temps	T <sup>eme</sup>	Rdt (%)	Pts de fusions
1	NC-CH <sub>2</sub> -CN	6h	reflux	85	>250
2	NC-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et	6h	reflux	60	>250

Le tableau ci-dessus montre une grande différence entre le rendement obtenu par le malononitrile et celui obtenu par le cyano-acétate d'éthyle.

Comme nous l'avons vu dans le troisième chapitre, l'utilisation de composés à méthylène acide en synthèse organique a été très employée. L'acidité du « méthylène acide » est attribuée à l'effet inductif électro-attracteur et à la possibilité de délocalisation de la charge négative de l'anion. Cela permet de dire que le groupe méthylène du malononitrile est plus acide que celui du cyano-acétate d'éthyle, ce qu'explique bien la différence entre les deux rendements obtenus. D'autre part, la nucléophilie de l'anion formé du malononitrile est plus élevée que celle de l'anion formé du cyano-acétate d'éthyle.

➤ **Préparation de dérivés de 2-amino-4H-benzo[γ]chromène-3-carbonitrile en one-pot**

En se basant sur les résultats obtenus, nous avons essayé d'innover en développant la même voie précédente pour la préparation de 2-amino-4-aryl-4H-benzo[γ]chromène-3-carbonitrile. Au départ, nous nous sommes intéressés à l'amélioration des rendements, en s'appuyant sur les réactifs de départ qu'on avait en stock.

Cependant, plusieurs tentatives ont été effectuées sur cet arrangement pour adapter les bonnes et les meilleures conditions entre la base, le solvant et le temps.

Les résultats de ces essais ont été regroupés dans le tableau 9.

**Tableau 9** : Synthèse de 2-amino-5,10-dioxo-4-phenyl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (**4.16**)

<i>Ar-CHO = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO et ester = Malononitrile</i>					
Entrée	Base	Solvant	Temps	T <sup>eme</sup>	Rdt (%)
1	AcONH <sub>4</sub> / I <sub>2</sub>	EtOH	6 h	Reflux	85
		S. Solvant	6 h	80-100°C	65
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	6 h	Reflux	48
		S. Solvant	6 h	80-100°C	40
3	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	EtOH	8 h	Reflux	40
		S. Solvant	8 h	80-100°C	35
4	Pyrolidine	EtOH	6 h	Reflux	55
		S. Solvant	8 h	80-100°C	32

A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que cette réaction, dans toutes les conditions (temps, solvant et chauffage) étaient favorables a donné un rendement varié avec les différentes bases (entrée 2-4) utilisées.

En conséquence, les modifications réalisées n'améliorent pas le rendement de cet arrangement. Ceci peut être expliqué soit par la forte basicité de la base utilisée soit par la faible possibilité de la délocalisation de la charge négative de l'anion (A) (figure 6).

Sur la base de ces réflexions, nous avons choisi nos conditions de synthèse de ces dérivés de 2-amino-4-aryl-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (**4.16** à **4.20**) en utilisant l'acétate d'ammonium en tant que base et en présence d'une quantité catalytique d'iode.

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 10.

**Tableau 10** : Synthèse de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (**4.16** à **4.20**)

Entrée	Aryle	Produits	Rdt (%)	Pts de fusion (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>4.16</b>	85	>250
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.17</b>	89	235
3	<i>p</i> -NMe <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.18</b>	80	>250
4	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.19</b>	92	>250
5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4.20</b>	90	>250

Les rendements obtenus des différentes 2-amino-4-aryl-4*H*-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile synthétisées sont très bons et de l'ordre de 90%. Cela permet de dire, que la réaction multi-composante en "one-pot" donne de meilleurs résultats par rapport à celle obtenue en deux étapes (une comparaison entre le tableau 7 et le tableau 10).

#### *viii. Mécanisme de la réaction*

En se basant sur des critères bien définis dans la littérature<sup>40,75,b,78</sup>, nous avons proposé un mécanisme de formation de ces composés substitués qui peut être expliqué par une réaction domino. Ils se forment par une cascade de trois réactions successives dans le même réacteur (schéma 59).

Toutefois rappelons qu'en **2007**, S. Abdolmohammadi & S. Balalaie<sup>79</sup> ont proposé un mécanisme qui exprime la formation de dérivés de 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene, utilisant la réaction domino entre le malononitrile et les aldéhydes aromatique avec le 4-hydroxycoumarine en présence de *S*-proline. D'autre part et plus récemment, en **2011**, A. T. Khan et ses coll.<sup>80</sup> ont développé un mécanisme qui passe par la formation de dérivés de pyrano[3,2-*c*]chromene et chromenes, employant toujours la réaction domino entre le malononitrile et les aldéhydes aromatiques avec les dérivés phénoliques ou les dérivés dicétones-1,3 cyclique ou encore hétérocyclique.

Cependant, l'utilisation d'iode dans les réactions organiques est très répandue, nous pouvons citer la réaction d'iodocyclisation, la réaction de protection et déprotection, le réar-

<sup>78</sup> *Tetrahedron* **2007**, 63, 4439-4449.

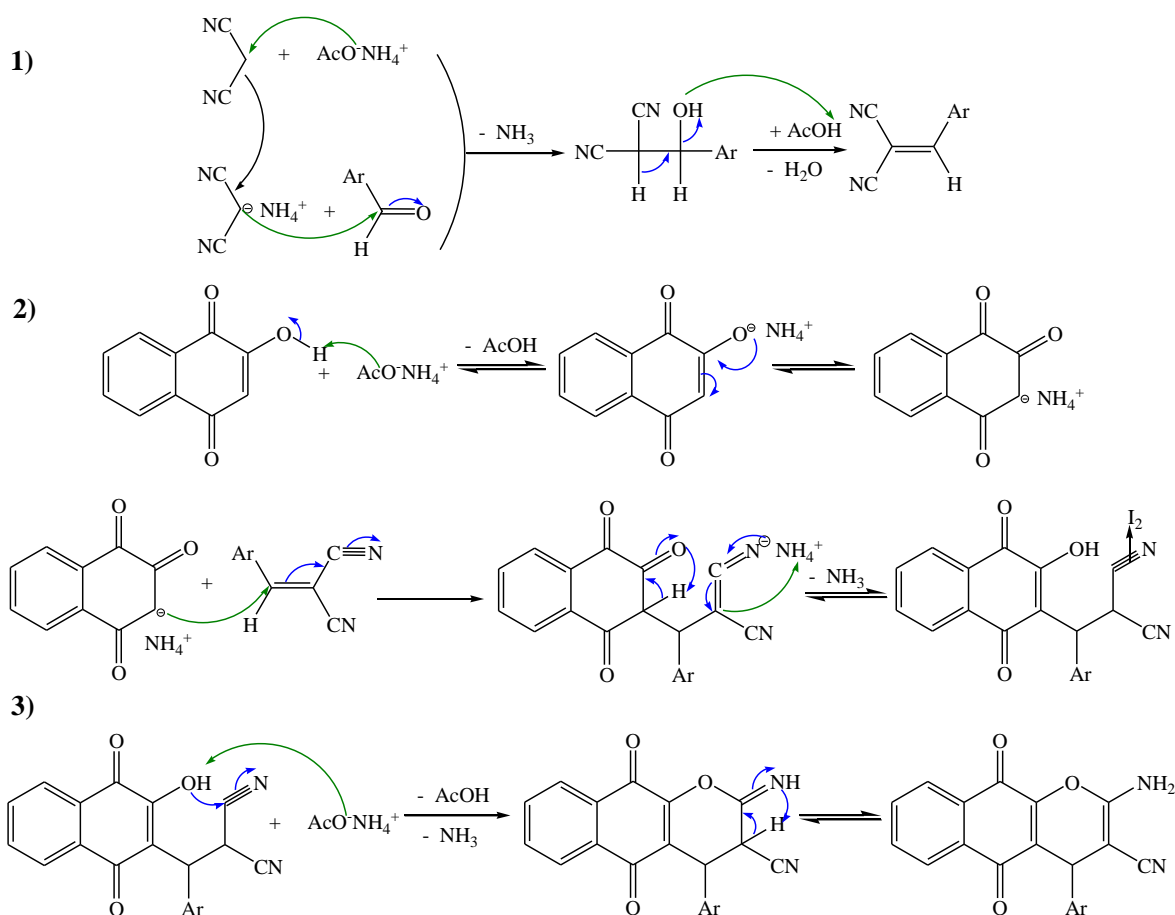
<sup>79</sup> a) *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3299-3303.

<sup>80</sup> a) *Tetrahedron* **2011**, 52, 5327-5332 ; b) *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4991-4994.

rangement aromatique etc....<sup>77.a</sup> Dans notre cas, la quantité catalytique d'iode utilisée intervient dans l'étape de cyclisation pour activer la triple liaison du nitrile<sup>77.a</sup>.

Les trois réactions successives sont :

1. Condensation de Knoevenagel entre les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence d'une base telle que l'acétate d'ammonium.
2. Condensation de Michael-1,4 de la Lawsone sur les dérivés de 2-arylidène-malononitrile en présence de la base d'acétate d'ammonium et une quantité catalytique d'iode.
3. Réaction de cyclisation intramoléculaire entre la fonction d'hydroxyle (OH) et la fonction de nitrile.



**Schéma 59 :** Mécanisme proposé de formation des composés 4.16 à 4.20

En résumé, les réactions multi-composantes (domino) en "one-pot" sont très rapides, efficaces et économiques. Nous avons pu obtenir par cette méthode de nouvelles 2-amino-4-aryl-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile fonctionnalisées, dans le même réacteur à partir de la Lawsone dans des conditions douces respectueuses de l'environnement.

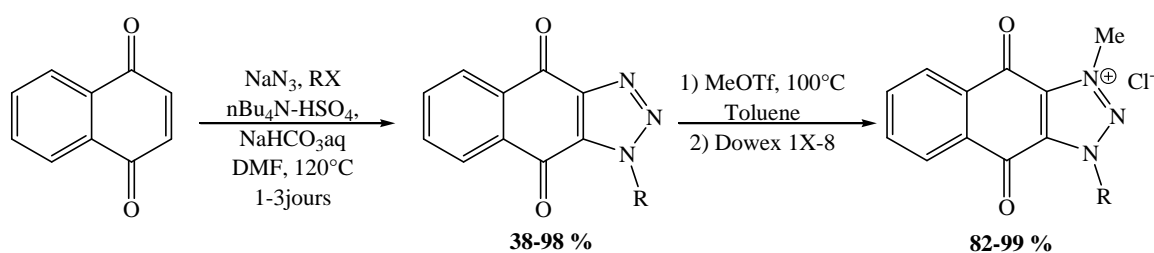
IV. 6. D'autre synthon pour synthétiser les dérivés de naphtoquinones

Les dérivés de 1,4-naphtoquinones sont des motifs inhérents aux nombreuses molécules naturelles et sont responsables de la majorité des activités biologiques et thérapeutiques. Cependant, de nombreuses synthèses de ses dérivés ont été rapportées dans la littérature, utilisant différentes méthodes et réactifs de départ, tels que la Lawsone, la 1,4-naphtoquinone, les dérivés phénoliques etc .... Par conséquent, nous avons employé, dès le début, la Lawsone car c'est le synthon le plus utilisé pour préparer la majorité de ses dérivés.

D'autre part, nous nous sommes intéressés à l'utilisation du 1,4-naphtoquinone en tant que précurseur clé pour la synthèse de ses dérivés.

Toutefois, la richesse de la librairie organique par les méthodes de condensation sur ce synthon, 1,4-naphtoquinone, nous a incité à développer une nouvelle méthode de condensation, utilisant toujours les critères de la chimie verte.

En 2010, J. Zhang et ses collaborateurs<sup>81</sup> ont présenté une nouvelle série cationique d'antraquinones, possédant une activité antibactérienne, et utilisant une cyclo-addition en *one-pot* entre la 1,4-naphtoquinone, les halogénures d'alkyles et le sel de sodium d'azide (schéma 60). Les rendements obtenus sont de l'ordre de 80%.

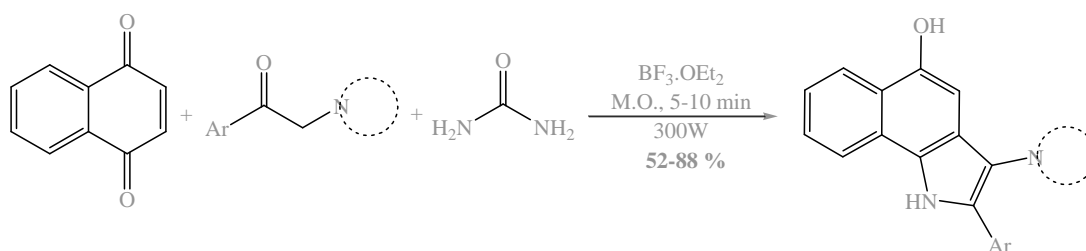


**Schéma 60 :** Synthèse de dérivés cationique de 3-méthyl-1H-naptho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione

Dans la même année, une équipe indienne<sup>82</sup> a proposée une nouvelle stratégie simple et rapide pour synthétiser les dérivés de 5-hydroxy-benzo[ $\gamma$ ]indole, en utilisant la réaction multicomposante en *one-pot* entre la 1,4-naphtoquinone, les dérivés de  $\omega$ -morpholino-acétophénone et l'urée en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (schéma 61).

<sup>81</sup> *Bioorg. Med. Chem.* **2010** ; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4414-4417.

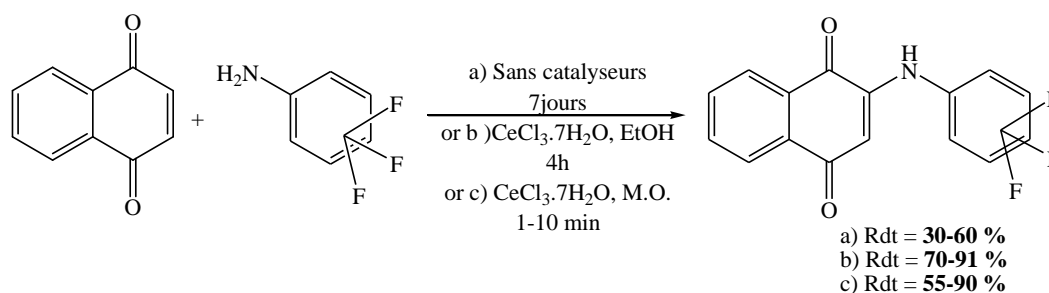
<sup>82</sup> *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5160-5163.



**Schéma 61 :** Synthèse de dérivés de 5-hydroxy-benzo[ $\gamma$ ]indole

Les dérivés amino-1,4-naphtoquinones sont des composés très cités et présentent une grande variété d'activités biologiques et thérapeutiques tels l'anti-malaria, l'anti-inflammatoire, l'anti-allergénique ... etc, et plusieurs synthèses ont été décrites dans la littérature.

En 2011, E. Leyva et ses collaborateurs<sup>83,77.a</sup> ont publié une stratégie de synthèse simple et rapide dans des conditions douces pour préparer une nouvelle série de dérivés de 2-(fluoroanilino)-1,4-naphtoquinones en utilisant la 1,4-naphtoquinone avec les dérivés de fluoro-aniline en présence d'une quantité catalytique de chlorure de césium sept fois hydratés et sous irradiation de Micro-ondes (schéma 62).



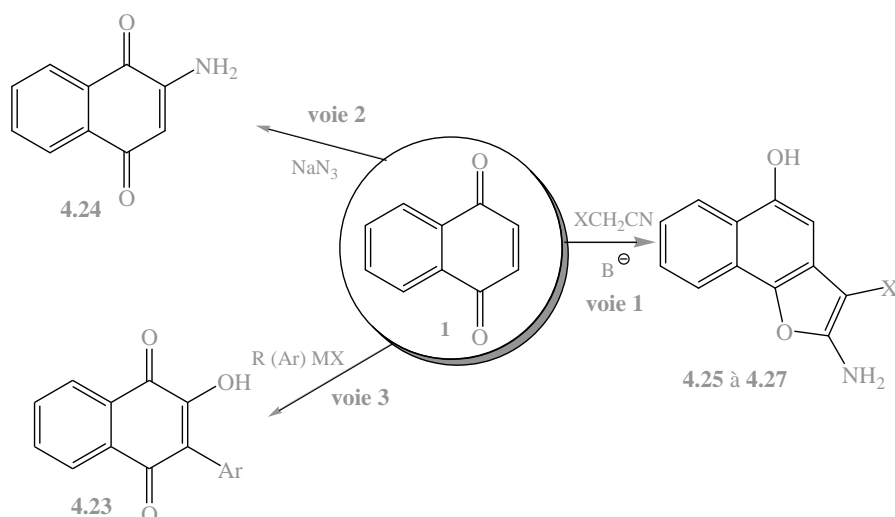
**Schéma 62 :** Synthèse de dérivés de 2-(fluoroanilino)-1,4-naphtoquinones

Dans l'optique d'utiliser les voies de synthèses les plus confirmées et citées, nous avons été séduit par quelques approches faciles, simples, en une seule ou deux étapes et dans des conditions respectueuses de l'environnement, de différentes naphtoquinones substituées (schéma 63).

<sup>77.</sup> a) *Tetrahedron* **2011**, 67, 1355-1387.

<sup>83</sup> a) *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 94-101 ; b) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5753-5796.



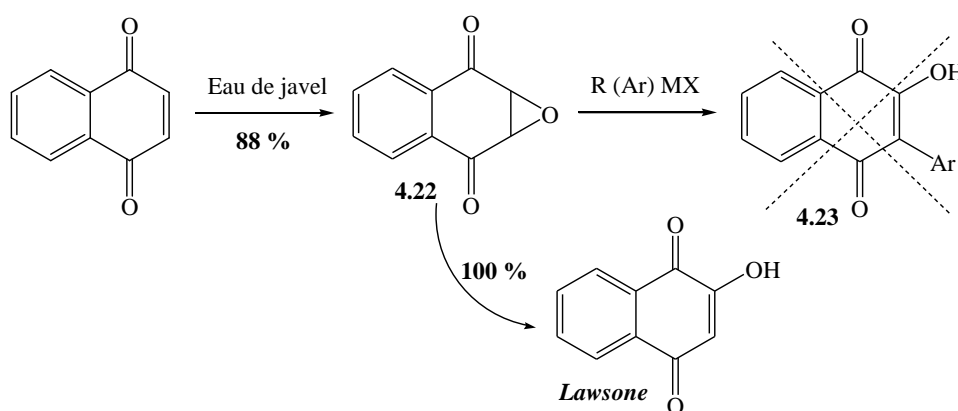


**Schéma 63 :** Synthèse de dérivés de naphtoquinones

*iv. Synthèse de dérivés de 3-aryl (alkyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones*

Les dérivés de 3-aryl (alkyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones sont des hydroxyquinones substituées et possèdent des propriétés thérapeutiques variées telle que le *Lapachol*, le *Phiticol* et le *Parvaquone* (voir le volet partie bibliographie). Plusieurs synthèses ont été énoncées dans la littérature pour préparer ses dérivés. Cependant, De notre coté, nous nous sommes intéressés à l'approche décrite par A. Svennebring et ses coll. en **2005**<sup>84</sup>, pour synthétiser le *Lapachol*, le *Phiticol* et le *Parvaquone*.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le 2,3-époxy-1,4-naphtoquinone (**4.22**) en utilisant la réaction d'époxydation de la 1,4-naphtoquinone par l'eau de javel, le rendement est de l'ordre de 88 % (schéma 64). Ensuite, nous avons effectué une réaction domino "one-pot" entre l'époxyde préparé et un organométallique d'Iodométhane, bromure de cyclohexyl et bromure d'allyle.



**Schéma 64 :** Synthèse de dérivés de 3-aryl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones (**4.23**)

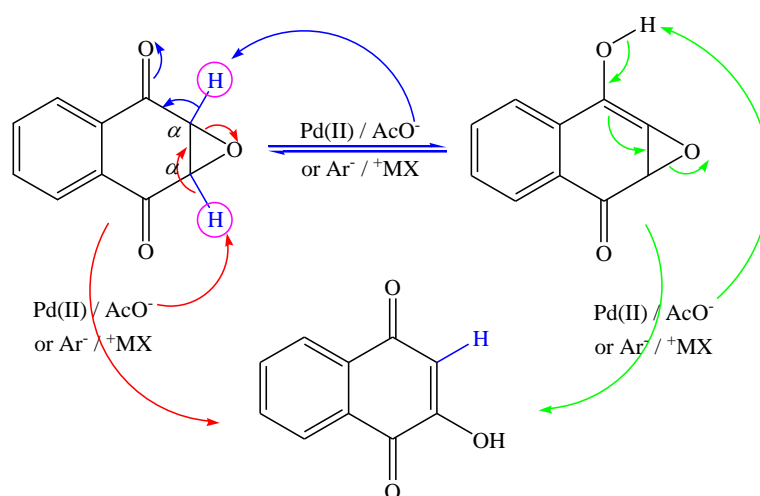
<sup>84</sup> *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (12), 4720-4725.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 11.

**Tableau 11 :** Synthèse dérivés de 3-aryl (alkyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones (4.23)

Entrée	Métal	Solvant	Temps/T <sup>ème</sup>	Produit / Rdt
1	Zn	THF	6h/t.a.-reflux	<i>Lawsone</i> / 100%
		PEG300	6h/t.a.-reflux	
2	Mg	THF	6h/t.a.-reflux	<i>Lawsone</i> / 100%
		PEG300	6h/t.a.-reflux	
3	Pd	PEG300	6h/t.a.-120°C	<i>Lawsone</i> / 100%
			M.O. (300W)	

Malgré tous les essais étudiés, nous n'arrivons pas à synthétiser les dérivés de naphtoquinones, d'une part. Ceci peut être expliqué par l'acidité des hydrogènes en  $\alpha$  de deux fonctions cétoniques (figure 7). D'autre part, selon les travaux publiés par l'équipe Suédoise de A. Svennebring et ses coll.<sup>84</sup>, qui ont étudié la réaction d'arylation de 2,3-époxy-cyclohexanone, nous avons déduit qu'il y a une formation d'un intermédiaire de la *Lawsone* (figure 7), confirmée par les analyses RMN<sup>1</sup>H et SM. Cet intermédiaire est inactif au niveau du carbone C<sub>3</sub> vis-à-vis les organométalliques et dans cet état, ce qui bloque la réaction de condensation. Donc, pour faire cet arrangement au niveau du carbone C<sub>3</sub>, il faut l'activer par un groupe partant (Iode, Tosyle ... etc).



