

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERRI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Conception et caractérisation des calixarènes hydrosolubles
à intérêt biologique**

Présenté par : **BOUDJEMAI MOHAMED**

MEZANI MASSINISSA

Le 01/10/2022, devant le jury composé de :

M^{me} KICHOU NOURA	MCA	UMMTO	Président
M^{me} BENZAOUZ AMINA	MCA	UMMTO	Examineur
M^{me} IGHILAHIRIZ KARIMA	MCB	UMMTO	Encadreur

Remerciements

Nous tenons à exprimer nos profondes gratitudee à Madame **IGHILAHRIZ Karima**, Maitre de conférences classe B à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour son encadrement, ses encouragements, ses conseils, sa compréhension, sa grande disponibilité et tous les efforts qu'elle a déployé afin de mener à terme ce travail.

Nos remerciements les plus respectueux vont aussi à Madame **MAAMERI-BELKADI Sabah**, Ingénieur de Laboratoire chimie physique à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour son soutien, ses conseils et son apport pour la réalisation de ce travail.

Nos immenses remerciements à Madame **KICHOU Nora**, Maitre de conférences classe A à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.

Nous voudrions adresser nos vifs remerciements également à Madame **BENAZOUZ Amina**, Maitre de conférences classe A à l'université de Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou d'avoir accepté d'examiner et de juger ce mémoire.

Nous n'oublions pas de remercier tous les membres du laboratoire de chimie organique pour leurs aides au cours des jours de stage.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A nos parents si chers et si précieux.

« Source de tendresse et exemple de dévouement ».

A nos frères et sœurs.

A nos cher(es) amis(es) et camarades.

Chapitre I : Etude Bibliographique

INTRODUCTION

I.1. Les calixarènes.....	3
I.1.1. Définition.....	3
I.1.2. Nomenclature.....	3
I.1.3. Structure et conformation.....	4
I.1.4. Méthode de synthèse des calixarènes.....	5
I.1.4.1. Synthèse en une seule étape.....	5
I.1.4.2. Synthèse en plusieurs étapes.....	6
I.1.5. Cyclisation des oligomère linaires.....	8
I.1.6. Généralité sur la synthèse des calixarènes par voie micro.....	9
I.1.7. Fonctionnalisation des calixarènes.....	10
I.1.7.1. Fonctionnalisation et modification des ponts méthylique.....	10
I.1.7.2. Substitution en position méta des noyaux aromatiques.....	11
I.1.7.3. Substitution en position para des noyaux aromatiques.....	11
I.1.7.4. Fonctionnalisation des groupements hydroxyles.....	11
I.1.7.4.1. Monosubstitution.....	12
I.1.7.4.2. 1-3 et 1-2 disubstitution.....	12
I.1.7.4.3. Trisubstitution.....	12
I.1.7.4.4. Tétrasubstitution.....	13
I.2. Calixarènes hydrosolubles.....	13
I.2.1. Calixarènes carboxylées.....	14
I.2.1.1. Carboxylation en position para de noyau aromatique.....	14
I.2.1.2. Carboxylation des groupements hydroxyles.....	15
I.2.2. Calixarènes sulfonés.....	15
I.2.2.1. Sulfonation via la détertiobutilation.....	15
I.2.2.2. Ipso-sulfonation.....	16
I.2.2.3. Chloro-sulfonation.....	16
I.2.3. Calixarènes aminés.....	16
I.2.3.1. Amination de la couronne supérieure.....	16
I.3. Application des calixarènes dans le domaine thérapeutique.....	18
I.3.1. Vécotorisation et chimie supramoléculaire.....	19

I.3.2. Complexe d'inclusion.....	20
I.3.2.1. Structure du complexe d'inclusion.....	20
I.3.2.2. Mécanisme de formation du complexe d'inclusion.....	21
Chapitre II : Synthèse et Discussions Des Résultats	
II.1. Introduction.....	22
II.2. Procédés de synthèse des calix[4]résorcinarènes.....	22
II.2.1. Mécanisme réactionnel	22
II.2.2. Chauffage par la méthode conventionnelle.....	23
II.2.3. Chauffage sous irradiation micro-ondes.....	24
II.2.4. Caractérisation / Interprétation.....	25
II.2.4.1. Etude par chromatographie sur couche mince.....	25
II.2.4.2. Teste de solubilité.....	26
II.2.4.3. Etude par spectrométrie Infra-rouge des composés 3a-f	27
II.2.4.4. Etude par spectroscopie UV/Visible des composés 3a-f	28
II.3. Fonctionnalisation des calix[4]résorcinarènes.....	30
II.3.1. Sulfonation des calix[4]résorcinarènes.....	30
II.3.2. Mécanisme réactionnel.....	30
II.3.3. Caractérisation / Interprétation.....	31
II.3.3.1. Calcul du rendement	31
II.3.3.2. Teste de solubilité.....	32
II.3.3.3. Etude par Spectroscopie UV/Visible du composé 3aS	32
II.3.3.4. Etude par spectroscopie infra-rouge du composé 3aS	33
II.4. Complexe d'inclusion.....	34
II.4.1. Choix de la molécule invitée	34
II.4.2. La méthodes d'inclusion	34
II.4.3. Caractérisation/interprétation.....	35
II.4.3.1. Spectroscopie IR du CI	35
II.4.3.2. Etude par spectroscopie UV/Visible.....	36

Chapitre III : Partie Expérimentale

III.1. Matériels utilisés.....	37
III.1.1. Appareillage.....	37
III.1.2. Réactifs.....	38
III.1.3. Verrerie et autre.....	39
III.2. Manipulation.....	40
III.2.1. Procédure générale pour la synthèse des composés 3a-g.....	40
III