**Figure 7 :** Tautomérie de 2,3-époxy-1,4-naphtoquinone (4.22)

v. Synthèse de 2-amino-1,4-naphtoquinone

Les effets biologiques et thérapeutiques élevées de la Lawsone (2-hydroxy-1,4-naphtoquinone) et ses dérivés nous a incité à chercher si le groupe hydroxyle à un rôle dans cette activité, en le remplaçant par un groupe amino.

Néanmoins, nous avons repris l'approche décrite par B. Husu et ses coll.<sup>85</sup> et autres<sup>86</sup> pour synthétiser la 2-amino-1,4-naphtoquinone (**4.24**) en utilisant la 1,4-naphtoquinone avec le sel d'azoture de triméthylsilyle ou de sodium dans différents solvants (voie-2, schéma 63).

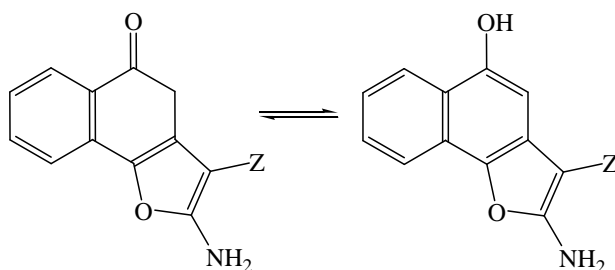
Les rendements (regroupés dans le tableau 12) de cette réaction dépend du solvant utilisé, le meilleur rendement est obtenu avec le mélange 50% PEG300<sub>aq</sub> et le mélange eau/acide acétique (40/60%).

**Tableau 12 :** Effet de paramètre sur la synthèse de 2-amino-1,4-naphtoquinone (**4.24**)

Entrée	Solvant	Temps/T <sup>eme</sup>	Rdt
1	DMSO	14h/t.a.	78 %
2	DMF	14h/t.a.	80 %
3	H <sub>2</sub> O/AcOH (40/60%)	10h/ t.a.-60°C	90 %
4	50 % PEG300 <sub>aq</sub>	10h/t.a.-60°C	95 %

vi. Synthèse de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol

Les dérivés de 2-amino-5-hydroxynaphto[1,2-*b*]furanes ou 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5(4*H*)-ones (figure 8) sont des hétérocycles aromatiques appartenant à la famille des naphto[1,2-*b*]furanes insaturées. Ce sont des motifs inhérents à de nombreuses molécules naturelles et possèdent une grande activité biologique et thérapeutique. Cependant, leurs synthèses ont été peu décrites dans la littérature.

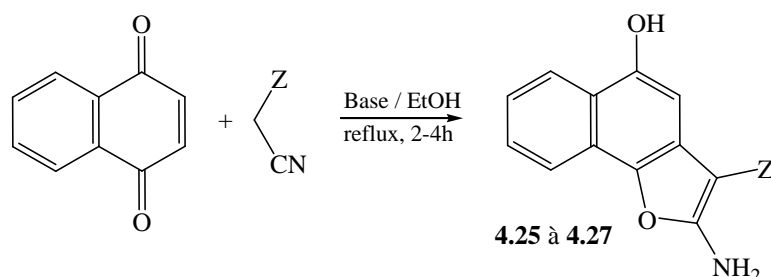


**Figure 8 :** Tautomérie de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5(4*H*)-one (**4.25** à **4.27**)

<sup>85</sup> *Monatshefte für Chemie* **1988**, 119, 215-222.

<sup>86</sup> *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3218-3223.

De notre côté, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ses dérivés en utilisant la 1,4-naphtoquinone avec les méthylènes acides en présence d'une base et dans des conditions douces de la chimie verte.



**Schéma 65 :** Synthèse de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol (**4.25** à **4.27**)

Les différentes 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol (**4.25** à **4.27**) synthétisées par cet arrangement sont obtenus avec de très bons rendements.

Les résultats sont reportés dans le tableau 13.

**Tableau 13 :** Synthèse de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol (**4.25** à **4.27**)

Entré	Z	Produits	Rdt (%)	
			Et <sub>3</sub> N	AcONH <sub>4</sub>
1	CN	<b>4.25</b>	88	98
2	CO <sub>2</sub> Et	<b>4.26</b>	86	94
3	CONH <sub>2</sub>	<b>4.27</b>	50	90

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre 3, la différence d'acidité des trois méthylènes acides influe clairement sur le rendement de cette réaction, ce dernier diminue avec la même base de malononitrile au cyano-acétate d'éthyl au cyano-acétamide. Tandis que le rendement du même méthylène acide est élevé avec la base d'acétate d'ammonium (temps réduit de 2h) qu'avec la triéthylamine (temps élevé de 4h), ceci est expliqué par le double rôle de la première base (acétate d'ammonium qui joue le rôle d'un amphotère acide/base).

➤ *Mécanisme de la réaction :*

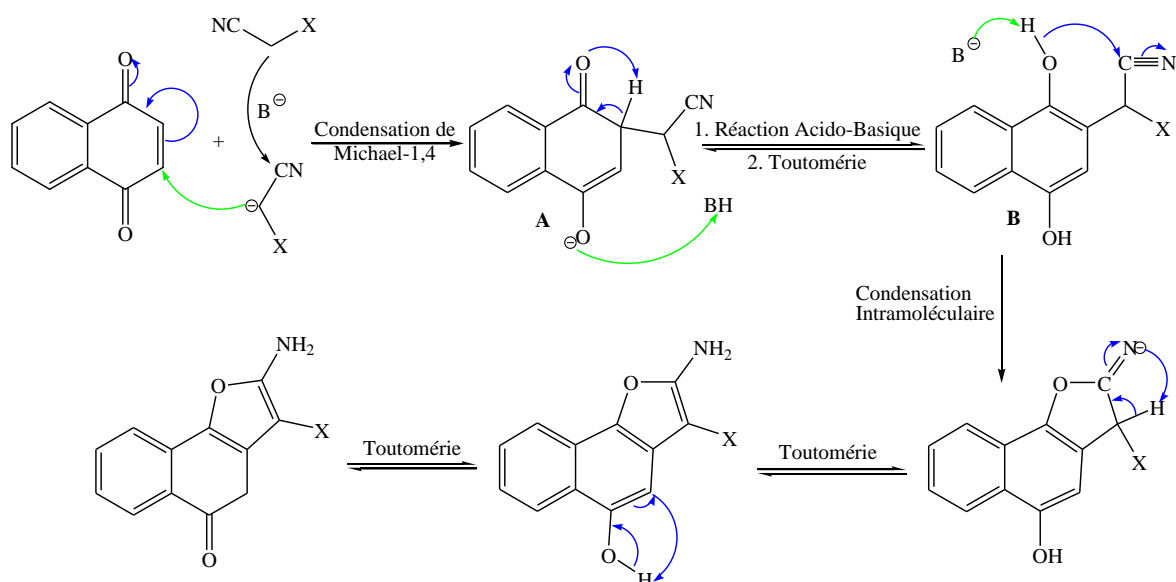
En s'inspirant du mécanisme proposé par C.-K. Ryu<sup>87</sup> et ses coll. en **2011**, et qui traite de l'addition d'un méthylène acide sur le 6,7-dichloro-5,8-quinolindione ; le mécanisme de la formation de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol substituées peut être expliqué par une réaction

<sup>87</sup> a) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6777-6780 ; b) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 952-955.

domino en "one-pot" entre le méthylène acide (dérivés de nitrile) et la 1,4-naphtoquinone. Elles se forment par une cascade de trois réactions successives dans le même réacteur (schéma 66).

Les trois réactions successives sont :

- Une réaction acido-basique entre la base et le méthylène acide, suivi d'une addition de Michael de l'anion formé sur la 1,4-naphtoquinone.
- Une réaction acido-basique entre l'anion du naphtoquinone formé et l'acide associé de la base, suivi d'une tautomérie (c'est un réarrangement intramoléculaire de l'espèce A à l'espèce B, plus stable aromatiquement).
- Une condensation intramoléculaire de l'anion d'hydroxyde sur le groupe de nitrile suivit d'une tautomérie.



**Schéma 66 :** Mécanisme de la formation de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol

En résumé, la préparation de dérivés de 3-aryl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones, selon la voie 3 (schéma 63), n'est pas convaincante à cause de la formation d'intermédiaire de la Lawsone qui bloque totalement l'addition d'organométallique.

Cependant, les composés 2-amino-5-hydroxynaphto[1,2-*b*]furanes ont été formés et ont donné de bons rendements après avoir utilisé la réaction domino en une seule étape et en présence d'acétate d'ammonium, dans des conditions douces respectueuses de l'environnement.

## V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons essayé plusieurs approches de synthèses convergentes de différents dérivés de naphthoquinones fonctionnalisées par différentes chaînes dans des conditions douces respectueuses de l'environnement.

La *Lawsone* protégée, obtenue avec de bons rendements et dans des conditions très douces, respectueuses de l'environnement, ne peut pas effectuer des réactions d'addition électrophile, car la fonction énol joue un rôle très important dans l'activation d'hydrogène en position 3.

Malgré toutes les tentatives réalisées sur la *Lawsone* ou la 1,4-naphthoquinone, nous n'avons pas trouvé une bonne stratégie qui conduit à la formation d'*Iso-Lapachol*, de *Lapachol*, de *Phticol*, de *Parvaquone* etc ....

Nous avons ainsi découvert une stratégie de synthèse simple et rapide qui conduit à une nouvelle série de *2-amino-4-aryl-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitriles* fonctionnalisées. Cette synthèse inédite est effectuée en *one-pot* par condensation de trois produits via une réaction multi-composante et domino dans un seul réacteur. Les rendements de cette synthèse sont bons, d'une part.

D'autre part, nous avons réussi à synthétiser la *2-amino-1,4-naphtoquinone* avec de bons rendements dans des conditions (PEG300) qui répondent bien aux critères de la chimie verte.

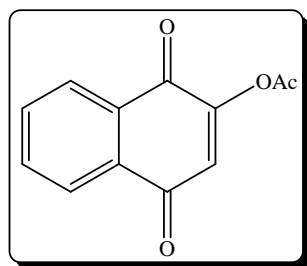
Aussi, nous avons préparé les dérivés de *2-aminonaphto[1,2-b]furan-5-ol* avec de bons rendements, utilisant la réaction domino en une seule étape et en présence d'acétate d'ammonium, dans des conditions douces respectueuses de l'environnement.

## VI. Partie Expérimentale

*i. Procédure Générale de la Protection de la fonction hydroxyle de la Lawsone :* Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la *Lawsone*, (5 mL) de la PEG300 et (0,233 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) de la triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à 0-5°C, ensuite (1,2 eq. g., 2,31 mmol) de groupes protecteurs (AcCl, TMSCl, TsCl, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) est ajouté goutte à goutte. Après 15-30 minutes d'agitation à une température qui ne dépasse pas 20°C, le résidu est hydrolysé avec l'eau puis extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant que 2-groupe protecteur-1,4-naphtoquinone (**4.01** à **4.04**).

### 1. Acétate de 1,4-naphtoquinon-2-yl (**4.01**) :

Obtenu à partir de chlorure d'acétyle (0,18 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire :** 216 g/mole

**Rendement :** 98 %

**Aspect :** Jaune

**P.F. :** 128-130 °C

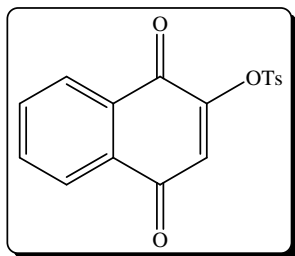
**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1758, 1678, 1662, 1640, 1590, 1305, 1194, 1184 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2,33 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,708-7,728 (2H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,50$  Hz), 8,017-8,036 (2H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35,08; 127,15; 127,85; 129,50; 131,28; 132,51; 134,17; 136,01; 158,25; 167,20; 176,70; 183,74.

2. 2-Tosyle-1,4-naphtoquinone (4.02) :

Obtenu à partir de chlorure de tosyle (0,44 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire** : 328 g/mole

**Rendement** : 90 %

**Aspect** : Marron clair

**P.F.** : 180 °C

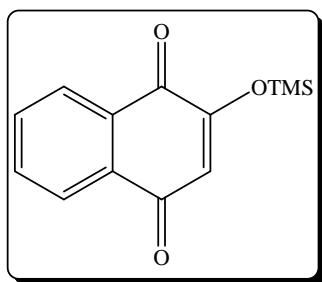
**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1725, 1669, 1630, 1595, 1432, 1274, 1056 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (MeOD)**  $\delta$  ppm : 2,25 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,35-7,39 (2H, dd,  $J = 1,25$  Hz &  $J = 1,75$  Hz), 7,58-7,61 (1H, t,  $J = 7,75$  Hz &  $J = 7,25$  Hz), 7,93-7,98 (1H, t,  $J = 7,25$  Hz &  $J = 7,00$  Hz), 8,01-8,11 (2H, dd,  $J = 5,75$  Hz &  $J = 2,75$  Hz), 8,28 (1H, d,  $J = 7,50$  Hz), 8,34 (1H, d,  $J = 7,25$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (MeOD)**  $\delta$  ppm : 25,7; 114,01; 125,55; 128,54; 129,82 (2C); 131,34 (2C); 132,51; 133,24; 133,78; 134,20; 135,04; 145,31; 167,23; 184,02; 185,81.

3. 2-(Triméthylsilyloxy)-1,4-naphtoquinone (4.03) :

Obtenu à partir de chlorure de triméthyl-silane (0,249 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire** : 246 g/mole

**Rendement** : 92 %

**Aspect** : Jaune

**P.F.** : 150 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1743, 1689, 1620, 1575, 1412, 1244, 1036 cm<sup>-1</sup>.

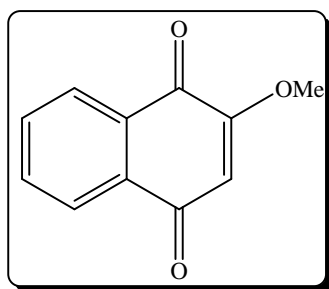


**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 6,38 (1H, s), 7,60-7,64 (1H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,50$  Hz), 7,69-7,74 (1H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,50$  Hz), 7,994-8,013 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz), 8,132-8,152 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 110,18; 126,35; 127,59; 131,65; 133,02; 134,06; 134,29; 167,82; 183,45; 185,60.

#### 4. 2-Méthoxy-1,4-naphtoquinone (4.04) :

Obtenu à partir de sulfate de diméthyle (0,29 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire** : 188 g/mole

**Rendement** : 88 %

**Aspect** : Beige

**P.F.** : 184 °C

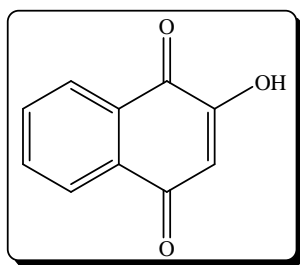
**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1741, 1644, 1609, 1593, 1428, 1367, 1225, 1040 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 3,90 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,73-7,77 (2H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,50$  Hz), 8,12-8,15 (2H, dd,  $J = 7,60$  Hz &  $J = 7,25$  Hz)

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 56,6; 110,2; 126,4; 126,7; 131,3; 132,2; 133,5; 134,5; 161,8; 182,5; 185,2.

*ii. Procédure Générale de la réaction d'arylation de la Lawsone protégée* : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (1,92 mmol) de la Lawsone protégée, (10 mL) de l'acétonitrile ou l'acétone, (20% mmol) de chlorure de cuivre, (1,2 eq. g., 2,31 mmol) de la triéthylamine ou d'acétate de sodium. Le mélange réactionnel est agité à 0-5°C, ensuite (1,2 eq. g., 2,31 mmol) de sel de tétrafluoroborate diazonium est ajouté par proportion. Après 15-30 minutes d'agitation à une température qui ne dépasse pas 20°C, le mélange est chauffé jusqu'à reflux pendant 4 h.

Après cela, le résidu est refroidi et hydrolysé avec l'eau puis extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant que 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.



**Masse molaire** : 174 g/mole

**Rendement** : 90 %

**Aspect** : Jaune-Orange claire

**P.F.** : 192-194 °C

**IR**  $v_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 3185 (OH); 1677 (C=O); 1634 (C=C); 1592 (C=C); 1212 (C-O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 6,15 (s, 1H); 7,66-7,70 (t, 1H); 7,72-7,76 (t, 1H); 8,00-8,08 (m, 2H); 8,60 (s, 1H).

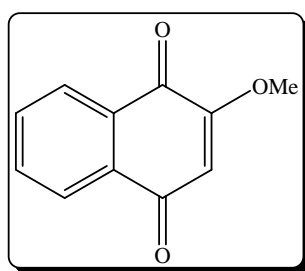
**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 106,11; 126,7; 127,20; 132,50; 133,85; 134,30; 158,50; 182,3; 184,21.

*iii. Procédure Générale de la Synthèse de dérivés de 3-(méthylène)naphthalène-1,2,4(3H)-trione* : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (10 mL) de l'acétonitrile ou le diméthyle formamide, (0,233 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) de la triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à 0-5°C, ensuite (1,2 eq. g., 2,31 mmol) de N,N-diméthylformamide diméthylacétal (DMF-DMA) ou de triéthoxy-méthane ((EtO)<sub>3</sub>CH) est additionné par proportion. Après 15-30 minutes d'agitation à une température qui ne dépasse pas 20°C, le mélange est chauffé jusqu'à 80°C pendant 15 h.

Ensuite, le résidu est refroidi et hydrolysé avec l'eau puis extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant que 2-alkoxy-1,4-naphtoquinone.

### 1. 2-Méthoxy-1,4-naphtoquinone (4.04) :

Obtenu à partir de DMF-DMA (0,275g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire** : 188 g/mole

**Rendement** : 85 %

**Aspect** : Jaune-Marron claire

**P.F.** : 184 °C

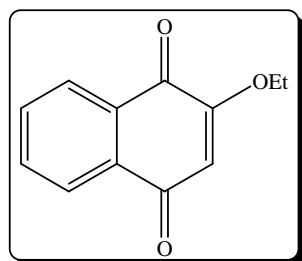
**IR**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1741, 1644, 1609, 1593, 1428, 1367, 1225, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3,90 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,73-7,77 (2H, td,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  &  $J = 1,50 \text{ Hz}$ ), 8,12-8,15 (2H, dd,  $J = 7,60 \text{ Hz}$  &  $J = 7,25 \text{ Hz}$ )

**RMN<sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 56,6; 110,2; 126,4; 126,7; 131,3; 132,2; 133,5; 134,5; 161,8; 182,5; 185,2.

## 2. 2-Ethoxy-1,4-naphtoquinone (P6) :

Obtenu à partir de triéthoxy-méthane (0,342g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) ;



**Masse molaire** : 202 g/mole

**Rendement** : 80 %

**Aspect** : Jaune-Marron claire

**P.F.** : 175-180 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1739, 1643, 1619, 1543, 1478, 1347, 1255, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  ppm : 1,54-1,56 (3H, t), 4,07-4,15 (2H, q), 6,05 (1H, s), 7,65-7,69 (H, td,  $J = 7,50 \text{ Hz}$  &  $J = 1,50 \text{ Hz}$ ), 7,73-7,77 (H, dd,  $J = 7,60 \text{ Hz}$  &  $J = 7,25 \text{ Hz}$ ), 8,022-8,041 (2H, d,  $J = 7,60 \text{ Hz}$ )

**RMN<sup>13</sup>C** ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  ppm : 14,6; 67,09; 108,21; 126,54; 127,07; 130,63; 132,82; 133,58; 134,35; 161,08; 180,52; 184,42.

*iv. Procédure Générale de la Synthèse de dérivés de Lapachol* : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (10 mL) de solvant, (0,2 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) d'alcool allylique et un excès d'acide ou de base avec un additive (Tableau 14).

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec l'eau et acidifié par une solution diluée d'acide chlorhydrique (ou une solution basique d'hydroxyle). Il est extrait par le dichloromé-

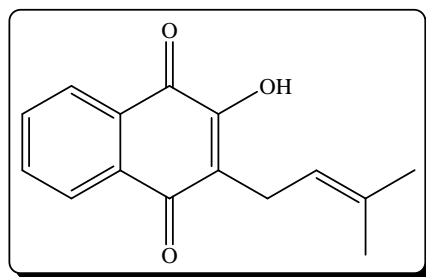
## Chapitre 4 : Synthèse des dérivés de la Lawsone et de la 1,4-naphtoquinone

thane. Les phases organiques sont séchées au  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu sous forme d'un solide, entrée 1-4, est identifié en tant que **2-hydroxy-1,4-naphtoquinone**.

Par contre, le résidu obtenu d'entrée 5-8 est séparé sur les plaques préparatives et identifié en tant que **Lapachol (4.07)**.

**Tableau 14 :** Effet de paramètre sur la synthèse de dérivés de *Lapachol (4.07)*.

Entrée	Base/Acide/Additive	Temps/T <sup>eme</sup>	Solvant
1	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	t.a./2-16h	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
2	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	Reflux/10h	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
3	AcOH/HCl	80°C/4-24h	AcOH
4	$\text{NH}_3/\text{AcONH}_4$	t.a./14h	$\text{NH}_3$
5	$\text{NH}_3/\text{AcONH}_4$	Reflux/14h	$\text{NH}_3$
6	$\text{H}_2\text{SO}_4$	t.a. or 80 °C/20h	A. or S. Solvant
7	AcOH / Pd/C, /PPh <sub>3</sub>	t.a./16h	THF
8	AcOH / Pd/C, /PPh <sub>3</sub>	Reflux/16h	THF



**Masse molaire :** 242 g/mole

**Rendement :** 6 % (entrée 5), 13 % (entrée 6), 15 % (entrée 7), 18 % (entrée 8)

**Aspect :** Jaune naturel

**P.F. :** 138-140 °C

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3240, 1664, 1658, 1600, 1458, 1257  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1,58 (3H, s), 1,72 (3H, s), 3,31 (1H, d,  $J = 7,25 \text{ Hz}$ ), 5,22-5,238 (1H, d,  $J = 7,20 \text{ Hz}$ ), 7,31 (1H, s), 7,541-7,56 (1H, t,  $J = 7,60 \text{ Hz}$ ), 7,737-7,756 (1H, t,  $J = 7,60 \text{ Hz}$ ), 8,052-8,07 (1H, d,  $J = 7,20 \text{ Hz}$ ), 8,102-8,12 (1H, d,  $J = 7,20 \text{ Hz}$ ).

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 18,75; 25,20; 27,11; 110,90; 121,20; 126,52; 127,10; 132,58; 132,92; 133,58; 133,94; 134,22; 158,30; 179,15; 184,72.

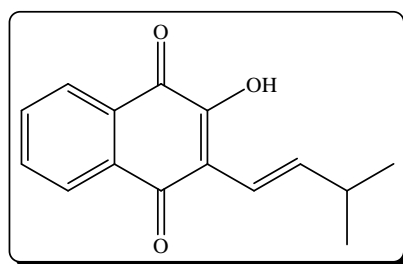
v. **Synthèse de 2-hydroxy-3-(3-méthylbut-1-enyl)-1,4-naphtoquinone** : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (10 mL) de solvant, (0,2 g, 1,2 eq. g., 2,31 mmol) d'isovaleraldehyde et un excès d'acide ou de base (Tableau 15).

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec l'eau et acidifié par une solution diluée d'acide chlorhydrique (ou une solution basique d'hydroxyle). Ensuite, il est extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu sous forme d'un solide, entrée 1, est identifié en tant que 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Par contre, le résidu obtenu d'entrée 2-4 est séparé sur les plaques préparatives et identifié en tant que **2-hydroxy-3-(3-méthylbut-1-enyl)-1,4-naphtoquinone (Iso-β-Lapachol) (4.08)**.

**Tableau 15** : Effet de paramètre sur la synthèse de 2-hydroxy-3-(3-méthylbut-1-enyl)-1,4-naphtoquinone (4.08).

Entrée	Base/Acide/Additive	Temps/T <sup>eme</sup>	Solvant
1	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	t.a./16h	CH <sub>3</sub> CN
2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Reflux/10h	CH <sub>3</sub> CN
3	AcOH/HCl	80°C/4-24h	AcOH
4	NEt <sub>3</sub>	85°C/14h/N <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN



Masse molaire : 242 g/mole

Rendement : 11 % (entrée 2), 19 % (entrée 3), 27 % (entrée 4).

Aspect : Jaune-Orange

IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3340, 3030, 2978, 1674, 1662, 1610, 1478, 1257, 1204, 1045 cm<sup>-1</sup>.

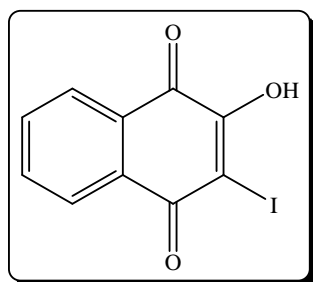
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 1,25 (6H, d), 2,58 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,69-7,72 (2H, td,  $J = 7,60$  Hz &  $J = 7,20$  Hz), 8,02-8,039 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz), 8,10-8,119 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 22,54 (2C); 30,62; 104,05; 126,88; 127,82; 131,92; 132,91; 133,34; 134,58; 135,36; 148,22; 162,10; 179,85; 185,20.

*vi. Procédure Générale de la Synthèse du Lapachol Utilisant les organométalliques :*

➤ **Synthèse d'iodoLawsone :** Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (10 mL) de l'eau, (0,795 g, 3,0 eq. g., 5,76 mmol) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, ensuite (0,82 g, 1,25 eq. g., 2,4 mmol) du complexe morpholine-iodine est ajouté par proportion chaque 15 min.

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est refroidi dans un bain de glace et acidifié par une solution de 25 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> jusqu'à un PH = 2. Ensuite, il est laissé durant 1 heure jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune brillant. Le solide est filtré sous pression réduite, lavé par l'eau et l'acide acétique et identifié en tant que **2-hydroxy-3-iodo-1,4-naphtoquinone (4.09)**.



**Masse molaire :** 299,9 g/mole

**Rendement :** 85 %

**Aspect :** Jaune

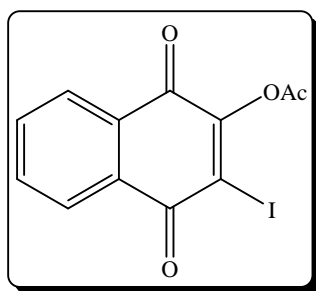
**P.F. :** 178 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3396, 1671, 1646,, 1621, 1579, 1258, 1120 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (MeOD)**  $\delta$ (ppm) : 7,74 (1H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,75$  Hz), 7,78 (1H, td,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 1,75$  Hz), 8,02 (1H, s), 8,10 (1H, dd,  $J = 7,75$  Hz &  $J = 1,25$  Hz), 8,20 (1H, d,  $J = 7,75$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (MeOD)**  $\delta$ (ppm) : 125,25; 126,23; 128,56; 129,89; 133,22; 136,12; 143,25; 161,14; 177,36; 178,58.

➤ **Synthèse d'Acétate de 3-Iodo-1,4-naphtoquinon-2-yl** : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,576 g, 1,92 mmol) d'Iodo-Lawsone, (10 mL) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (0,388 g, 2 eq. g., 3,84 mmol) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à  $0^\circ\text{C}$ , ensuite (0,452 g, 3 eq. g., 5,76 mmol) du chlorure d'acétyle y est ajouté. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec l'eau et acidifié par une solution diluée d'acide chlorhydrique. Puis, il est extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant qu'**Acétate de 3-Iodo-1,4-naphtoquinon-2-yl (4.10)**.



**Masse molaire** : 341,9 g/mole

**Rendement** : 90 %

**Aspect** : Jaune

**P.F.** : 155-158  $^\circ\text{C}$

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1744, 1688, 1652, 1631, 1595, 1315, 1165, 1164  $\text{cm}^{-1}$

**RMN<sup>1</sup>H (MeOD)**  $\delta$  ppm : 2,46 (3H, s), 7,738-7,806 (2H, t,  $J = 7,60 \text{ Hz}$  &  $J = 7,20 \text{ Hz}$ ), 8,131-8,211 (2H, dd,  $J = 7,75 \text{ Hz}$  &  $J = 7,25 \text{ Hz}$ ),

**RMN<sup>13</sup>C (MeOD)**  $\delta$  ppm : 21,02; 92,07; 125,44; 126,72; 129,34; 132,41; 132,62; 133,50; 165,12; 170,40; 178,20; 184,32

➤ **Condensation d'un organométallique sur l'Acétate de 3-Iodo-1,4-naphtoquinon-2-yl** :

✚ **Organomagnésien** : Dans ballon tricol sec de 50 mL, sous atmosphère inerte d'azote, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition et d'un barreau aimanté sont introduits : le magnésium (0,092 g, 2 éq. g., 3,84 mmol) en tournure que l'on recouvre par le THF anhydre (4 mL) et à qui on ajoute un cristal d'iode. La réaction est amorcée par quelques gouttes du bromure de 3,3-diméthylallyl pur (3,84 mmol), tout juste après le reste est dilué dans 5 mL de THF anhydre, puis additionné goutte à goutte de façon que la température n'excède pas  $30^\circ\text{C}$ . Après 30 mn d'agitation à température ambiante, une solution d'Acétate

de 3-Iodo-1,4-naphtoquinon-2-yl (0,656 g, 1,92 mmol) dans 5 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à température ambiante.

Après 2 à 15 heures d'agitation à température ambiante puis chauffé à 80 °C pendant 2 heures, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique et de la glace. Ensuite, extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant que **2-hydroxy-1,4-naphtoquinone**.

✚ **Organozincique** : Dans un ballon tricol sec de 50 mL, sous atmosphère inerte d'azote, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition et d'un barreau aimanté sont introduits : le zinc (0,25 g, 2 éq. g., 3,84 mmol) et copeaux dans 5 mL de THF anhydre. Le zinc métal est décapé, sous courant d'azote avec le 1,2-dibromoéthane. Ensuite, le dérivé halogéné (bromure de 3,3-diméthylallyl ou bromure de cyclohexyle ou d'iodométhane) (2 éq. g., 3,84 mmol) dilué dans 8 mL de THF anhydre est additionné goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 3 heures.

Puis, l'*iodoLawsone* protégée (0,656 g, 1,92 mmol) diluée dans 5 mL THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à température ambiante et tout de suite le mélange est agité à température ambiante pendant 2 à 15 heures puis chauffé à 80 °C pendant 3 heures.

A la fin, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique et de la glace. Le solide formé est isolé de la solution, lavé avec un mélange d'éther-hexane et identifié en tant que **2-hydroxy-1,4-naphtoquinone**.

*vii. Synthèse de dérivés de 2-amino-4H-benzo[γ]chromenes :*

➤ **Procédure Générale de la Préparation d'alcènes α-cyanocinnamitriles :**

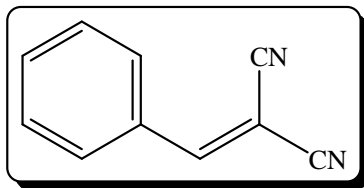
Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (1,92 mmol) d'aldéhyde aromatique et (1,92 mmol) de malononitrile. Le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C et irradié sous irradiation ultrasons. La réaction est suivie par CCM.

Après 20 à 30 minutes, le solide formé est filtré sous pression réduite, lavé par un mélange d'éther diéthylique-éther de pétrole et identifié en tant qu'**alcènes α-cyanocinnamitriles (4.11 à 4.15)**.



1. 2-Benzylidènemalononitrile (4.11) :

Obtenu à partir de benzaldéhyde (0,20 g, 1,92 mmol) ;



Masse molaire : 154 g/mole

Rendement : 93 %

Aspect : Blanc

P.F. : 83 °C

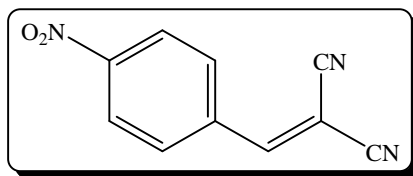
IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3032, 2223, 1612, 1590, 1218, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7,35-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, t), 7,85-7,91 (2H, m), 8,13 (1H, s).

RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 82,7; 112,5; 113,7; 129,6; 130,7 (2C); 130,9 (2C); 134,6; 160,0.

2. 2-(4-Nitrophenylméthylène)malononitrile (4.12) :

Obtenu à partir de 4-nitrobenzaldéhyde (0,29 g, 1,92 mmol) ;



Masse molaire : 199 g/mole

Rendement : 98 %

Aspect : Jaune

P.F. : 160 °C

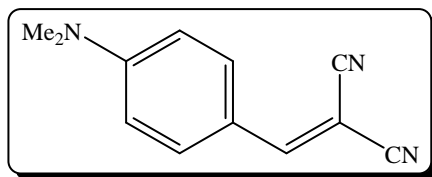
IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3033, 2232, 1605, 1587, 1273, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7,58 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,86 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,15 (1H, s).

RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 83,4; 114,5; 115,8; 124,7; 128,7 (2C); 140,3 (2C); 147,6; 164,2.

**3. 2-(4-(diméthylamino)benzylidène)malononitrile (4.13) :**

Obtenu à partir de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (0,29 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire :** 197 g/mole

**Rendement :** 98 %

**Aspect :** Jaune

**P.F. :** 160 °C

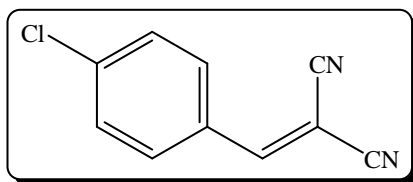
**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3028, 2215, 1601, 1597, 1263, 731 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 7,12 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,96 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,11 (1H, s).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 42,2 (2C), 75,2; 11,6 (2C), 114,5; 115,4; 125,2; 133,7 (2C); 152,6; 160,2.

**4. 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile (4.14) :**

Obtenu à partir de 4-chlorobenzaldéhyde (0,27 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire :** 188 g/mole

**Rendement :** 98 %

**Aspect :** Beige

**P.F. :** 162 °C

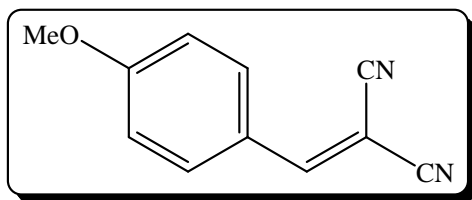
**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3032, 2228, 1603, 1587, 1273, 827 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 7,38 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,72 (1H, s), 7,86 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 81,7; 114,5; 115,7; 127,6; 129,7 (2C); 133,9 (2C); 134,6; 164,1.

5. 2-(4-methoxybenzylidène)malononitrile (4.15) :

Obtenu à partir de 4-méthoxybenzaldéhyde (0,26 g, 1,92 mmol) ;



Masse molaire : 184 g/mole

Rendement : 94 %

Aspect : Jaune

P.F. : 114 °C

IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3031, 2224, 1608, 1587, 1279, 838 cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 3,92 (3H, s), 7,08 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,72 (1H, s), 7,86 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 57,8; 79,4; 113,2; 114,8; 115,4; 125,9; 133,4; 158,9; 164,8.

➤ **Procédure Générale de la Préparation de 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile :**

✚ **Méthode A :** Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (1,92 mmol) d'alcènes  $\alpha$ -cyanocinnamonitriles (4.11 à 4.15) et (1,5 eq. g., 2,88 mmol) de la base avec (20 mmol%) d'additive (**a** : AcONH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub>, EtOH ; **b** : AcONH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub>, Sans Solvant ; **c** : Pyrolidine, EtOH ; **d** : Pyrolidine, Sans Solvant). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux (85°C) et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant 6 heures.

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec l'eau et ensuite, extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu sous forme d'un solide est lavé par un mélange d'éther diéthylique/éther de pétrole et identifié en tant que 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (4.16 à 4.20).

✚ **Méthode B :** Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits en *one-pot* : (0,334 g, 1,92 mmol) de la Lawsone, (1,92 mmol) d'aldéhyde aromatique, (0,177 g, 1,4 eq. g., 2,69 mmol) de malononitrile (cyanoacétate d'éthyle) et (0,332 g, 1,5 eq. g., 2,88 mmol) d'acétate d'ammonium avec (20 mmol%)

d'iode. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux (80-100°C) et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant 6 à 8 heures.

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec l'eau et ensuite, extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu sous forme d'un solide est lavé par un mélange d'éther diéthylique/éther de pétrole et identifié en tant que **2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (4.16 à 4.20)**.

Ensuite, nous avons présenté dans le tableau 16, les différents effets sur les paramètres de solvant, de la base et d'additive sur cette réaction en *one-pot*.

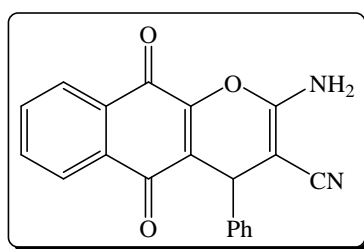
**Tableau 16 :** Effet de paramètre sur la synthèse de **2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (4.16 à 4.20)**.

	a	b	c	d	e	f	g	h
<b>Base/Additive</b>	AcONH <sub>4</sub> /I <sub>2</sub>		Pyrolidine		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF	
<b>Solvant</b>	EtOH	S. Solvant	EtOH	S. Solvant	EtOH	S. Solvant	EtOH	S. Solvant

**1. 2-Amino-5,10-dioxo-4-phenyl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile (4.16) :**

**Méthode A :** Obtenu à partir de 2-(benzylidène)malononitrile (0,296 g, 1,92 mmol) ;

**Méthode B :** Obtenu à partir de benzaldéhyde (0,20 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire :** 328 g/mole

**Rendement :** *Méthode A* : 68%<sup>a</sup>, 58%<sup>b</sup>, 60%<sup>c</sup>, 50%<sup>d</sup>; *Méthode B* : 85%<sup>a</sup>, 65%<sup>b</sup>, 55%<sup>c</sup>, 32%<sup>d</sup>, 48%<sup>e</sup>, 40%<sup>f</sup>, 40%<sup>g</sup>, 35%<sup>h</sup>.

**Aspect :** Terre d'ombre

**P.F. :** > 250 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3321, 3192, 2194, 1657, 1626, 1578, 1449, 1401, 1356, 1267, 1075 cm<sup>-1</sup>.

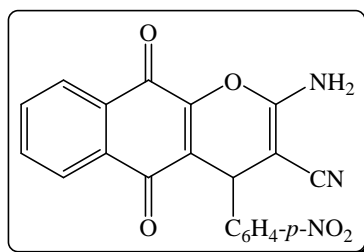
**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 5,02 (1H, s), 7,316-7,30 (2H, d,  $J = 6,40$  Hz), 7,399-7,384 (1H, t,  $J = 6,00$  Hz), 7,504-7,52 (1H, t,  $J = 6,40$  Hz), 7,572-7,59 (2H, t,  $J = 7,25$  Hz), 7,651-7,67 (1H, t,  $J = 7,25$  Hz), 8,15 (2H<sub>NH<sub>2</sub></sub>, s), 8,28 (1H, d,  $J = 7,75$  Hz), 8,32 (1H, d,  $J = 7,75$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 38,6; 62,7; 116,8; 121,7; 126,9; 127,6; 128,4 (2C); 129,5 (2C); 130,4; 132,8; 133,4; 133,9; 134,8; 144,2; 156,4; 158,9; 178,4; 182,1.

**2. 2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (4.17) :**

**Méthode A :** Obtenu à partir de 2-(4-nitrobenzylidène)malononitrile (0,382 g, 1,92 mmol) ;

**Méthode B :** Obtenu à partir de 4-nitrobenzaldéhyde (0,29 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire :** 373 g/mole

**Rendement :** *Méthode A* : 48<sup>a</sup>, 38<sup>b</sup>, 49<sup>c</sup>, 45<sup>d</sup> ; *Méthode B* : 89%

**Aspect :** Marron-gris

**P.F. :** 235 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3458, 3190, 2199, 1664, 1594, 1554, 1485, 1240, 1024 cm<sup>-1</sup>.

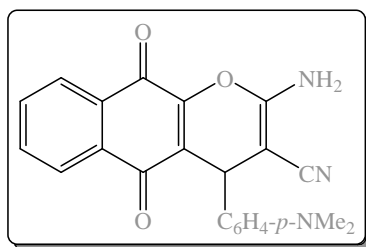
**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 4,90 (1H, s), 7,384-7,399 (1H, t,  $J = 6,25$  Hz), 7,652 - 7,668 (1H, t,  $J = 6,50$  Hz), 7,74-7,758 (2H, d,  $J = 7,20$  Hz), 7,88-7,898 (1H, d,  $J = 7,20$  Hz), 7,95 (2H<sub>NH<sub>2</sub></sub>, s), 8,14-8,159 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz), 8,379-8,398 (2H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 185,2; 181,5; 163,8; 154,65; 147,230; 134,4; 133,6; 133,9; 132,9; 131,1; 129,3 (2C); 126,2; 125,1; 124,7 (2C); 121,7; 116,2; 66,2; 39,1.

**3. 2-Amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (4.18) :**

**Méthode A :** Obtenu à partir de 2-(4-(diméthylamino)benzylidène)malononitrile (0,378 g, 1,92 mmol) ;

**Méthode B :** Obtenu à partir de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (0,29 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire** : 371 g/mole

**Rendement** : *Méthode A* : 62<sup>a</sup>, 52<sup>b</sup>, 57<sup>c</sup>, 36<sup>d</sup> ; *Méthode B* : 80%

**Aspect** : Marron claire-gris

**P.F.** : > 250 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3458, 3190, 2199, 1664, 1594, 1554, 1485, 1240, 1024 cm<sup>-1</sup>.

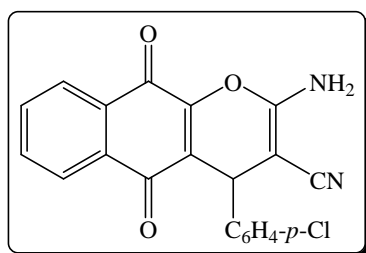
**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 2,83 (6H, s), 4,89 (1H, s), 6,832-6,851 (2H, d,  $J = 7,60$  Hz), 7,258-7,274 (2H, d,  $J = 6,40$  Hz), 7,584-7,599 (1H, t,  $J = 6,25$  Hz), 7,652 -7,668 (1H, t,  $J = 6,50$  Hz), 7,88-7,898 (1H, d,  $J = 7,20$  Hz), 7,98 (2H<sub>NH2</sub>, s), 8,148-8,159 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 37,2; 43,1 (2C); 66,2; 115,7 (2C); 116,0; 121,9; 126,4; 128,8 (2C); 129,3; 130,6; 133,4; 133,9; 134,1; 135,3; 150,2; 158,1; 162,2; 179,2; 182,9.

**4. 2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (4.19) :**

*Méthode A* : Obtenu à partir de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile (0,360 g, 1,92 mmol) ;

*Méthode B* : Obtenu à partir de 4-chlorobenzaldéhyde (0,27 g, 1,92 mmol) ;



**Masse molaire** : 362 g/mole

**Rendement** : *Méthode A* : 61<sup>a</sup>, 55<sup>b</sup>, 56<sup>c</sup>, 32<sup>d</sup> ; *Méthode B* : 92%

**Aspect** : Terre d'ombre

**P.F.** : > 250 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3425, 3124, 3046, 2206, 1635, 1574, 1485, 1405, 1271, 1090 cm<sup>-1</sup>.

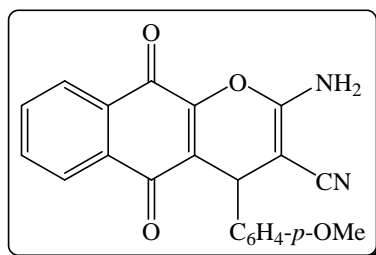
**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 4,99 (1H, s), 7,458-7,474 (2H, d,  $J = 6,40$  Hz), 7,465-7,503 (1H, t,  $J = 8,40$  Hz &  $J = 7,20$  Hz), 7,554 -7,593 (3H, m), 7,936-7,956 (1H, d,  $J = 8,20$  Hz), 8,12 (2H<sub>NH2</sub>, s), 8,340-8,3619 (1H, d,  $J = 8,40$  Hz).

RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm : 38,1; 67,4; 116,2; 121,8; 125,5 (2C); 126,4; 129,9; 131,8 (2C); 133,2; 133,5; 134,5; 134,9; 135,8; 142,1; 158,3; 160,2; 178,3; 182,5.

5. 2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitrile (4.20) :

**Méthode A** : Obtenu à partir de 2-(4-méthoxybenzylidène)malononitrile (0,353 g, 1,92 mmol) ;

**Méthode B** : Obtenu à partir de 4-méthoxybenzaldéhyde (0,26 g, 1,92 mmol) ;



Masse molaire : 358 g/mole

Rendement : **Méthode A** : 54<sup>a</sup>, 48<sup>b</sup>, 50<sup>c</sup>, 35<sup>d</sup> ; **Méthode B** : 90%

Aspect : Marron claire-gris

P.F. : > 250 °C

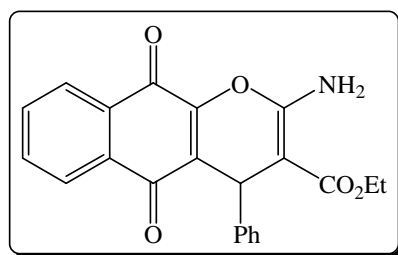
IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3422, 3134, 2214, 1635, 1596, 1510, 1475, 1253, 1164 cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm : 3,84 (3H, s), 4,87 (1H, s), 7,083-7,104 (2H, d,  $J = 8,40$  Hz), 7,439-7,476 (1H, t,  $J = 7,20$  Hz &  $J = 7,60$  Hz), 7,507 -7,544 (1H, t,  $J = 6,80$  Hz &  $J = 8,00$  Hz), 7,830-7,852 (2H, d,  $J = 8,80$  Hz), 7,912-7,933 (1H, d,  $J = 8,40$  Hz), 8,27 (2H<sub>NH2</sub>, s), 8,325-8,345 (1H, d,  $J = 8,00$  Hz).

RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm : 37,2; 55,2; 67,6; 115,2 (2C); 117,1; 121,2; 126,4; 128,8 (2C); 129,9; 133,2; 133,4; 133,9; 134,2; 136,1; 158,1; 160,2; 162,1; 178,2; 182,9.

6. 2-Amino-5,10-dioxo-4-phényl-5,10-dihydro-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carboxylate d'éthyle (4.21) :

**Méthode B** : Obtenu à partir de 4-benzaldéhyde (0,20 g, 1,92 mmol) ;



Masse molaire : 375 g/mole

**Rendement : Méthode B :** 60<sup>a</sup>.

**Aspect :** Marron-gris

**P.F. :** > 250 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3321, 3154, 1753, 1674, 1593, 1574, 1495, 1274, 1042 cm<sup>-1</sup>.

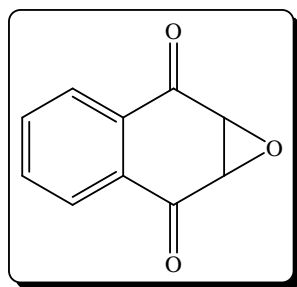
**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 1,09 (3H, t), 4,12 (2H, q), 6,18 (1H, s), 6,65 (2H<sub>NH2</sub>, s), 7,058-7,074 (2H, t,  $J = 8,40$  Hz), 7,30-7,69 (5H, m), 7,80-7,818 (1H, d,  $J = 7,20$  Hz), 8,03-8,049 (1H, d,  $J = 7,60$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD)**  $\delta$  ppm : 18,2; 36,4; 60,2; 84,1; 116,2; 124,8; 126,6; 127,9 (2C); 128,1; 131,4 (2C); 131,6; 133,5; 134,1; 134,8; 148,2; 159,1; 164,3; 171,9; 179,7; 184,9.

*viii. Préparation de dérivés de 3-aryl (alkyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinones :*

➤ *Procédure de la Préparation de 2,3-époxy-2,3-dihydro -1,4-naphtoquinone :*

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,30 g, 1,92 mmol) de 1,4-naphtoquinone et 10 mL d'eau-dioxane (5/5). Le mélange réactionnel est agité à 0-5°C, en plus un excès d'eau de javel (NaHClO) (8 mL) est ajouté par proportion. Après 2 heures d'agitation à une température ambiante, le résidu est refroidi par un bain de glace. Le solide beige formé est filtré sous pression réduite, lavé par un mélange éther de pétrole-éther diéthylique (70-30) et identifié en tant que 2,3-époxy-1,4-naphtoquinone (**4.22**).



**Masse molaire :** 174 g/mole

**Rendement :** 85 %

**Aspect :** Beige

**P.F. :** 133-134°C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2915, 1689, 1597, 1482, 1300, 1210 cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 4,03 (2H, s), 7,775 (2H, t,  $J = 7,50$  Hz &  $J = 7,50$  Hz), 8,02 (2H, d,  $J = 7,75$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm : 65,02 (2C); 131,21 (2C); 135,47 (2C); 137,23 (2C); 192,07 (2C).



➤ **Condensation d'un organométallique sur 2,3-époxy-1,4-naphtoquinone** : Les procédures de la préparation d'organomagnésien et d'organozincique dans le solvant THF anhydre (ou PEG300) ont été décrites avant (Paragraphe vii). Le produit identifié est le **2-hydroxy-1,4-naphtoquinone**.

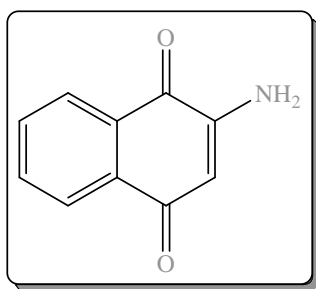
✚ **Organo-Palladium** : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : un courant d'azote, (0,334 g, 1,92 mmol) de 2,3-époxy-1,4-naphtoquinone, (5 % mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 mL de PEG300, (0,236 g 1,5 eq. g., 2,88 mmol) de AcONa et (1,2 eq. g. 2,30 mmol) de bromure d'allyle, de bromure de cyclohexyle ou de bromure de phényle. Le mélange réactionnel est agité à une température de 120 °C pendant 6 heures (ou irradié sous irradiation Micro-ondes 300W pendant 10-20 minutes) Après refroidissement, le résidu est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique et de la glace. Ensuite, extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées au Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et identifiées en tant que **2-hydroxy-1,4-naphtoquinone**.

ix. **Procédure Générale de la Préparation de 2-amino-1,4-naphtoquinone** : Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,30 g, 1,92 mmol) de 1,4-naphtoquinone, (0,25 g, 2,5 eq. g) d'azide de sodium, 10 mL d'acide acétique et 8 mL de solvant (Tableau 17) et. Le mélange réactionnel est agité à une température T et pendant 10-14 heures.

**Tableau 17** : Effet de paramètre sur la synthèse de **2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)**.

	a	b	c	d
Solvant	DMSO	DMF	H <sub>2</sub> O/AcOH (40/60)%	50 % PEG300 <sub>aq</sub>
Température	t.a.	t.a.	t.a.-60°C	t.a.-60°C
Temps	14 h	14 h	10 h	10 h

Ensuite, le solide rouge-marron formé est filtré sous pression réduite, lavé par un mélange éthanol-éther diéthylique (40-60) puis l'hexane et identifié en tant que **2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)**.



**Masse Molaire** : 173 g/mole

**Rendement** : 78 %<sup>a</sup>, 80 %<sup>b</sup>, 90 %<sup>c</sup>, 95 %<sup>d</sup>

**Aspect** : Rouge-marron

**PF** : 202 °C

**IR**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3370, 1685, 1612, 1558, 1362, 1270 cm<sup>-1</sup>.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 5,10 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,55-7,59 (td,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,64-7,68 (td,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,98-8,02 (t, 2H).

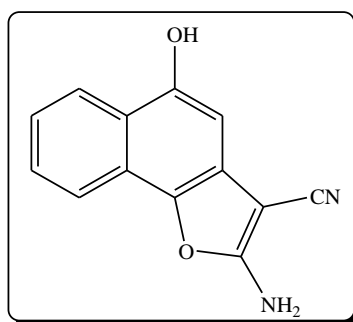
**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 105,2, 126,2, 126,3, 130,5, 132,3, 133,4, 134,6, 148,3, 181,9, 183,8.

*x. Procédure Générale de la Préparation de dérivés de 2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol* : Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,30 g, 1,92 mmol) de naphtoquinone, 08 mL d'éthanol, (1,92 mmol) de méthylènes acide (dérivés de nitriles) et (1,5 eq. g, 2,88 mmol) de triéthylamine ou d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité et chauffé au reflux d'éthanol pendant 2 heures (Acétate d'ammonium) et 4 heures (triéthylamine).

Après refroidissement, le mélange est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique diluée, le solide ainsi formé est filtré sous pression réduite puis lavé par l'éther diéthylique et identifié en tant que *2-aminonaphto[1,2-*b*]furan-5-ol* (4.25 à 4.27).

#### 1. 2-amino-5-hydroxynaptho[1,2-*b*]furan-3-carbonitrile (4.25) :

Obtenu à partir de malononitrile (0,13 g, 1,92 mmol) ;



**Masse Molaire** : 224 g/mole

**Rendement** : 88 % ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 98 % ( $\text{AcONH}_4$ )

**Aspect** : Mauve foncé

**PF** : 260-262 °C

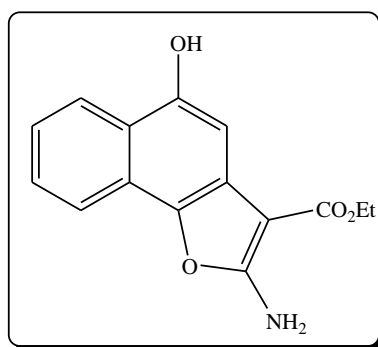
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3183, 2215, 1642, 1565, 1261  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 6,77 (1H, s), 7,308-7,349 (1H, t,  $J = 8,00 \text{ Hz}$  &  $J = 8,40 \text{ Hz}$ ), 7,520-7,560 (1H, t,  $J = 8,00 \text{ Hz}$  &  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ), 7,788-7,809 (1H, d,  $J = 8,40 \text{ Hz}$ ), 8,099-8,115 (1H, d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ), 8,136 (2 $\text{H}_{\text{NH}_2}$ , s), 10,134 (1 $\text{H}_{\text{OH}}$ , s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 62,0; 97,3; 115,5; 117,7; 120,1; 120,6; 122,4; 123,4; 124,2; 127,4; 134,8; 150,8; 165,7.

## 2. 2-amino-5-hydroxynaphtho[1,2-*b*]furan-3-carboxylate d'éthyle (4.26) :

Obtenu à partir de cyanoacétate d'éthyle (0,21 g, 1,92 mmol) ;



**Masse Molaire** : 271 g/mole

**Rendement** : 86 % ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 94 % ( $\text{AcONH}_4$ )

**Aspect** : Mauve foncé

**PF** : 240-242 °C

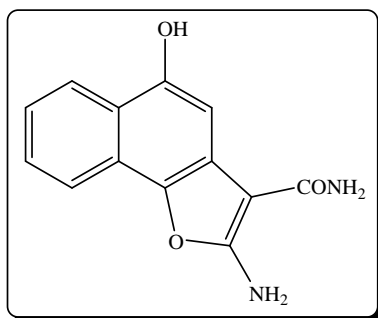
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3313, 1688, 1618, 1575, 1513, 1368, 1300, 1279  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 1,63-1,66 (3H, t), 4,53-4,58 (2H, q), 6,23 (1H, s), 7,42-7,46 (2H, m), 7,81-7,89 (2H, m), 8,199-8,215 (1H, d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 16,2; 58,8; 97,5; 106,1; 112,4; 118,2; 122,3; 124,5; 127,4; 131,9; 133,1; 146,5; 149,4; 160,1; 166,8.

3. 2-amino-5-hydroxynaphtho[1,2-*b*]furan-3-carboxamide (4.27) :

Obtenu à partir de cyano acétamide (0,16 g, 1,92 mmol) ;



**Masse Molaire** : 242 g/mole

**Rendement** : 50 % ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 90 % ( $\text{AcONH}_4$ )

**Aspect** : Mauve foncé

**PF** : > 250 °C

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3320, 3220, 1679, 1621, 1590, 1524, 1363, 1320, 1277  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 6,26 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,279-7,317 (1H, t,  $J = 7,20 \text{ Hz}$  &  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ), 7,49-7,527 (1H, t,  $J = 6,80 \text{ Hz}$  &  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ), 7,66 (2H, s), 7,809-7,829 (1H, d,  $J = 8,00 \text{ Hz}$ ), 8,12 (2H, s), 8,188-8,206 (1H, d,  $J = 7,20 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)**  $\delta$ (ppm) : 94,5; 112,1; 115,4; 119,3; 123,7; 124,3; 128,4; 132,5; 133,4; 147,3; 151,4; 162,1; 166,4.

## VI. Références Bibliographiques

1. S. Spyroudis "Hydroxyquinones : Synthesis and Reactivity" *Molecules* **2000**, 5, 1291-1330.
2. C. E. Dalglish "Naphthoquinones Antimalarials. Mannich Bases Derived from Lawsone" *J. Am. Chem.* **1949**, 71, 1697-1702.
3. M. T. Leffler & R. J. Hathaway "Naphthoquinone Antimalarials. XIII. 2-Hydroxy-3-substituted-aminomethyl Derivatives by the Mannich Reaction" *J. Am. Chem.* **1948**, 70, 3222-3223.
4. P. Brassard, P. L'Ecuyer "l'arylation des quinones par sels de diazonium IV. Sur la réaction de ces sels avec la 2,5-dihydroxy-*p*-benzoquinone et la synthèse de la 3-hydroxy-2,5-bisphenyl-*p*-benzoquinone" *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 1346.
5. E. S. Huyser, B. Amini "Free-radical alkylations of 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone" *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (2), 576-579.
6. a) L. F. Fieser, M. T. Marlin & Co-Workers "Naphthoquinone Antimalarials. IV-XI. Synthesis" *J. Am. Chem.* **1948**, 70, 3174-3215 ; b) F. J. Bullock "Antiprotozoal Quinones. I. synthesis of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones as Potential Coccidiostats" *J. Am. Chem.* **1968**, 11, 419-424.
7. a) K. Kobayashi, H. Shimizu, A. Sasaki, H. Suginome "New One-pot General Synthesis of 2,3-Dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones by Regioselective Photoaddition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones with Various Alkenes and Its Application to a Tow-Step Synthesis of Maturinone" *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3204-3206 ; b) K. Kobayashi, H. Shimizu, A. Sasaki, H. Suginome "Photoinduced molecular transformations. 140. New One-pot General Synthesis of naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones and their 2,3-dihydro derivatives by the regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones with various alkynes and alkenes : Applications of the photoaddition to a two-step synthesis of Maturinone" *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4614-4618.
8. G. Sartori, F. Bigi, G. Canali, R. Maggi, G. Casnati, X. Tao "Friedel-Crafts coordinated processes : Highly selective synthesis of hydroxynaphthoquinones" *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 840-843.
9. G. Brahmeshwari, V. R. Rao, T. V. P. Rao "Synthesis of 3-arylnaphth[2,3-*d*]-isoxazole-4, 9-diones from Lawsone" *Indian J. Chem.B* **1995**, 34 (2), 139-140.
10. H. Suginome, A. Konishi, H. Sakurai, H. Minakawa, T. Takeda, H. Senboku, T. Tokuda, M. Kobayashi "Photoinduced Molecular Transformations. 156. New Photoadditions of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone with Naphthols and Their Derivatives" *Tetrahedron* **1995**, 51, 1377-1386.
11. K. Kobayashi, T. Unedra, M. Kawakita, O. Morikawa, H. Konishi "One-Pot Synthesis of Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones by Sequential Coupling/Ring Closure Reactions" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (5), 837-840.
12. L. S. Boulos, M. H. N. Arsanious "Studies on Phosphonium Ylides XXI. Reaction of Wittig Reagents with Substituted 2-amino-1,4-naphthoquinones" *Tetrahedron* **1997**, 53, 3649-3658.
13. K. W. Stagliano, H. C. Malinakova "Regiospecific synthesis of unsymmetrical 2,3-diarylquinones via stepwise Pd(0)-catalyzed couplings of arylstannanes to doubly activated quinone equivalents" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6617-6620.

14. J. P. A. Harrity, W. J. Kerr, D. Middlemiss, J. S. Scott "Total synthesis of parvaquone and the serendipitous discovery of a novel chromium-mediated method for  $\alpha$ -lactone formation" *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 219-227.
15. J. S. Sun, A. H. Geiser, B. Frydman "A Preparative Synthesis of Lapachol and Related Naphthoquinones" *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8221-8224.
16. S. D. Bruner, H. S. Radeke, J. A. Tallarico, M. L. Snapper "Total synthesis of (-)-illimaquinone" *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1114-1115.
17. H. S. Radeke, C. A. Digits, S. D. Bruner, M. L. Snapper "New tools for studying vesicular-mediated protein trafficking: Synthesis and evaluation of illimaquinone analogs in a nonradioisotope-based antiseecretory assay" *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2823-2831.
18. D. R. Williams, M. P. Clark "Synthesis of Atovaquone" *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7629-7632.
19. K. Kobayashi, T. Taki, M. Kawakita, M. Uchida, O. Morikawa, H. Konishi "A simple synthesis of benzocarbazolequinones via o-nitroarylation of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones" *Heterocycles* **1999**, 51 (2), 349-354.
20. L. W. Bieber, P. J. R. Neto, R. M. Generino "Regioselective alkylation of substituted quinones by trialkylboranes" *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4473-4476.
21. M. Kidwai, K. R. Bhushan, P. Sapra, R. K. Saxena, R. Gupta "Alumina-Supported Synthesis of Antibacterial Quinolines using Microwaves" *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, 8, 69-72.
22. V. Nair, P. M. Treasa "Hetero Diels-Alder trapping of 3-methylene-1,2,4-[3H]naphthalenetrione: efficient protocol for the synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives" *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4549-4551.
23. P. M. T. V. Nair, D. Maliakal, N. P. Rath "CAN Mediated Oxidative addition of 2-hydroxynaphthoquinone to diene: A Facile synthesis of Naphthofurandiones" *Tetrahedron* **2001**, 57, 7705-7710.
24. Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, P.-Y. Lin "Oxidative free radical reactions between 2-amino-1,4-naphthoquinones and carbonyl compounds" *Tetrahedron* **2001**, 57, 5543-5549.
25. C. G. T. Oliveira, F. F. Miranda, V. F. Ferreira, C. C. Freitas, R. F. Rabello, J. M. Carballido, L. C. D. Corrêa "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 3-Hydrazino-Naphthoquinones as Analogs of Lapachol" *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12 (3), 339-345.
26. K. S. Nagabhushana, F. Ameer, I. R. Green "Condensation Products Between Caproaldehyde and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones" *Synthetic Commun.* **2001**, 31 (5), 719-724.
27. A. J. M. da Silva & Co-Workers "Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of New ( $\pm$ )-1,4-Naphthoquinones Structurally Related to Lapachol" *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, 10, 2731-2738.
28. T. Rosenau, K. Mereiter, C. Jäger, P. Schmid, P. Kosma "Sulfonium ylides derived from 2-hydroxy-benzoquinones: crystal and molecular structure and their one-step conversion into Mannich bases by amine N-oxides" *Tetrahedron* **2004**, 60, 5719-5723
29. A. L. Perez, G. Lamoureux, A. Herrera "Synthesis of Iodinated Naphthoquinones Using Morpholine-Iodine Complex" *Synthetic Commun.* **2004**, 34 (18), 3389-3397.

30. A. Y. Yakubovskaya, T. Y. Kochergina, V. A. Denisenko, D. V. Berdyshev, V. P. Glazunov, V. P. Anufriev "Synthesis and structure elucidation of oxidative coupling products of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones" *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 301, 301-305.
31. A. Baramée, A. Coppin, M. Mortuaire, Lydie Pelinski, S. Tomavo, J. Brocard "Synthesis and in vitro activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*" *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1294–1302.
32. J. M. Miguel del Corral, M. A. Castro, A. B. Oliveira, S. A. Gualberto, C. Cuevas, A. S. Feliciano "New cytotoxic furoquinones obtained from terpenyl-1,4-naphthoquinones and 1,4-anthracenediones" *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7231-7240.
33. M. Yamashita, M. Kaneko, A. Iida, H. Tokudab, K. Nishimurac "Stereoselective synthesis and cytotoxicity of a cancer chemopreventive naphthoquinone from *Tabebuia avellanadae*" *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6417-6420.
34. M. B. Teimouri, H. R. Khavasi "One-pot three-component regioselective synthesis of linear naphth[2,3-*b*]-furan-4,9-diones" *Tetrahedron* **2007**, 63, 10269-10275.
35. A. L. Perez, G. Lamoureux, A. Sánchez-Kopper "Efficient syntheses of streptocarpone and ( $\pm$ )- $\alpha$ -dunnione" *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3735-3738.
36. A. L. Perez, G. Lamoureux, B. Y. Zhen-Wu "Synthesis of 2-hydroxy-3-substituted naphthoquinones using the Heck reaction" *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3995-3998.
37. C. Salas, R. A. Tapia, K. Ciudad, V. Armstrong, M. Orellana, U. Kemmerling, J. Ferreira, J. D. Maya, A. Morello "Trypanosoma cruzi : Activities of lapachol and  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms" *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, 16, 668-674.
38. a) Z. N. Tisseh, S. C. Azimi, P. Mirzaei, A. Bazgir "The efficient synthesis of aryl-5H-dibenzo[*b,i*]xanthene-5,7,12,14(13*H*)-tetraone leuco-dyne derivatives" *Dyes & Pigments* **2008**, 79, 273-275 ; b) c. A. Bazgir, Z. N. Tisseh, P. Mirzaei "An efficient synthesis of spiro[dibenzo[*b,i*]xanthene-13,30-indoline]-pentaones and 5H-dibenzo[*b,i*]xanthene-tetraones" *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5165-5168.
39. Z. N. Tisseh & A. Bazgir "An efficient, clean synthesis of 3,30-(arylmethylene)bis(2-hydroxynaphthalene-1,4-dione) derivatives" *Dyes & Pigments* **2009**, 83, 258–261.
40. P. Wei, X. Zhang, S. Tu, S. Yan, H. Ying, P. Ouyang "New potential inhibitors of DNA topoisomerase. Part II : Design and synthesis of  $\alpha$ -lapachone derivatives under microwave irradiation" *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 828-830.
41. a) D. K. Barange, V. Kavala, B. R. Raju, C.W. Kuo, C. Tseng, Y.C. Tu, C.F. Yao "Facile and highly efficient method for the C-alkylation of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone to nitroalkenes under catalyst-free 'on water' conditions" *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5116–5119 ; b) D. K. Barange, V. Kavala, C.-W. Kuo, P.-M. Lei, C.-F. Yao "Synthesis of C3-nitroalkylated-4-hydroxycoumarin and hydroxyiminodihydrofuroquinolinone derivatives via the Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to *b*-nitrostyrenes" *Tetrahedron* **2011**, 67, 2870-2877.

42. E. M.-X. E. Glinis, H. Skouros, S. Spyroudis, M. Tsanakopoulou "Arylation of lawsone through BF<sub>3</sub>-mediated coupling of its phenyliodonium ylide with activated arenes and aromatic aldehydes" *Tetrahedron* **2010**, 66, 5786-5792.
43. I. T. Crosby, D. G. Bourke, E. D. Jones, P. J. de Bruyn, D. Rhodes, N. Vandegraaff, S. Cox, J. A. V. Coates, A. D. Robertson "Antiviral agents 2. Synthesis of trimeric naphthoquinone analogues of conocurvone and their antiviral evaluation against HIV" *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6442-6450.
44. M. G. Nùñez, P. Garcia, R. F. Moro, D. Diez "Asymmetric organocatalytic synthesis of six-membered oxygenated heterocycles" *Tetrahedron* **2010**, 66, 2089-2109.
45. a) L. Wu, J. Zhang, L. Fang, C. Yang, F. Yan "Silica chloride catalyzed synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[*a,i*]xanthene-8,13-diones" *Dyes & Pigments* **2010**, 86, 93-96; b) L. Wu, Y. Wu, F. Yan, L. Fang "HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>-catalyzed synthesis of 12-aryl-12Hbenzo[*i*][1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthene-6,11-diones and 10-aryl-6,7,8,10-tetrahydro-7,7-dimethyl-9H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthene-9-ones" *Monatsh Chem* **2010**, 141, 871-875.
46. L. Wu, S. Ma, F. Yan, C. Yang "Sulfamic-acid-catalyzed simple and efficient synthesis of 4-aryl-3-methyl-1-phenyl-1H-benzo[ $\gamma$ ]pyrazolo[3,4-*b*]quinoline-5,10-diones under solvent-free conditions" *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 565-568
47. C. Müller, A. Bauer, T. Bach "Chirogenic [3+2]-photocycloaddition reactions of 2-substituted naphthoquinones with cyclic alkenes" *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, 10, 1463-1468.
48. J. M. Khurana, K. Vij "Nickel nanoparticles catalyzed chemoselective knoevenagel condensation of Meldrum's acid and tandem enol lactonizations via cascade cyclization sequence" *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3666-3669.
49. K. B. P. Prasanna, S. Perumal, J. C. Menendez " A facile, three-component domino protocol for the microwave-assisted synthesis of functionalized naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones in water" *Green Chem.* **2011**, 13, 2123.
50. M. Dabiri, Z. N. Tisseh, M. Bahramnejad, A. Bazgir "Sonochemical multi-component synthesis of spirooxindoles" *Ultrasonics Sonochem.* **2011**, 18, 1153-1159.
51. J. C. B. J. M. Otero, C. O. Salas, P. Thomas, J. C. Estévez, R. J. Estévez " Studies on the Michael addition of naphthoquinones to sugar nitro olefins: first synthesis of polyhydroxylated hexahydro-11H-benzo[*a*]carbazole-5,6-diones and hexahydro-11H-benzo[*b*]carbazole-6,11-diones" *Tetrahedron* **2012**, 68, 1612-1621.
52. L. Vaysse "Synthèses de benzoquinones et de naphthoquinones à activité cutanée potentielle" *Thèse de doctorat, Stasbourg, Farnce*, **1990**, pp. 10-12.
53. a) L. F. Fieser, M. T. Leffler & Co-Workers "Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey" *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (10), 3151-3155 ; b) L. F. Fieser, A. P. Richardson "Naphthoquinone Antimalarials. II. Correlation and Activity against *P. Lophure* in Ducks" *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3156-3165.
54. a) A. Shaukat, H. Tanveer, N. Rakhshanda "Optimization of alkaline extraction of natural dye from Henna leaves and it's dyeing on cotton by exhaust method" *J. Cleaner Production* **2008**, 1-



- 6 ; b) I. Fahim, A. M. Hossein "A Contribution to the study of *Lawsonia inermis*" *Proc. Pharm. Soc. Egypt. Sci. Ed.* **1954**, 36, 101-107.
55. A. Morello, M. Pavani, J. A. Garbarino, M. C. Chamy, C. Frey, J. Mantilla, A. Guerrero, Y. Repetto, J. Ferreira "Effects and mode of action of 1,4-naphthoquinones isolated from *Calceolaria sessilis* on tumoral cells and *Trypanosoma parasites*" *Camp. BioChem. Physics.* **1995**, 112, 119-128.
56. a) P. J. O'Brien "Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity" *Chem. Biol. Interact.* **1991**, 80, 1-41 ; b) T. J. Monks, R. P. Hanzlik, G. M. Cohen, D. G. Graham "Quinone Chemistry and Toxicity" *Toxicol. Appl. Pharm.* **1992**, 112, 2-16.
57. a) A. A. Khan, M. Nasr, F. G. Araujo "Two 2-Hydroxy-3-Alkyl-1,4-Naphthoquinones with In Vitro and In Vivo Activities against *Toxoplasma gondii*" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 2284-2289 ; b) S. El Hage, M. Ane, J.-L. Stigliani, M. Marjorie, H. Vial, G. Baziard-Mouysset, M. Payard "Synthesis and antimalarial activity of new atovaquone derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4778-4782.
58. C. Asche, W. Frank, A. Albert, U. Kucklaender "Synthesis, antitumour activity and structure-activity relationships of 5*H*-benzo[*b*]carbazoles" *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13 (3), 819-837.
59. E. P. Sacau, A. Estévez-Braum, A. G. Ravelo, E. A. Ferro, H. Tokuda, T. Mukainaka, H. Nishino "Inhibitory effect of *Lapachol* Derivatives on Epstein-Barr virus activation" *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 483-488 ; b) E. N. da Silva Júnior & Co-Works "Synthesis and potent antitumor activity of new arylamino derivatives of nor- $\beta$ -*lapachone* and nor- $\alpha$ -*lapachone*" *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7035-7041.
60. M. T. Murray, J. E. Pizzorno *Encyclopedia of natural medicine* 2<sup>nd</sup> ed. PA4 Rock Li, CA : *Prima pub.* **1998**, 967-972.
61. K. Rao, T. J. Mc Bride, J. J. Oleson "Recherche sur le cancer" *Thérapies Alimentaires Clin. J.* **1993**, 43, 309-319.
62. E. V. M. dos Santos, J. W. de M. Carneiro, V. F. Ferreira "Quantitative structure-activity relationship in aziridinyl-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method" *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 87, 93.
63. M. S. Khan, Z. H. Khan "Ab initio and semiempirical study of structure and electronic spectra of hydroxy substituted naphthoquinones" *Spectrochimica Acta Part A* **2005**, 61 (4), 777-790.
64. C. Molinaro, J. Mowat, F. Gosselin, P. D. O'Shea, J.-F. Marcoux, R. Angelaud, I. W. Davies "A practical synthesis of  $\alpha$ -aryl methyl ketones via a transition-metal-free *Meerwein* arylation" *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (5), 1856-1858.
65. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp *Liebigs Ann. Chem. Ann. Chem.* **1961**, 1, 641.
66. P. Belov, V. L. Campanella, A. W. Smith, R. Priefer "Microwave-Assisted Methylation of Phenols with DMF-DMA" *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2776-2779.
67. J. S. Sun, A. H. Geiser, B. Frydman "A Preparative Synthesis of *Lapachol* and related Naphthoquinones" *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8221-8224.

68. K. S. Nagabhushana, F. Ameer, I. R. Green "Conedensation Products Betwee Caproaldehyde and 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone" *Synthetic Commun.* **2001**, 31 (5), 719-724.
69. S. C. Hooker "Condensation of Aldehydes with  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -naphthoquinones. Synthesis of *HydroLapachol*" *J. Org. Chem.* **1936**, 58, 1163-1167.
70. A. L. Perez, G. Lamoureux, A. Herrera "Synthesis of Iodinated Naphthoquinones Using Morpholine-Iodine Complex" *Synth. Commun.* **2004**, 34 (18), 3389-3397.
71. a) A. H. Bedair, H. A. Emam, N. A. El-Hady, K. A. R. Ahmed, A. M. El-Agrody "Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-*b*]pyran, pyrano[2,3-*d*]pyrimidine and pyrano[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[2,3-*c*]pyrimidine derivatives" *Il Farmaco* **2001**, 56, 965-973 ; b) R. Cella, H. A. Stefani "Ultrasound in heterocycles chemistry" *Tetrahedron* **2009**, 65, 2619-2641.
72. a) S. Yuan, Z. L., L. Xu "Knoevenagel condensation of aldehydes with active methylene compounds catalyzed by  $MgC_2O_4/SiO_2$  under microwave irradiation and solvent-free conditions" *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 393-402, b) L. A. Ying, R. Zheng, C. Ge, H. Jiang, C. Wu " A simple, efficient, and green protocol for Knoevenagel condensation in a cost-effective ionic liquid 2-hydroxyethylammonium formate without a catalyst" *Res. Chem. Intermed.* **2011**, 37, 579-585 ; c) J. Mondal, A. Modak, A. Bhaumik "Highly efficient mesoporous base catalyzed Knoevenagel condensation of different aromatic aldehydes with malononitrile and subsequent noncatalytic Diels-Alder reactions" *J. Molecular Cata. A : Chem.* **2011**, 335, 236-241 ; d) M. L. Deb, P. J. Bhuyan " Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature" *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6453-6456 ; e) Y. Liu, J. Liang, X. H. Liu, J. C. Fan, Z. C. Shang " Polyethylene glycol (PEG) as a benign solvent for Knoevenagel condensation" *Chinese Chem. Lett.* **2008**, 19, 1043-1046.
73. G. kaupp, M. R. Naimi-Jamal, J. Schmeyers "Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield" *Tetrahedron* **2003**, 59, 3753-3760.
74. a) D. Kumar, V. B. Reddy, S. Sharad, U. Dube, S. Kapur "A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4*H*-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes" *Europ. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3805-3809 ; b) S. R. Kolla, Y. R. Lee "Ca(OH)<sub>2</sub>-mediated efficient synthesis of 2-amino-5-hydroxy-4*H*-chromene derivatives with various substituents" *Tetrahedron* **2011**, 67, 8271-8275.
75. a) E. V. Stoyanov, I. C. Ivanov, D. Heber "General method for the preparation of substituted 2-Amino-4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-ones and 2-Amino-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-5-ones" *Molecules* **2000**, 5, 19-32 ; b) H. M. Aly, M. M. Kamal "Efficient one-pot preparation of novel fused chromeno[2,3-*d*]pyrimidine and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives" *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, xx, 1-6 ; c) N. M. Sabry, H. M. Mohamed, E. Shawky, A. E. H. Khattab, S. S. Motlaq, A. M. El-Agrody "Synthesis of 4*H*-chromene, coumarin, 12*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and some of their antimicrobial and cytotoxicity activities" *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 765-772 ; d) S. Makarem, A. A. Mohammadi, A. R. Fakhri "A multi-

- component electro-organic synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes" *Tetrahedron* **2008**, 49, 7194-7196.
- 76.** a) J. Marco-Contelles, R. Leon, C. de los Rios, A. G. Garacia, M. G. Lopez, M. Villarroya "New multipotent tetracyclic tacrines with neuroprotective activity" *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8176-8185 ; b) M. Jereb, D. Vrazic, M. Zupan "Iodine-catalyzed transformation of molecules containing oxygen functional" *Tetrahedron* **2011**, 67, 1355-1387.
- 77.** a) I. V. Magedov, A. Kornienko & Co-Workers "Ani-proliferative and apoptosis inducing properties of pyrano[3,2-*c*]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3872-3876 ; b) T. S. Jin, J. C. Xiao, S. J. Wang, T. S. Li "Ultrasound-assisted synthesis of 2-amino-2-chromenes with cetyltrimethylammonium bromide in aqueous media" *Ultrasonics SonoChem.* **2004**, 11, 393-397 ; c) M. Jereb, D. Vrazic, M. Zupan "Iodine-catalyzed transformation of molecules containing oxygen functional groups" *Tetrahedron* **2011**, 67, 1355-1387.
- 78.** X. S. Wang, M. M. Zhang, H. Jiang, C. S. Yao, S. J. Tu "3-Component green synth N-arylquinoline deriv in ionic liquid BmimBF<sub>4</sub> [arylaldehyde, 3-arylamino-5,5-dimethylcyclohex-2-enone, active methylene]" *Tetrahedron* **2007**, 63, 4439-4449.
- 79.** a) S. Abdolmohammadi, S. Balalaie "Novel and efficient catalysts for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene derivatives in aqueous media" *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3299-3303.
- 80.** a) A. T. Khan, M. Lal, S. Ali, M. M. Khan "One-pot three-component reaction for the synthesis of pyran annulated heterocyclic compounds using DMAP as a catalyst" *Tetrahedron* **2011**, 52, 5327-5332 ; b) B. Loubinoux, M. Heitz, G. Coudert, G. Guillaumet "Hydrogenolysis of lignins : nickel boride catalyst" *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4991-4994.
- 81.** a) J. Zhang, C.-W. T. Chang "One-Pot Synthesis of 1- and 2-Substituted Naphtho[2,3-*d*]triazole-4,9-diones" *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4414-4417 ; b) J. Zhang, N. Redma, A. P. Litke, J. Zhan, K. Y. Chan, C.W. T. Chang "Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs" *Bioorg. Med. Chem.* **2010**.
- 82.** M. Borthakur, S. gogoi, J. Gogoi, R. C. Boruah "Lewis acid catalyzed rapid synthesis of 5-hydroxy-benzo[*g*]indole scaffolds by a modified Nenitzescu reaction" *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5160-5163.
- 83.** a) E. Leyva, L. I. Lopez, S. E. LOredo-Carrillo, M. Rodriguez-Kessler, A. Montes-Rojas "Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones" *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 94-101 ; b) W. S. Phutdhawong, W. Ruensamran, W. Phutdhawong, T. Taechowisan "Synthesis of 1,6,7,8-tetrahydro-naphtho[2,3-*d*]azepino[4,5-*b*]indole-9,14-diones and their inhibitory effects on pro-inflammatory cytokines" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5753-5796.
- 84.** A. Svennebring, N. Garg, P. Nilsson, A. Hallberg, M. Larherd "A One-Pot Isomerization-Arylation of 2,3-Epoxy-cyclohexanone under Controlled Microwave Heating" *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (12), 4720-4725.

85. B. Husu, S. Kafka, Z. Kadunc, M. Tisler "Amination of naphthoquinones with azidotrimethylsilane" *Monatshefte für Chemie* **1988**, 119, 215-222.
86. K. A. Parker & M. E. Sworin "Assignment of regiochemistry to substituted Naphthoquinones by chemical and spectroscopic methods. Amino-, Hydroxy- & Bromojuglone derivatives" *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3218-3223.
87. a) C.-K. Ryu, A. L. Song, J. Y. Lee, J. A. Hong, J. H. Yoon, A. Kim "Synthesis and antifungal activity of benzofuran-5-ols" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6777-6780 ; b) C.-K. Ryu, Y. H. Kim, J.-H. Nho, J. A. Hong, J. H. Yoon, A. Kim "Synthesis and antifungal activity of furo[2,3-f]quinolin-5-ols" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 952-955.

# *CHAPITRE V*

*Evaluation de l'activité biologique (Antibac-  
tériens et Antifongiques)*

## **I. Introduction**

Les maladies infectieuses causées par les bactéries, champignons, virus et parasites demeurent à ce jour une menace majeure pour la santé publique.<sup>1</sup>

Les substances antibiotiques sont des molécules issues du métabolisme secondaire qui ont été particulièrement étudiées du fait de leur importance en thérapie humaine.<sup>2</sup> Depuis leurs découvertes par Fleming en 1928,<sup>3</sup> les antibiotiques sont devenus indispensables au système courant de la santé, aidant et complétant le fonctionnement du système immunitaire contre les microbes pathogènes. Depuis, l'humanité a connu un succès historique dans le contrôle de la morbidité due aux maladies infectieuses à travers l'antibiothérapie.

Les antibiotiques sont des substances d'origine biologique ou synthétique capable d'inhiber la multiplication des bactéries. Ce sont des médicaments d'usage courant qui constituent un arsenal thérapeutique important pour traiter les infections bactériennes. Leur évaluation expérimentale se fait par le biais de méthodes d'études qui sont schématiquement de trois sortes, *in vitro*, *in vivo* et clinique.

Par ailleurs, suite à l'utilisation abusive des agents chimio-thérapeutiques, les microorganismes à travers leur potentiel à muter, ont généré des mécanismes de résistance aux classes connues d'antimicrobiens.<sup>4</sup> Ce qui est devenu un grave problème au cours des dernières années<sup>4</sup> et présente un défi clinique continu. Ainsi, un besoin pressant pour de nouvelles classes efficaces d'antimicrobiens avec de nouveaux modes d'action demeure et toutes les stratégies possibles devraient être explorées.

---

<sup>1</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290-302.

<sup>2</sup> *Thèse de doctorat, l'université Lyoni–Claude Benard* **2006**.

<sup>3</sup> *Fungal Genetics & Biology* **2005**, 42, 464-470

<sup>4</sup> a) *Review* **2005**, 5, 568-580 ; b) *Phytomedicine* **2007**, 14, 733–738.

Cependant, les stratégies pour lutter contre ce défi incluent donc la conception des versions améliorées de classes d'antimicrobiennes déjà connues ou la conception de nouvelles classes de molécules, en se basant sur le potentiel démesuré des produits naturels.

Au cours de notre travail, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité antibactérienne et antifongique de :

- ✚ La *Lawsonia* commerciale.
- ✚ Produits de synthèses.

## **II. Recherche de l'activité antimicrobienne**

### **II. 2. Introduction**

#### **f. Souches utilisées**

Des tests de l'évaluation de l'activité antibactérienne ont été réalisés en laboratoire Antibiotique, Antifongique : physico-chimie, synthèse et activité biologique par Monsieur M. N. RAHMOUN dans le cadre de préparation de son mémoire de magister.<sup>5</sup>

Dans un criblage primaire, les souches de références sensibles aux médicaments sont de préférence employées et devraient représenter les souches pathogènes communes des différentes classes.<sup>1</sup>

Sur cette base, le choix des souches pour la réalisation des tests antimicrobiens de la *Lawsonia* et les produits de synthèse a été fait de façon à avoir au moins un représentant de chaque classe des souches sensibles. De ce fait, quatre bactéries pathogènes sensibles ont été choisies au cours de cette étude, ceux sont donc :

- ✚ Deux souches à gram négative : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Escherichia coli* ATCC 25922.
- ✚ Deux souches à gram positive : *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Ces mêmes souches sensibles ont servi comme modèle de référence dans plusieurs études préliminaires d'évaluation de l'activité antibactérienne de nombreux produits de synthèse.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290-302.

<sup>5</sup> *Mémoire de Magister, Tlemcen, 2008.*

<sup>6</sup> a) *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74, 173-179 ; b) *Microbiological Research* **2009**, 164, 545-552 ; c) *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 749-753.

**g. Activité antibactérienne**

Les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne sont inspirées de celles décrites par CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).<sup>7</sup>

Le criblage de la *Lawsonia* et des produits de synthèse a été réalisé par deux techniques :

✚ Technique de diffusion des disques sur milieu solide.

✚ Technique des dilutions.

Dans un premier temps, les tests ont été réalisés sur toutes les souches.

Les produits qui semblaient être actifs, résultat révélé par l'apparition de zones d'inhibitions, ont fait l'objet d'une évaluation de leur activité par la méthode des dilutions pour l'étude de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Cette dernière a été déterminée par la technique des dilutions sur milieu liquide pour les dérivés de synthèse et la *Lawsonia*.

**h. Techniques d'évaluation de l'activité antimicrobienne**

**i. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide<sup>1</sup>**

C'est la plus simple, elle consiste àensemencer sur une surface d'une gélose par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques en papier buvard comprenant le produit à une certaine concentration, c'est une méthode basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration

Après une incubation à 37 °C pendant 24 heures, le résultat se traduit par l'apparition de zones d'inhibition de la croissance, à proximité de chaque disque.

Les résultats représentent la moyenne de 3 mesures du diamètre des zones d'inhibition. La zone d'inhibition est mesurée par son diamètre en mm.

**ii. Méthode des dilutions**

Contrairement à la méthode de diffusion, la méthode de dilution permet de tester les produits directement mélangés avec le milieu de culture.

C'est une méthode quantitative qui nous a permis d'évaluer, dans le cas où il y a présence d'une activité (décelée par la méthode précédente), le seuil minimum de cette activité appelée couramment la concentration minimale inhibitrice (CMI).

---

<sup>7</sup> *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Ninth Edition (M2-A9) 2006, 26 (1).*



**Méthode des dilutions sur milieu liquide**

C'est une méthode qui consiste à préparer une série de dilutions allant de 512 mg/mL à 8 mg/mL, dans une microplaque stérile. A la même dilution il sera ajouté le même volume d'inoculum contenant  $10^6$  UFC de produits à tester, puis couverte et incubée à 37 °C pendant 24 heures.

**i. Effet de la concentration du DMSO**

Les tests de l'évaluation de l'activité antimicrobienne (antibactérienne et antifongique) ont été réalisés de telle façon à ce que les produits de synthèses et la *Lawsonie* (principal colorant du *L. Inermis*) soient solubilisés dans le DMSO.

En plus de son utilisation fréquente en biologie, le DMSO nous a assuré une bonne solubilité des produits de synthèse et de la *Lawsonie*.

Cependant, Tiwari et ses coll. (2005<sup>8</sup>) et Cos et ses coll. (2006<sup>1</sup>) ont rapporté que l'usage du DMSO était potentiellement toxique vis-à-vis des micro-organismes ; ce qui nous a amené à vérifier et à évaluer le seuil de cette toxicité.

Les tests témoins du DMSO pur sur différentes souches bactériennes ont donné les résultats suivants (tableau 1).

**Tableau 1 :** Effet du DMSO sur la croissance des micro-organismes utilisés sur milieu liquide

Souches	Dilutions DMSO	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,12 %	1,56 %
<i>P. aeruginosa</i>		-	-	-	-	+	+
<i>E. coli</i>		-	-	-	-	+	+
<i>S. aureus</i>		-	-	-	-	+	+
<i>E. faecalis</i>		-	-	-	-	+	+

(+) : visualisation de croissance ; (-) : non visualisation de croissance

D'après ces résultats, on peut dire que l'usage du DMSO pur dans le milieu de culture s'est avéré toxique vis-à-vis des quatre souches de bactéries et de la levure. Toutefois, le seuil minimum de cette toxicité est en dessous de la concentration de 6,25 %.

<sup>1</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290-302.

<sup>6</sup> a) *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74, 173-179 ; b) *Microbiological Research* **2009**, 164, 545-552 ; c) *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 749-753.

<sup>8</sup> *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, 7, 185-188.

Ce résultat est justifié par d'autres chercheurs, en 2007<sup>9</sup> et 2008<sup>10</sup> Poyraz et ses coll., Sarker et ses coll. et Nath et ses coll.. Ces derniers ont trouvé que la concentration de 10 % jusqu'à 25 % du DMSO n'était pas toxique ; par contre en Cos et ses coll. (2006<sup>1</sup>) ont mis en évidence que la dose de 1 % est le seuil minimum de la toxicité.

A partir des résultats obtenus, nous pouvons conclure que l'usage de DMSO aux concentrations 2 % n'est pas toxique vis-à-vis des bactéries.

Donc, notre travail a été réalisé en tenant compte de la concentration de 2 % du DMSO, concentration considérée inactive sur nos souches.

#### ***j. Concentration de l'étude***

Avant de commencer l'évaluation de l'activité antibactérienne, une étude comparative a été réalisée entre les CMI obtenues à partir de la préparation d'une solution mère de la *Lawsonie* à une concentration de 40,096 mg/mL de DMSO et une autre préparation de la *Lawsonie* préparée à la concentration de 4,096 mg/mL de DMSO (cette dernière a été préparée le même jour du test).

Les résultats montrent (tableau 2) qu'aucune différence remarquable n'a été relevée entre les CMI obtenues avec les deux préparations de la *Lawsonie* (40,96 mg/mL et 4,096 mg/mL).

**Tableau 2 :** Etude comparative des CMI (mg/mL) de la *Lawsonie* avec deux méthodes de préparations différentes

	<b>Souches</b>	<b>40,96 mg/mL</b>	<b>4,096 mg/mL</b>
<b>Milieu Liquide</b>	<i>P. aeruginosa</i>	2,48	2,48
	<i>E. coli</i>	1,024	0,512
	<i>S. aureus</i>	0,512	0,512
	<i>E. faecalis</i>	2,048	2,048

Donc, suite à ce résultat, nous nous sommes alors obstinés à réduire la pesée de nos dérivés de synthèses en prenant comme concentration de référence la préparation de 4,096 mg/mL obtenues en milieu liquide. La même remarque a été observée au cours de cette préparation entre les deux méthodes (CMI sur milieu liquide et sur milieu solide). Sur cette base,

---

<sup>9</sup> *Methods* 2007, 42, 321–324.

<sup>10</sup> a) *Spectrochimica Acta Part A* 2008, 70, 766–774 ; b) *Polyhedro* 2008, 27, 2091–2096

les deux méthodes peuvent être considérées dans nos tests comme étant révélatrices de résultats identiques.

## **II. 2. Evaluation de l'activité antibactérienne de la Lawsone**

La Lawsone est le principal colorant de la plante *L. Inermis*, certains auteurs lui attribuent principalement l'activité antimicrobienne de la plante<sup>11</sup>.

Au cours de notre étude, la Lawsone a été aussi le point de départ de la synthèse de ses dérivés de Lawsone.

### **d. Charge du disque**

L'activité antimicrobienne de la Lawsone et de dérivés de synthèses peut être détectée en observant la réponse de croissance de divers micro-organismes aux échantillons qui sont mis en contact avec eux. Le choix de la charge du produit à tester est une étape essentielle pour la réalisation des criblages antimicrobiens, qu'il s'agisse de la méthode de diffusion des disques sur milieu solide ou de la méthode des dilutions.<sup>1</sup>

Partant de l'objectif tracé pour cette étude, qui est l'évaluation de l'activité antimicrobienne de produits de synthèses par rapport à celle de la Lawsone, il nous a semblé nécessaire d'effectuer une étude de la concentration minimale inhibitrice de la molécule de référence, la Lawsone. Après, en fonction des résultats obtenus nous pourrions déduire la charge à partir de laquelle tous les tests seront réalisés.

Suite aux résultats représentés dans le tableau 2, nous distinguons que la souche *P. aeruginosa* a montré une résistance plus forte avec une CMI de 2,048 mg/mL par rapport aux autres souches.

Ce résultat nous a poussé à réaliser nos tests d'évaluation de l'activité de produits de synthèses par la méthode de diffusion des disques sur milieu solide à la dose de référence de 2,048 mg/disque. Ce résultat est en accord avec certains travaux récents qui ont utilisé les doses suivantes : 2,5 mg/disque<sup>12</sup>, 2 mg/disque<sup>13</sup>, 1,6 mg/disque<sup>14</sup> et 1,024 mg/disque<sup>15</sup>.

---

<sup>1</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290-302.

<sup>11</sup> a) *Tubercle* **1990**, 71, 293-295 ; b) *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, 12, 564-582; c) *J. Cleaner Prod.* **2008**, 1-6.

<sup>12</sup> *Inter. J. Antimicrobial Agents* **2006**, 27, 513-517.

<sup>13</sup> *Polyhedro* **2008**, 27, 2091-2096.

<sup>14</sup> *Inorg. Chimica Acta* **2008**, 361, 2667-2676.

<sup>15</sup> *Microbiological Research* **2009**, 164, 545-552.

*e. Méthode de diffusions des disques*

Comme nous l'avons vu dans ce volet, cette méthode est basée sur la diffusion des produits à tester selon un gradient de concentration.

Les résultats du test préliminaire de l'activité antimicrobienne de la *Lawsonie* d'antibiogramme ont été regroupés dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Diamètres des zones d'inhibitions (mm) de la *Lawsonie*

Substrats	Souches	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Lawsonie</i>	(2.048 mg/disque)	06,0±00,0	<b>20,5±00,7</b>	<b>16,8±00,6</b>	<b>13,5±00,8</b>
	<b>Ciprofloxacine</b> (0.005 mg/disque)	<b>31,5±00,70</b>	<b>33,6±03,7</b>	<b>28,8±00,3</b>	<b>30,0±00,0</b>
	<b>Gentamycine</b> (0.015 mg/disque)	<b>20,5±03,6</b>	<b>24,0±00,0</b>	<b>25,5±00,2</b>	<b>28,0±02,1</b>

Les résultats obtenus montrent que la *Lawsonie* présente une activité antimicrobienne vis-à-vis des trois souches de bactéries. En effet, une *activité moyenne* a été observée sur des souches *E. coli* et *S. aureus* et une *faible activité* a été marquée vis-à-vis de la souche *E. faecalis*. Cependant, la souche *P. aeruginosa* s'est montrée très résistante.

Toutefois et pour bien expliquer ce résultat, en 2007, Munday et ses coll. ont pu relever une certaine toxicité des dérivés de naphthoquinones (HNQ), particulièrement la *Lawsonie* et ses dérivés due à la présence de deux espèces d'oxygène.<sup>16</sup> Ces deux espèces d'oxygènes sont responsables de la production des radicaux libres qui rentre dans le cycle redox en présence de l'oxygène de l'air. Ceci peut provoquer la déstabilisation des lysosomes, la libération de la cathepsine D et la diminution du potentiel membranaire mitochondrial.<sup>17</sup> D'autre part, elles sont à l'origine dans certaines situations d'une anémie hémolytique oxydative, des nécroses tubulaires rénales chez les rats<sup>18</sup> et également observées chez des enfants ayant utilisé la HNQ.<sup>19</sup>

De ce fait, l'activité antibactérienne de la *Lawsonie* revient probablement du fait que le noyau naphthoquinone se compose de deux fonctions cétoniques, une vraie source de radicaux libres stables.

<sup>16</sup> a) *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269 ; b) *Mutat. Res.* **2008**, 650, 140-149.

<sup>17</sup> a) *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 565-574 ; b) *Chem. Res. Toxicol* **2000**, 13, 135-160.

<sup>18</sup> *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.

<sup>19</sup> *Turk. J. Pediatr* **2001**, 43, 65-66.

En plus, ce sont des composés capables de se complexer irréversiblement avec les acides aminés nucléophiles des protéines. Cette complexification mène souvent à l'inactivation des protéines et à la perte de leurs activités. Les cibles probables dans les cellules microbiennes sont les adhésines de surface, les polypeptides des parois cellulaires et l'inactivation des enzymes.<sup>20</sup>

L'antibiogramme a été réalisé avec la *Ciprofloxacine* ( $5 \cdot 10^{-3}$  mg/disque) et la *Gentamycine* ( $15 \cdot 10^{-3}$  mg/disque) pour le contrôle des souches tout en suivant les recommandations du CLSI, **2011**<sup>7</sup> ; les résultats obtenus concordent bien avec les limites acceptables des diamètres d'inhibition.<sup>21,7</sup>

L'antibiogramme nous a permis :

- ✚ De vérifier la conformité de nos souches de référence.
- ✚ La validité de nos manipulations et des techniques utilisées.

Le choix de ces deux antibiotiques était basé sur leur disponibilité dans le commerce ainsi que sur leur utilisation comme référence dans plusieurs travaux récents.<sup>22,10.a</sup>

#### **f. Etude de la Concentration minimale inhibitrice de la *Lawsonia***

L'étude de la CMI de la *Lawsonia* vis-à-vis des quatre souches testées par la méthode des disques, a été réalisée par deux techniques : la technique de CMI sur milieu liquide.

Les résultats obtenus (tableau 4) ne sont pas en accord avec ceux de la méthode de diffusion des disques. La souche *S. aureus* s'est montrée la plus sensible, alors que la souche *E. faecalis* a rejoint *P. aeruginosa* dans sa résistance.

**Tableau 4 :** CMI de la *Lawsonia* (mg/mL)

Substrats	Souches	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Lawsonia</i>		2,048	<b>1,024-0.512</b>	<b>0,512</b>	2,048
<b>Ciprofloxacine</b>		<b>0,5 <math>10^{-3}</math></b>	<b>0,008 <math>10^{-3}</math></b>	<b>0,25 <math>10^{-3}</math></b>	<b>0,5 <math>10^{-3}</math></b>
<b>Gentamycine</b>		<b>2 <math>10^{-3}</math></b>	<b>0,5 <math>10^{-3}</math></b>	<b>0,25 <math>10^{-3}</math></b>	<b>8 <math>10^{-3}</math></b>

<sup>7</sup> Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Recommandation **2008**.

<sup>20</sup> *J. Chem. Ecologie* **1996**, 22, 1887-1899.

<sup>21</sup> National Clinical Committee Laboratory Standards (NCCLS) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; *Approved Standard-Eight Edition*, **2003**, 23 M2-A8.

<sup>22</sup> *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4581- 4585.

Par comparaison, des résultats obtenus avec la *Lawsonie* et ceux obtenus avec les deux antibiotiques de références utilisés : la *Ciprofloxacine* et la *Gentamycine*, nous distinguons que les CMI sont très écartées. Ce qui nous amène à conclure que la *Lawsonie* a un potentiel d'activité qui est très faible par rapport aux deux antibiotiques utilisés.

### **II. 5. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de synthèses**

Les dérivés de 1,2 et 1,4-naphtoquinones sont des substances largement distribuées dans la nature et présentent différentes activités biologiques.<sup>23</sup> Certaines plantes contenant ces dérivés ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pour la thérapie de maladies diverses, telles que les maladies infectieuses causées par les bactéries et les champignons.<sup>24</sup> Toutefois, certains auteurs rapportent qu'une toxicité des dérivés de 1,2 et 1,4-naphtoquinones attribuée à l'espèce "oxygène actif" est produite à travers le cycle redox.<sup>25</sup>

Dans cette partie, nous avons tenté de tester les produits de synthèse résultant d'une réaction de condensation de l'espèce active de la plante *L. Inermis* par un greffage d'un méthylène acide. Cette opération a pour objectif d'augmenter l'activité de la *Lawsonie* et de diminuer sa toxicité.

Tous les produits synthétisés ont fait l'objet d'un criblage de l'évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de deux bactéries à gram (-) et deux à gram (+). Les résultats ont été comparés avec ceux de la molécule de référence : la *Lawsonie*.

#### **a. Méthode de diffusions des disques**

En se basant sur les résultats obtenus avec la *Lawsonie*, nous avons testé nos produits de synthèse (regroupé dans le tableau 5) à la concentration de 2,048 mg/disque.

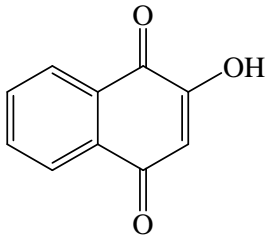
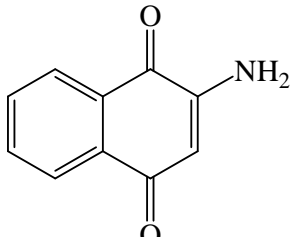
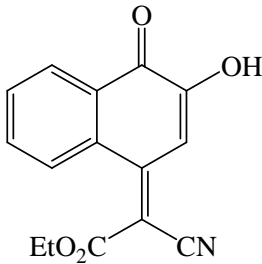
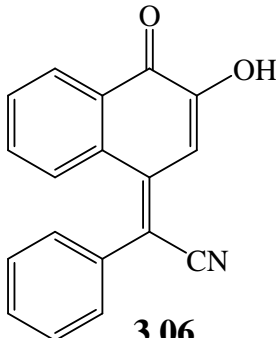
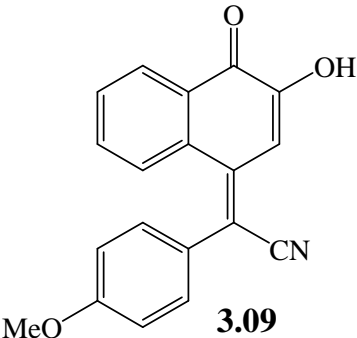
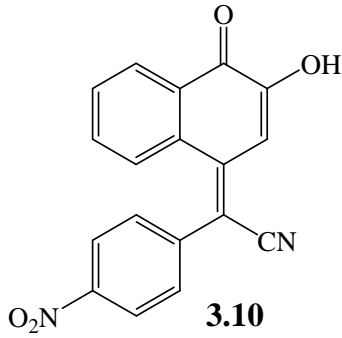
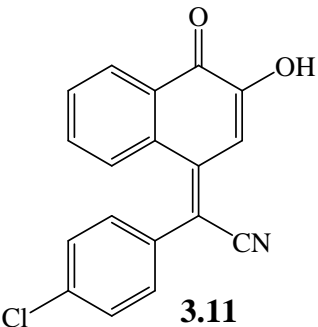
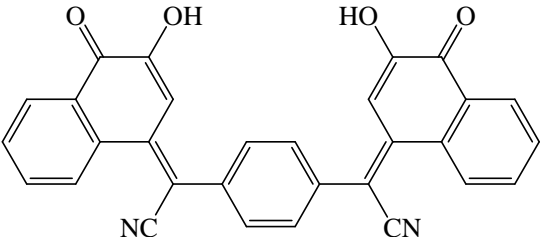
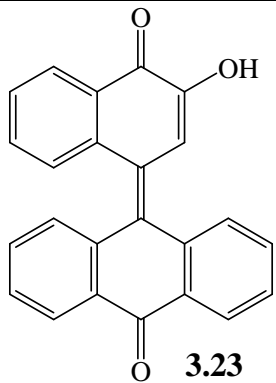
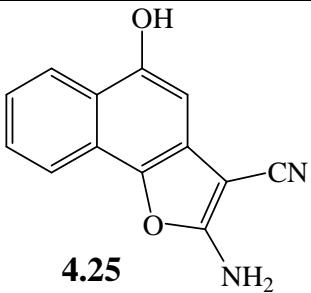
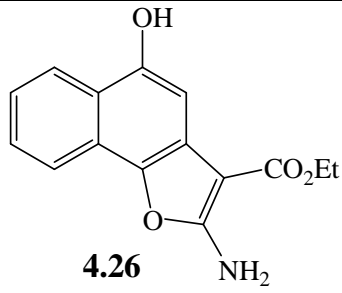
---

<sup>23</sup> *Pharmaceutical Chem. J.* **2009**, 43 (11), 610-612.

<sup>24</sup> *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269.

<sup>25</sup> *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.

**Tableau 5 :** Les produits testés

 <p><b>Lawsone</b></p>	 <p><b>4.24</b></p>	 <p><b>3.02</b></p>
 <p><b>3.06</b></p>	 <p><b>3.09</b></p>	 <p><b>3.10</b></p>
 <p><b>3.11</b></p>	 <p><b>bis-p</b></p>	
 <p><b>3.23</b></p>	 <p><b>4.25</b></p>	 <p><b>4.26</b></p>

Les résultats du test préliminaire par la méthode de diffusion des disques ont été présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Diamètres des zones d'inhibitions (mm) des dérivés de synthèse de la *Lawsonie*

Substrats	Souches	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Lawsonie</i> (2.048 mg/disque)		06,0 ±00,0	<b>20,5±00,7</b>	<b>16,8±00,6</b>	<b>13,5±00,8</b>
<i>2-amino-1,4-naphtoquinone</i> (4.24)		06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>25,0±00,0</b>	<b>08,0±00,0</b>
	<b>4.25</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>11,8±00,0</b>	<b>08,0±00,0</b>
	<b>4.26</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>12,0±00,0</b>	06,0 ±00,0
	<b>3.12</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0
	<b>3.02</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>22,0±01,0</b>	<b>14,1±00,6</b>
	<b>3.06</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0
	<b>3.09</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0
	<b>3.10</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>17,0±02,8</b>	<b>14,5±00,7</b>
	<b>3.11</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	<b>16,0±02,8</b>	06,0±00,0
	<b>3.23</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0
	<b>bis-p</b>	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0	06,0 ±00,0
<b>Ciprofloxacine</b> (5 10 <sup>-3</sup> mg/disque)		<b>31,5±00,7</b>	<b>33,6±03,7</b>	<b>28,8±00,3</b>	<b>30,0±00,0</b>
<b>Gentamycine</b> (15 10 <sup>-3</sup> mg /disque)		<b>20,5±03,6</b>	<b>24,0±00,0</b>	<b>25,5±00,2</b>	<b>28,0±02,1</b>

Les résultats obtenus des tests préliminaires montrent que la meilleure zone d'inhibition est attribuée au produit de synthèse *2-amino-1,4-naphtoquinone* (4.24), (3.02) suivie des produits (3.10), (3.11), (4.25) et (4.26). Par contre, les autres produits : (3.12), (3.06), (3.09), (3.23) et (bis-p) n'ont présenté aucune zone d'inhibition et de ce fait aucune activité ne leur est attribuée.



Les produits **2-amino-1,4-naphthoquinone (4.24)** et **(3.02)** peuvent être classés parmi les produits à *fortes activités* alors que les produits **(3.10)**, **(3.11)**, **(4.25)**, **(4.26)** et la *Lawsonie* présentent une *moyenne activité* vis-à-vis de *S. aureus* (bactérie à gram (+)). En conséquence, les produits **(3.02)**, **(3.10)** et la *Lawsonie* présentent une *faible activité* vis-à-vis d'*E. faecalis* (bactérie à gram (+)) ; toutefois la *Lawsonie* montre une *forte activité* vis-à-vis d'*E. coli* (bactérie à gram (-))

Les bactéries à grams (-) sont toujours plus résistantes que les bactéries à grams (+) et aucune zone d'inhibition n'a été observée chez les bactéries à gram (-) sauf avec la *Lawsonie*.

La comparaison entre l'activité antibactérienne des produits de synthèse : **2-amino-1,4-naphthoquinone (4.24)**, **(3.02)**, **(3.10)**, **(3.11)**, **(4.25)** et **(4.26)** par rapport à celle de la *Lawsonie* montre que :

- ✚ Les composés **2-amino-1,4-naphthoquinone (4.24)** et **(3.02)** présente la meilleure activité vis-à-vis de *S. aureus*.
- ✚ L'activité antibactérienne vis-à-vis d'*E. faecalis* et de *S. aureus* est infime entre les produits **(3.10)**, **(3.11)**, **(4.25)**, **(4.26)** et la *Lawsonie*.
- ✚ De même vis-à-vis d'*E. faecalis*, la différence de l'activité entre le composé **(3.02)**, **(3.10)**, **(4.25)**, **(4.26)** et la *Lawsonie* reste toujours minime.

Par rapport aux antibiotiques, les différences sont significatives sauf pour ce qui est de *S. aureus* où la différence entre les diamètres de la zone d'inhibition entre les produits **2-amino-1,4-naphthoquinone (4.24)**, **(3.02)** et la *Gentamycine* est semblable.

Durant ces tests, nous avons relevé que les bactéries à grams (-) exhibent une résistance plus élevée que les bactéries à grams (+), résultats dus certainement à la différence structurale des parois des bactéries à grams (+) et à grams (-).<sup>26</sup>

La résistance montrée par la souche *P. aeruginosa* était attendue surtout que c'est une souche qui possède une résistance intrinsèque à une large gamme de biocides, associée à la nature Lipopolysaccharidique de sa membrane externe.

#### **b. Etude de la Concentration minimale inhibitrice des dérivés de synthèse**

Les composés jugés actifs avec la première technique : **(3.02)**, **(3.10)** et **(3.11)**, ont fait l'objet d'une évaluation de leur CMI. L'étude de cette dernière a été réalisée par la méthode des dilutions en milieu liquide (vis-à-vis des quatre souches) afin de vérifier leur inactivité vis-à-vis des souches à gram (-).

---

<sup>26</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74, 113-123.

*Chapitre 5 : Evaluation de l'Activité Biologique (Antibactériens et Antifongiques)*

Les résultats obtenus avec la méthode des dilutions ont été regroupés dans le tableau 7.

**Tableau 7 :** CMI des dérivés de synthèses (mg/mL)

Substrats	Souches	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
	<i>Lawsonie</i>	2,048	<b>1,024-0,512</b>	<b>0,512</b>	2,048
	<b>2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)</b>	--	--	<b>0,064</b>	--
	<b>3.10</b>	--	--	--	--
	<b>4.26</b>	--	--	<b>0,064</b>	--
	<b>3.02</b>	≥ 2,048	≥ 2,048	≥ 2,048	≥ 2,048
	<b>3.10</b>	≥ 2,048	≥ 2,048	<b>0,128-0,064</b>	<b>0,512-0,256</b>
	<b>3.11</b>	≥ 2,048	≥ 2,048	<b>0,064-0,032</b>	≥ 2,048
	<b>Gentamycine</b>	<b>2 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,5 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,25 10<sup>-3</sup></b>	<b>8 10<sup>-3</sup></b>
	<b>Ciprofloxacine</b>	<b>0,5 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,008 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,25 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,5 10<sup>-3</sup></b>

Les résultats des CMI obtenus ne semblent pas être en corrélation avec ceux de la méthode de diffusion en milieu solide. Ainsi, pour les zones d'inhibition observés avec le produit **(3.02)** vis-à-vis des deux souches *S. aureus* et *E. faecalis*, aucune CMI n'a été signalée.

D'autre part, La CMI de produit **(3.10)** est de l'ordre de  $128 \cdot 10^{-3}$  à  $64 \cdot 10^{-3}$  mg/mL pour le *S. aureus*, et elle est de l'ordre de  $512 \cdot 10^{-3}$  à  $256 \cdot 10^{-3}$  mg/mL pour l'*E. faecalis*. Or, La meilleure activité est enregistrée pour les produits **2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)**, **(4.26)** et **(3.11)** avec une CMI de  $64 \cdot 10^{-3}$  à  $32 \cdot 10^{-3}$  mg/mL vis-à-vis de *S. aureus*.

Cependant, cette activité a été accentuée huit à seize fois par rapport à celle de la *Lawsonie* pour les produits **2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)**, **(4.26)** et **(3.11)** et de quatre à huit fois plus que celle de la *Lawsonie* pour le produit **(3.10)** vis-à-vis de *S. aureus*. Par contre, le composé **(3.10)** a montré une activité quatre à huit fois plus élevée que celle de la *Lawsonie* vis-à-vis d'*E. faecalis*.

Les résultats montrent ainsi que même avec la méthode des dilutions, les bactéries à gram (-) sont toujours résistantes aux produits testés. Ceci nous amène à dire que le greffage

des groupements acétonitriles sur la *Lawson* (produits **2-amino-1,4-naphtoquinone (4.24)**, **(4.26)**, **(3.11)** et **(3.02)**) ne présente aucune amélioration de l'activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries à gram (-), alors que la *Lawson* présente quand même une faible activité.

L'activité montrée par les produits de synthèse, particulièrement **(3.11)** et **(3.10)** peut être expliquée par la présence d'un groupement chloré pour le produit **(3.11)** et d'un groupement nitré pour le **(3.11)**. Quand au produit **(3.02)**, aucune fonction particulière n'a pu nous permettre de justifier son activité.

Nous pouvons conclure que, parmi les huit produits synthétisés seuls trois d'entre eux ont présenté une activité antibactérienne plus élevée que celle de la *Lawson* vis-à-vis de *S. aureus* et d'*E. faecalis* (de quatre jusqu'à seize fois). Ceci nous laisse penser que le greffage des groupements acétonitriles sur la position 4 du 1,4-naphtoquinone provoque une diminution de l'activité des dérivés de la *Lawson* et que le pôle cétone en position 4 fait partie intégrante du principe actif de la *Lawson* et des naphtoquinones d'une manière générale.

## **II. 4. Evaluation de l'activité antifongique**

### **II. 4. 1. Introduction**

Le choix des souches de champignons est une étape importante dans l'étude du criblage antifongique, il doit être porté dans un premier temps sur des souches de références sensibles.

En ce qui nous concerne, la non disponibilité des souches de références sensibles au niveau de notre laboratoire nous a poussé à mener les tests sur une levure multi-résistante de *Candida albicans* de référence ATCC 10231<sup>27,28,10.a.</sup> d'une part ; et sur cinq souches sauvages de moisissures : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus stolonifer* et *Penicillium sp.*, d'autre part.

#### **a. La levure**

La levure utilisée dans ce test est une souche de référence *Candida albicans* ATCC 10231. Elle nous a été fournie par l'équipe de microbiologie de Mme Z. Boucherit du laboratoire Antibiotique, Antifongique en Octobre **2007**.

Pour évaluer l'activité des produits vis-à-vis de la souche de *Candida albicans*, la méthode de diffusion sur un milieu solide inspirée d'une technique standardisée par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), a été réalisée.<sup>29</sup>

---

<sup>10.a.</sup> *Spectrochimica Acta Part A* **2008**,70, 766-774

<sup>27</sup> *Euro. J. Chem.* **2011**, 2 (2), 243- 250.

<sup>28</sup> *Microbiological Research* **2009**, 164 (5), 545-552.

<sup>29</sup> *Clinical Microbiology Newslett.* **2007**, 29, 97-100.

**b. Les moisissures**

Les souches de champignons utilisées dans les tests antifongiques sont : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus stolonifer* et *penicillium sp.*

Ces souches ont été fournies et identifiées par l'équipe de mycologie du Laboratoire Produits Naturels en Novembre **2007**, isolées sur milieu Sabouraud pH 5,8 et repiquées d'une manière régulière.

D'autre part, l'activité antifongique des produits de synthèse et de la *Lawsonie* a été évaluée par la technique d'empoisonnement de la nourriture de Perrucci et coll. **1994** et Singh et coll. **2008**<sup>30</sup> (technique basée sur le mélange du produit à tester avec le milieu de culture des souches).

**c. Effet de la concentration du DMSO**

Nous avons suivi le même protocole décrit précédemment pour l'évaluation de l'activité antibactérienne. Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 8.

**Tableau 8 :** Effet du DMSO sur la croissance mycélienne des moisissures

Souches	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>R. stolonifer</i>
DMSO 5 %	3,57	4,25	4,12	4,67
DMSO 1 %	5,27	5,45	6,50	8,50
Témoin	5,22	5,50	6,63	8,50

Les valeurs représentent les pourcentages d'inhibitions de la croissance mycélienne et

ont été calculées par la formule :

$$\% \text{ inhibition} = \frac{dc - dt}{dc} \times 100$$

A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que l'usage de DMSO aux concentrations 1 % n'est pas toxique vis-à-vis des champignons.

**II. 4. 2. Evaluation de l'activité antifongique de la Lawsonie**

Le choix de la concentration pour l'étude de l'activité antifongique a été effectué par la réalisation de la CMI de la *Lawsonie* vis-à-vis des quatre souches de moisissures par la technique de l'empoisonnement de la nourriture.

Les résultats obtenus de cette activité antifongique ont été regroupés dans le tableau 9.

<sup>30</sup> a) *Planta Med.* **1994**, 60, 184-187 ; b) *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 758-765.

**Tableau 9 :** Pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne de la *Lawsonie* à différentes concentrations

<b>Souches</b>	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>R. stolonifer</i>	<i>Penicillium sp</i>
<b>Concentrations</b>					
<i>Lawsonie</i> à 0.3 mg/mL	<b>88,30</b>	<b>87,47</b>	<b>90,62</b>	00,00	<b>69,02</b>
<i>Lawsonie</i> à 0.2 mg/mL	<b>88,30</b>	<b>87,47</b>	<b>90,62</b>	00,00	<b>69,02</b>
<i>Lawsonie</i> à 0.15 mg/mL	<b>69,30</b>	<b>87,47</b>	<b>87,47</b>	00,00	<b>69,02</b>
Témoin	00,00	00,00	00,00	00,00	<b>69,02</b>
<i>Amphotéricine B</i>	<b>88,10</b>	<b>88,15</b>	<b>88,12</b>	<b>68,82</b>	<b>79,64</b>

Les résultats obtenus montrent une inhibition totale de la croissance mycélienne des cinq souches testées à la concentration de 0,2 mg/mL (concentration de la *Lawsonie* dans le milieu de culture), mis à part la souche *R. stolonifer*.

D'autre part, Les résultats de l'activité antifongique de la substance de référence : l'*Amphotéricine B* à la concentration de 0,2 mg/mL, sont les mêmes que ceux de la *Lawsonie* vis-à-vis des quatre souches : *F. oxysporum*, *A. niger*, *A. flavus* et *penicillium sp*.

Ceci nous permet de dire qu'à la concentration de 0,2 mg/mL, la *Lawsonie* présente une activité antifongique très intéressante vis-à-vis des quatre souches de moisissures *F. oxysporum*, *A. niger*, *A. flavus* et *Penicillium sp*.

De ce fait, la concentration de 0,2 mg/mL est considérée comme une référence pour les autres tests d'évaluation de l'activité antifongique des dérivés de synthèse.

#### **II. 4. 3. Evaluation de l'activité des dérivés de synthèse**

L'intervention des dérivées 1,2 et 1,4-naphtoquinones dans l'activité antifongique est une propriété qui a été rapportée par plusieurs auteurs<sup>25,31</sup> particulièrement les composés possédant le squelette de 2-hydroxynaphtoquinone.<sup>32</sup>

Ce qui nous a donc encouragés à tester nos dérivés de synthèses sur les champignons et à essayer d'évaluer cette activité pour vérifier le rapport de la synthèse organique dans l'amélioration de l'activité antifongique.

<sup>25</sup> *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269.

<sup>31</sup> *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3824-3828.

<sup>32</sup> Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale. Science & thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. *Technique & documentation* **1999**, P : 262-264.

**II. 4. 4. Evaluation de l'activité antifongique vis-à-vis de la levure**

L'évaluation de l'activité antifongique des dérivées de synthèse vis-à-vis de la souche de *C. albicans* a été réalisée par la technique de diffusion sur milieu solide, inspirée sur recommandations du CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute).<sup>30</sup>

Les résultats obtenus (tableau 10) ne nous montrent aucune zone d'inhibition intéressante de la *Lawsonie* et des dérivés de synthèse vis-à-vis de la souche *C. albicans* à la différence de l'antifongique de référence : *Amphotéricine B* qui montre une *bonne activité*.

**Tableau 10 :** Zones d'inhibition (mm) des dérivés de synthèses vis-à-vis de *C. albicans*

	<i>Amph. B</i>	<i>Lawsonie</i>	<i>3.09</i>	<i>3.23</i>	<i>bis-p</i>	<i>3.02</i>	<i>3.10</i>	<i>3.11</i>	<i>3.06</i>
Zones d'inhibitions	<b>22,20</b>	<b>08,00</b>	06,00	06,00	06,00	06,00	06,00	06,00	06,00

Ces résultats nous amènent à conclure que les dérivés de synthèse sont complètement inactifs vis-à-vis de *C. albicans* ATTC 10231, alors que la *Lawsonie* paraît dotée d'une légère activité contre la levure *C. albicans*.

**II. 4. 5. Evaluation de l'activité antifongique vis-à-vis des moisissures**

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique de nos produits de synthèse vis-à-vis des moisissures sont illustrés dans le tableau 8.

Le criblage de l'activité antifongique a été réalisé suivant la technique de l'empoisonnement de la nourriture vis-à-vis des cinq espèces de moisissures sauvages.

La meilleure activité antifongique a été obtenue avec la *Lawsonie* vis-à-vis de toutes les souches, mis à part *R. stolonifer* qui a montré une forte résistance. Ce résultat est plus intéressant que celui obtenu avec l'*Amphotéricine B* avec les mêmes concentrations surtout pour les deux souches *Penicillium sp* et *A. flavus*.

**Tableau 10 :** Pourcentages d'inhibitions de la croissance mycélienne des moisissures par la *Lawson* et des dérivés de synthèse

Souches	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>R. stoinifer</i>	<i>Penicillium sp</i>
<b>Substrats 0.2 mg/mL</b>					
<i>Lawson</i>	<b>88,30±00,40</b>	<b>87,47±01,60</b>	<b>90,62±00,01</b>	00,00	<b>69,02±05,20</b>
<b>3.09</b>	<b>49,64±04,00</b>	<b>33,01±02,80</b>	01,54±02,20	00,00	09,71±05,60
<i>bis-p</i>	<b>52,64±04,60</b>	18,80±00,70	20,94±01,30	00,00	22,05±01,00
<b>3.23</b>	<b>49,24±04,60</b>	<b>29,99±01,20</b>	02,33±01,10	00,00	06,03±02,10
<b>3.02</b>	12,22±03,10	07,22±01,20	04,55±04,20	00,00	<b>32,38±00,80</b>
<b>3.10</b>	<b>56,14±02,00</b>	13,67±00,60	18,39±02,80	00,00	12,60±01,40
<b>3.11</b>	<b>34,73±01,80</b>	05,79±00,82	06,72±03,50	00,00	20,03±03,80
<b>3.06</b>	22,76±02,80	08,74±00,00	03,07±04,30	00,00	<b>33,52±00,80</b>
<b>3.12</b>	<b>29,78±02,50</b>	-	05,38±07,60	00,00	<b>28,08±01,10</b>
<i>Amphotéricine B</i>	<b>88,10±00,40</b>	<b>88,15±01,60</b>	<b>88,12±00,00</b>	<b>79,64±00,00</b>	<b>68,82±05,20</b>

Parmi les huit produits synthétisés, les produits (3.09), (bis-p), (3.23), (3.10), (3.11) et (3.12) ont montré une inhibition de 50 % de la croissance mycélienne de *F. oxysporum* à la concentration de 0,2 mg/mL, la même remarque a été faite pour les produits (3.09 et 3.23) vis-à-vis de *A. niger* et les produits (3.02, 3.06 et 3.12) vis-à-vis de *Penicillium sp*.

Cependant, les autres résultats obtenus ne semblent pas être très attrayants. Tous les produits testés ont exercé un léger retardement de la croissance (au minimum 1,54 %), mais ces résultats ne sont pas pris en considération.

La souche *R. stoinifer*, est la souche la plus résistante rencontrée dans notre étude et qui ne montre aucune sensibilité en présence de tous les produits testés sauf pour l'*Amphotéricine B*.

D'autre part et comme on l'a vu au début de ce volet, la *Lawson* est un dérivé de la famille des naphtoquinones qui dispose deux cétones libres en position 1 et 4, d'où La synthèse de ces produits qui avait pour objectif de bloquer l'un des deux sites cétoniques. Par cette ac-

tion nous avons pensé diminuer la toxicité et améliorer l'activité de la *Lawsonie*, ce qui s'est révélé être erroné.

Par ailleurs, en comparant les résultats obtenus avec celle de la *Lawsonie*, nous pouvons dire que la synthèse n'a pas contribué à l'amélioration de l'activité antifongique.

### **III. Conclusion**

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité antibactérienne et antifongique de :

- ✚ La *Lawsonie* pure ou 2-hydroxynaphtoquinone (principal colorant des feuilles de Henné).
- ✚ Quelques produits de synthèse, obtenus par modification de greffage sur la *Lawsonie*.

Deux types de méthodes ont été utilisés :

- ✚ La technique de diffusion sur disques, nous a permis de mettre en évidence :
  - i. Une bonne activité pour la *Lawsonie* pour ce qui est d'*E. coli*, *S. aureus* et *E. faecalis*.
  - ii. La même activité a été remarquée pour le produit (4.24) vis-à-vis de *S. aureus* et *E. faecalis*.
  - iii. Une activité moyenne des deux produits de synthèses nommés (3.02) et (3.10) vis-à-vis de la souche *E. faecalis*.
  - iv. La même activité a été observée pour deux autres produits (3.10) et (3.11) en présence d'une autre souche *S. aureus*.
  - v. Par contre, une bonne activité a été distinguée pour le produit (3.02) vis-à-vis de la souche *S. aureus*, une activité meilleure que celle obtenue avec le principal colorant des feuilles de Henné (la *Lawsonie*).
- ✚ L'étude de la concentration minimale inhibitrice (CMI) nous a permis de révéler des CMI intéressantes pour deux produits de synthèses (3.11) (0,032 mg/mL) vis-à-vis de *S. aureus* et (3.10) (0,064 mg/mL) vis-à-vis de *S. aureus* et (0,256 mg/mL) vis-à-vis d'*E. faecalis*.
- ✚ Les résultats obtenus pour ce qui est des champignons n'ont illustré aucune activité intéressante des dérivés de synthèse, contrairement à la *Lawsonie* qui présente une activité plus intéressante.

En conclusion, la modification de la structure de base du squelette naphthoquinonique n'augmentera pas d'avantage l'activité antimicrobienne et antifongique de la *Lawsonie*.



✚ A travers ces résultats obtenus et ces observations, nous rejoignons certains auteurs qui précisent que le pôle dicétone est le principal responsable de l'altération des fonctions vitales des microorganismes par leurs facilités de se lier aux adhésives, aux polypeptides membranaires et aux enzymes.

#### **IV. Partie expérimentale**

Dans cette partie, nous allons donner un bref résumé sur le mode opératoire d'activité antimicrobienne de la *Lawsonia* et de produits de synthèse ; réalisé par M. N. M. RAHMOUN.

##### **IV. 1. Activité antibactérienne**

###### **a. Milieu**

Les tests ont été réalisés sur un milieu gélosé de Mueller-Hinton, qui est considéré comme le milieu de référence pour les tests antimicrobiens selon les recommandations nationales et internationales ; il contient tous les éléments requis pour une bonne croissance des bactéries.

La préparation du milieu a été réalisée selon les instructions du fabricant.

###### **b. Diffusion des disques sur milieu solide**

Au cours de cette étude la méthode de diffusion des disques choisis pour réaliser le test est comme suit :

Des disques en papier filtre type wattman N°3, de 6 mm de diamètre <sup>(10.a),(6.a)</sup> ont été préparés et stérilisés à 120°C pendant 15 min. Ces disques ont été imprégnés par 10 µL des solutions de produits à tester<sup>33</sup> (la *Lawsonia* et les produits de synthèse). La dose finale sur le disque est de 2,048 mg/disque ; Les disques témoins sont imprégnés successivement par 10 µL d'eau distillée et 10 µl de DMSO pur.

Les disques réservés aux antibiotiques de référence sont imprégnés proportionnellement quant à eux par 0,01 mg/disque pour la *Gentamycine* et 0,015 mg/disque pour la *Ciprofloxacine*.<sup>7</sup>

L'ensemencement est réalisé par inondation à partir d'un inoculum contenant 10<sup>8</sup> UFC/mL. Ensuite, à l'aide d'une pince, les disques chargés de produits à tester sont transférés dans la boîte inoculée. Les disques sont espacés de 24 mm centre à centre.

L'incubation dure 18 à 24 h à 37 °C ; L'incubation a été prolongée de 12 h pour la souche *Enterococcus faecalis* à cause de sa croissance lente.

---

<sup>7</sup> European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EuCAST), the European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (EuSCMID) **2003** ; Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Recommandation **2008**.

<sup>6.a</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74, 173–179.

<sup>10.b</sup> *Spectrochimica Acta Part A* **2008**,70, 766–774.

<sup>33</sup> *J. Ethnopharmacol.* **2004**, 9, 27–32.

La mesure des zones d'inhibition pour la lecture est effectuée à l'extérieur de la boîte fermée à l'aide d'une règle graduée. Elle est réalisée en prenant la moyenne de trois mesures différentes de diamètre.

**c. Méthode des dilutions**

A la différence de la méthode de diffusion, la méthode de dilution permet de tester les produits directement mélangés avec le milieu de culture.

**i. Méthode des dilutions sur milieu liquide**

Une série de concentrations allant de 4,096 à 0,016 mg/mL des produits testés est préparée directement dans une microplaque stérile. Les produits à tester ont tous été préparés le jour même du test.

Le produit à tester (0,1 mL) est mis en contact avec l'inoculum (0,1 mL) contenant  $10^8$  UFC/mL (le facteur de dilution  $\frac{1}{2}$  est pris en considération dans le calcul de concentrations finales des produits à tester). La concentration de l'inoculum finale est de  $5 \cdot 10^5$  UFC/mL.

La microplaque est couverte et incubée à 37 °C pendant 24 h ; le DMSO doit être à raison de 2 % au maximum.

La lecture est effectuée à l'œil nu ; on a constaté que la CMI est la plus faible concentration de la substance testée, et aucun trouble visuel n'est observé. La *Ciprofloxacin*e et la *Gentamycine* ont été utilisées comme antibiotiques de références (Tableau 9).

**Tableau 11 :** Résultats des CMI (mg/mL) des antibiotiques de références

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Gentamycine</i>	$2 \cdot 10^{-3}$	$0,5 \cdot 10^{-3}$	$0,25 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-3}$
<i>Ciprofloxacin</i> e	$0,5 \cdot 10^{-3}$	$0,008 \cdot 10^{-3}$	$0,25 \cdot 10^{-3}$	$0,5 \cdot 10^{-3}$

**IV. 2. Activité antifongique**

La non disponibilité des souches de références sensibles, au niveau de notre laboratoire, nous a poussé à mener les tests sur une levure multi-résistance de *Candida albicans* de référence ATTC 10321 d'une part et sur cinq souches sauvages de moisissures, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus stolonifer* et *penicillium sp* d'autre part. Les souches ont été préparées et fournies par l'équipe de microbiologie du laboratoire antibiotique, antifongique en Octobre 2007.

✚ L'évaluation de l'activité antifongique sur la *Lawson*e et les produits de synthèses a été réalisée par la méthode de diffusion sur milieu solide et la méthode des dilutions.

## Chapitre 5 : Evaluation de l'Activité Biologique (Antibactériens et Antifongiques)

---

✚ Le milieu de culture utilisé est un mélange de milieu de Mueller Hinton, 2 % de glucose et 0,5 µg/mL de bleu de méthylène à un pH de 7,2 à 7,4.

✚ L'inoculum équivalent à 0,5 McFarland est réalisé dans les mêmes conditions que les bactéries sauf que l'absorbance est de l'ordre de 0,12-0,15 à une longueur d'onde de 530 nm ; l'ensemencement est effectué par inondation et les disques sont déposés après séchage.

✚ Les boîtes sont incubées à 35 °C pendant 20 à 24 h, la lecture et l'étude de la CMI de la levure est réalisée de la même façon que celle décrite pour les bactéries.

✚ D'autre part, Un volume de 1 mL

✚ du produit à tester a été bien mélangé avec (19 mL) du milieu de culture ; et la boîte contrôle est préparée d'une manière similaire avec (1 mL) d'eau distillée stérile.

✚ Cependant, l'effet du DMSO est étudié avec des concentrations de 5 et 10 %. Les boîtes préparées sont inoculées aseptiquement par le dépôt d'un disque de 0,6 cm d'une pré-culture de la moisissure de 3 jours.

✚ Toutefois, la lecture est effectuée à partir du 3<sup>ème</sup> jour et le pourcentage d'inhibition mycélienne est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition mycélienne} = \frac{dc - dt}{dc} \times 100$$

Où  $dc$  : diamètre de la colonie contrôle,  $dt$  : diamètre de la colonie traitée.

**V. Références Bibliographiques**

1. P. Cos, J. V. Arnold, V. B. Dirk, M. Louis "Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro proof-of-concept" *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290-302.
2. A. Ginolhac, Métagénomique & Bioinformatique : Etude des Polykétides Synthèses bactériennes. *Thèse de doctorat, l'université Lyoni–Claude Benard* **2006**.
3. M. Rodríguez-Sáiz, B. Díez, J. L. Barredo "Why did the Fleming strain fail in penicillin industry?" *Fungal Genetics & Biology* **2005**, 42, 464-470
4. a) I. N. Okeke, K. P. Klugman, Z. A. Bhutta, A. G. Duse, P. Jenkins, T. F. O'Brien, A. Pablos-Mendez, R. Laxminarayan "Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment" *Review* **2005**, 5, 568-580 ; b) H. Yongmoon "Synergic effect of grape seed extract with Amphotericin B against disseminated candidiasis due to *Candida albicans*" *Phytomedicine* **2007**, 14, 733–738.
5. M. N. Rahmoun « Evaluation de l'activité biologiques (Antibactériens/Antifongiques) de Produits Dérivés de la Lawsonie » *Mémoire de Magister, Tlemcen*, **2008**.
6. a) A. N. A. Awadh, W. D. Jülich, C. Kusnick, U. Lindequist "Screening of Yemeni medicinal plants for antibacterial & cytotoxic activities" *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74, 173–179 ; b) B. Özçelik, I. Gürbüz, T. Karaoglu, E. Yeşilada "Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *Solstitialis*" *Microbiological Research* **2009**, 164, 545-552 ; c) S. M. Nair & S. R. Joseyphus "Synthesis & characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) complexes of tridentate Schiff base derived from vanillin and dl- $\alpha$ -aminobutyric acid" *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 749-753.
7. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Ninth Edition (M2-A9)* **2006**, 26 (1).
8. O. Kuntze, R. N. Yadava, L. Tiwari "A potential antiviral flavone glycoside from the seeds of *Butea monosperma*" *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, 7, 185-188.
9. S. D. Sarker, L. Nahar, Y. Kumarasamy "Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, & its application in the *in vitro* antibacterial screening of phytochemicals" *Methods* **2007**, 42, 321–324.
10. a) M. Poyraz, M. Sari, F. Demirci, M. Kosar, S. Demirayak, O. Büyükgüngör "Synthesis, crystal structure & biological activity of 1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanone thiosemicarbazone & its cobalt complex" *Polyhedro* **2008**, 27, 2091–2096 ; b) M. Nath, X. Song, G. Eng, A. Kumar "Synthesis & spectral studies of organotin(IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: *In vitro* antimicrobial activity" *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 766–774.
11. a) V. K. Sharma "Tuberculostatic activity of henna (*Lawsonia Inermis* Linn.)" *Tubercle* **1990**, 71, 293-295 ; b) M. M. Cowan "Plant Products as Antimicrobial Agents" *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, 12, 564-582; c) A. Shaukat, H. Tanveer, N. Rakhshanda "Optimization of alkaline extraction of natural dye from Henna leaves & its dyeing on cotton by exhaust method" *J. Cleaner Prod.* **2008**, 1–6.

12. M. Fang, J.-H. Chena, P.-H. Xub, P.-H. Yang, H. Hildebr, F. Hartmut “Antibacterial activities of inorganic agents on six bacteria associated with oral infections by two susceptibility tests” *Inter. J. Antimicrobial Agents* **2006**, 27, 513–517.
13. M. Poyraz, M. Sari, F. Demirci, M. Kosar, S. Demirayak, O. Büyükgüngör “Synthesis, crystal structure & biological activity of 1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanone thiosemicarbazone & its cobalt complex” *Polyhedro* **2008**, 27, 2091–2096.
14. W. Luo, X. Meng, J. Xiang, Y. Duan, G. Cheng, Z. Ji, “Synthesis, characterization and bioactivity of four novel trinuclear copper(II) and nickel(II) complexes with pentadentate ligands derived from N-acylsalicylhydrazide” *Inorg. Chimica Acta* **2008**, 361, 2667–2676.
15. B. Özçelik, I. Gürbüz, T. Karaoglu, E. Yeşilad “Antiviral & antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp *solstitializ*” *Microbiological Research* **2009**, 164, 545-552.
16. a) R. Munday, B. L. Smith, C. M. Munday “Structure-activity relationships in the haemolytic activity and nephrotoxicity of derivatives of 1,2- and 1,4-naphthoquinone” *J. Appl. Toxicol* **2007**, 27, 262-269 ; b) M. L. F. Da Costa, M. V. Cassiana, J. M. Dinara, S. Jenifer, S. Valter, B. Adriano, P. H. Joao Antonio “Genotoxicity of aminohydroxynaphthoquinones in bacteria, yeast, and Chinese hamster lung fibroblast cells” *Mutat. Res.* **2008**, 650, 140-149.
17. a) K. Ollinger, U. T. Brunk “Oxidative stress-induced cellular injury is mediated through lysosomal damage” *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 565-574 ; b) J. L. Bolton, M. A. Trush, T. M. Penning, G. Dryhurst, T. J. Monks “Role of quinone in toxicology” *Chem. Res. Toxicol* **2000**, 13, 135-160.
18. R. Munday, B. L. Smith, E. A. Fowke “Haemolytic activity & nephrotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone in rats” *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.
19. C. Devecioglu, S. Katar, O. Dogru, M. A. Tas “Henna-induced hemolytic anemia and acute renal failure” *Turk. J. Pediatr* **2001**, 43, 65-66.
20. J. L. Stern, A.E. Hagerman, P. D. Steinberg, P. K. Mason “Phlorotannin-protein interactions” *J. Chem. Ecol.* **1996**, 22, 1887-1899.
21. National Clinical Committee Laboratory Standards (NCCLS) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; *Approved Standard-Eight Edition*, **2003**, 23, M2-A8.
22. A. K. Tiwari, A. K. Mishra, A. Bajpai, P. Mishra, R. K. Sharma, V. K. Pandey, V. K. Singh “Synthesis and pharmacological study of novel pyrido-quinazolone analogues as anti-fungal, antibacterial, and anticancer agents” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4581-4585.
23. N. R. Khasiyatullina, V. F. Mironov, A. V. Bogdanov, V. V. Zobov, A. D. Voloshina, N. V. Kulik, A. I. Konovalov “Synthesis and antibacterial and antifungal properties of some phosphorus-containing 1,2-dihydroxynaphthalenes” *Pharmaceutical Chem. J.* **2009**, 43 (11), 610-612.
24. R. Munday, B. L. Smith, E. A. Fowke “Haemolytic activity and nephrotoxicity of 2- hydroxy-1,4-naphthoquinone in rats” *J. Appl. Toxicol* **1991**, 11, 85-90.

25. I. Ahmad, A. Z. Beg "Antimicrobial & phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens" *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 74 (2), 113-123.
26. H. M. Faidallah, K. A. Khan, A. M. Asiri "Synthesis and characterization of a novel series of benzenesulfonylurea and thiourea derivatives of 2*H*-pyran and 2*H*-pyridine-2-ones as antibacterial, antimycobacterial and antifungal agents" *Euro. J. Chem.* **2011**, 2 (2), 243-250.
27. B. Özçelik, I. Gürbüz, T. Karaoglu, E. Yeşilada "Antiviral & antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *Solstitialis*" *Microbiological Research* **2009**, 164 (5), 545-552.
28. A. Espinel-Ingroff "Standardized disk diffusion method for yeasts" *Clinical Microbiology Newslett.* **2007**, 29, 97-100.
29. a) S. Perrucci, F. Mancianti, P. L. Cioni, G. Flamini, I. Morelli, G. Macchioni In vitro antifungal activity of essential oil against some isolated of *Microsporum canis* & *Microsporum gypseum*" *Planta Med.* **1994**, 60, 184-187 ; b) B. K. Singh, N. Bhojak, P. Mishra, B. S. Garg "Copper (II) complexes with bioactive carboxamide : Synthesis, characterization & biological activity" *Spectrochimica Acta Part A* **2008**, 70, 758-765.
30. G. Meazza, F. E. Dayan, D. E. Wedge "Activity of quinones on *Collectotrichum* species" *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3824-3828.
31. Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale. Science & thérapeutique 3<sup>ème</sup> édition. Edition française par Robert Anton. *Technique & documentation* **1999**, P : 262-264.
32. L. Tona, R. K. Cimanga, K. Mesia, C. T. Musuamba, T. De Bruyne, T. S. Apers, N. Hermans, S. Van Miert, L. Pieters, J. Totté, A. J. Vlietinck "In vitro antiplasmodial activity of extracts and fractions from seven medicinal plants used in the democratic Republic of Congo" *J. Ethnopharmacol.* **2004**, 9, 27-32.

*CONCLUSION*

*GENERALE*

## CONCLUSION GÉNÉRALE

*Au cours de ce travail de thèse, notre objectif était le développement de nouvelles voies de synthèse originale de dérivés de 2-hydroxynaphthoquinométhanes et de la Lawsone tout en respectant les critères de la chimie verte.*

*Dans un premier temps, nous avons commencé par l'extraction de la Lawsone, l'espèce active et l'espèce responsable de la coloration dans les feuilles de la plante de la "Lawsonia Inermis" ou l'henné, par une méthode simple (macération par le mélange eau-éthanol), respectueuse de l'environnement ; la quantité récupérée de la Lawsone est de l'ordre de 0.7%.*

*Par la suite, nous avons mis au point une nouvelle synthèse originale, simple, facile et rapide de dérivés de 2-hydroxynaphthoquinones substitués en position 4 portant différentes chaînes qui se fait en une seule étape 'one-pot' à partir du sel sodique de 4-sulfonate-1,2-naphthoquinone, et qui nous a permis de synthétiser une large variété de nouveaux naphthoquinones non connus dans la littérature.*

*Ainsi, nous avons discerné que l'utilisation du milieu eau-éthanol ne donne de bons rendements, que seulement, avec les dérivés nitriques, et donne de faibles rendements avec les autres méthylènes acides ; Alors que l'utilisation du milieu de PEG 300 dans cette réaction de condensation quelque-soit le dérivé de méthylènes acides, les rendements obtenus sont bons.*

*Nous avons synthétisé ses dérivés de 2-hydroxynaphthoquinométhanes avec de bons rendements par la réaction domino de :*

- ☀ L'addition de Michael d'un méthylène acide sur l'espèce active de la Lawsone,*
- ☀ Une élimination d'une molécule de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>),*
- ☀ Une tautomérie de la molécule finale.*

*La facilité de la méthode et les bons rendements obtenus, nous ont permis d'étendre cette synthèse à d'autres types de réactifs tels que les amines secondaires.*



## Conclusion Générale

---

D'autre part, Nous avons ainsi découvert, au cours de ce travail, une stratégie de synthèse simple et rapide qui conduit à une nouvelle série de 2-amino-4-aryl-4H-benzo[ $\gamma$ ]chromene-3-carbonitriles fonctionnalisés. Cette synthèse inédite est effectuée en one-pot par condensation de trois produits : la Lawsone, les aldéhydes aromatiques et le malononitrile via une réaction multi-composante et domino dans un seul réacteur, sans utilisation de solvants organiques dangereux. Les rendements de cette synthèse sont bons.

Aussi, Nous avons réussi à synthétiser la 2-amino-1,4-naphthoquinone et les dérivés de 2-aminonaphtho[1,2-b]furan-5-ol en une seule étape avec des bons rendements dans des conditions douces qui répondent bien aux critères de la chimie verte.

D'autre part, nous avons montré que La Lawsone protégée, obtenue avec des bons rendements et dans des conditions très douces respectueuses de l'environnement, ne peut pas faire des réactions d'addition électrophile, donc, on déduit que la fonction énol joue un rôle très important dans l'activation d'hydrogène en position 3.

Finalement, une étude antimicrobienne (antibactérienne et antifongique) a été faite sur l'extrait du mélange "eau-éthanol" de la plante "Lawsonia Inermis" c'est-à-dire la Lawsone et quelques dérivés de synthèse de 2-hydroxynaphthoquinométhanes pour évaluer leurs activités, puis les comparer à ceux de la Lawsone et de la 2-amino-1,4-naphthoquinone.

En perspective, nous pensons synthétiser une autre nouvelle série de 2-hydroxynaphthoquinones (Lawsone) substituées en position 3 par des nouvelles stratégies originales, simples, rapides et respectueuses de l'environnement.

Aussi, nous espérons développer une méthode de couplage entre les 2-amino-pyridines (synthétisé au niveau de notre laboratoire) et le 2-hydroxynaphthoquinone (la Lawsone) dans le but d'évaluer l'activité antimicrobienne des deux molécules.



*ANNEXES*

### *Communications*

**1. « Réaction Domino Dans L'eau : Synthèse d'hydroxynaphtoquinométhanes »**

**Med. Benabdallah**, D. Villemin, N. Bar, N. Chokchou-braham, B. Mostefa-Kara  
Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs. *Caen-JNOEJC, 12-13 Juin 2007.*  
*France*

**2. « Synthèse de Nouveaux Composés à Base de Naphtoquinones »**

**Med. Benabdallah**, N. Rahmoun, N. Chokchou-braham, B. Mostefa-Kara, D. Villemin  
VII<sup>ème</sup> Symposium National de Chimie Organique, Industrielle et Pharmaceutique. *Tlemcen*  
*13-14 Décembre 2008. ALGERIE*

### *Publications*

1. D. Villemin, **M. Benabdallah**, N. Choukchou-Braham, B. Mostefa-Kara "Polyethylene Glycol (PEG 300) and Water-Ethanol as Benign Solvent Systems for the Synthesis of a Novel Series of 2-Hydroxynaphthalen-1(4H)-Ones" *Synthetic Communications* **2010**, 40 (20), 3109-3118.
2. D. Villemin, **M. Benabdallah**, N. Rahmoun, C. Jouannic, N. Choukchou-Braham, B. Mostefa-Kara "A Green Route for Synthesis of New 1, 2-Naphthoquinomethane acetonitriles in Water" *Synthetic Communications* **2010**, 40 (23), 3514-3521.
3. B. Mostefa-Kara, C. Ziani-Cherif, **M. Benabdallah**, N. Rahmoun, D. Villemin, N. Choukchou-Braham, K. Boucherit "New Chemical Tools for the Assessment of Hemolytic Anemia Induced by Naphthoquinones" *Der Pharma Chemica* **2010**, 2 (1), 14-21.
4. M.N. Rahmoun, **M. Benabdallah**, N. Choukchou-Braham, D. Villemin, B. Mostefa-Kara, C. Ziani-Cherif and K. Boucherit "Antimicrobial screening of the Algerian *Lawsonia inermis* (henna)" *Der Pharma Chemica* **2010**, 2 (6), 320-326.

**ملخص :** المركبات التي تحتوى على نواة الكينونين هي فئة مهمة جدا في الكيمياء العضوية والكيمياء الحيوية، من خلال أنشطتها البيولوجية والعلاجية العالية. توجد هذه الجزينات بكميات معتبرة في الطبيعة وتنقسم إلى ثلاث عائلات كبرى، الأنتراكينون، النافثوكينون و البانزوكينون. تنقسم هذه الأطروحة إلى ثلاثة أجزاء رئيسية :

الجزء الأول يدرس تحضير مشتقات المركبات 2-هيدروكسينافثوميتان باستعمال مركب مشتق من اللاوسن "ملح الصوديوم ل-4-سلفونات-1،2-نافثوكينون" مع مجموعة متنوعة من مركبات المثيلين الحمضية في وجود قواعد و مذيبات مختلفة، صديقة للبيئة.

الجزء الثاني ينقسم إلي صنفين، الأول هو استخراج اللاوسن من نبات اللاوسنيه-انغمس المعروفة بالحناء المزروعة في مناطق الجنوب الجزائري-أدرار ؛ و الثاني يهدف إلي تثبيط علي نواة الكينونين للمركب النشط لهذه النبتة 'اللاوسن' و مشتقه 1،2-نافثوكينون، مجموعة من مركبات المثيلين الحمضية و الألدهيدات العطرية و غيرها لتكوين 2-أمينو-1،4-نافثوكينون، 2-أمينو-5،10-ديوكسو-4-أريل-10،5-ديهيدرو-4-ح-بانزو[γ]كخوم-3-كاربونيثريل و 2-أمينو-5-هيدرونافثو[1،2-ب]-فيران-3-كاربونيثريل (أو الكاربوكسيل ... الخ)

الجزء الثالث هو دراسة مفعول النشاط البيولوجي "مضاد الميكروبات" لبعض المنتجات الصناعية ومقارنتها مع تلك الموجودة لدى اللاوسن.

**الكلمات المفتاحية :** اللاوسن، مضاد البكتيريا، مضاد الميكروبات، 2-أمينو-1،4-نافثوكينون، 2-أمينو-5،10-ديوكسو-4-أريل-10،5-ديهيدرو-4-ح-بانزو[γ]كخوم-3-كاربونيثريل، 2-أمينو-5-هيدرونافثو[1،2-ب]-فيران-3-كاربونيثريل، 2-هيدروكسينافثوميتان.

**Résumé :** Les composés ayant un noyau quinonique constituent une classe très importante dans la chimie organique et la biochimie, grâce à leurs activités biologiques et thérapeutiques élevées. Ce sont des molécules très répandues dans la nature. Elles se divisent en trois grandes familles, les *anthraquinones*, les *naphthoquinones* et les *benzoquinones*.

Cette thèse se divise en trois grandes parties :

La première concerne la synthèse de dérivés du 2-hydroxynaphtoquinométhane en utilisant le synthon réactif de la *Lawsonie*, le sel sodique du 4-sulfonate-1,2-naphtoquinone avec une variété de composés à méthylène acide en présence de différentes bases et dans différents solvants respectueux de l'environnement.

La deuxième partie est répartie en deux volets : le premier concerne l'extraction de la *Lawsonie* de la plante *Lawsonia Inermis*, connue sous le nom d'*Henné* plantée dans les régions d'Adrar (*ALGÉRIE*) ; le deuxième volet concerne le greffage sur le noyau quinonique de l'espèce active de cette plante "*Lawsonie*" et leur dérivé 1,4-naphtoquinone avec une variété de composés à méthylène acide, d'aldéhydes aromatiques et autres pour fabriquer les 2-amino-1,4-naphtoquinones, 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile et 2-amino-5-hydroxynaptho[1,2-b]furan-3-carbonitrile (ou carboxylate, etc...).

La troisième partie consiste en l'étude de l'évaluation de l'activité antimicrobienne de quelques produits de synthèse pour les comparer avec celle de la *Lawsonie*.

**Mots-clés :** *Lawsonie*, activité antimicrobienne, activité antibactérienne, 2-hydroxynaphtoquinométhanes, 2-amino-1,4-naphtoquinones, 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile et 2-amino-5-hydroxynaptho[1,2-b]furan-3-carbonitrile

**Abstract :** Compounds having a quinone backbone are very important in organic chemistry and biochemistry, due to their high biological and therapeutic activities. These molecules are widespread in nature, and can be divided into three major families, *anthraquinones*, *naphthoquinones* and *benzoquinones*.

This thesis is divided into three main parts:

The first part deals with the synthesis of 2-hydroxynaphtoquinomethane derivatives, using the sodium salt of 1,2-naphtoquinone-4-sulfonic acid as starting material, which will be condensed on a variety of methylene active compounds in the presence of different bases and environmentally friendly solvents.

The second part is divided in two folds: the first concerns the extraction of *Lawsonie* from *Lawsonia inermis*, commonly known as *Henna*, a plant that is planted in the region of Adrar (*ALGERIA*). The second fold deals with the grafting of a variety of methylene active compounds, aromatic aldehydes and others to produce the 2-amino-1,4-naphtoquinone, 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile and 2-amino-5-hydroxynaptho[1,2-b]furan-3-carbonitrile (or carboxylate, etc...).

The third part reports on the biological evaluation of antimicrobial activity of some synthetic products by comparison with that of *Lawsonie*.

**Key words :** *Lawsonie*, antimicrobial activity, antibacterial activity, 2-hydroxynaphtoquinomethanes, 2-amino-1,4-naphtoquinone, 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4H-benzo[γ]chromene-3-carbonitrile and 2-amino-5-hydroxynaptho[1,2-b]furan-3-carbonitrile.



























































*Salix incana* L.







8-3 OPPORD

FOR THE PEOPLE



$$\% \text{ amplification} = \frac{dc - dt}{dc} \times 100$$

$$\% \text{ contribution my coefficient} = \frac{dc}{dt} \times 100$$

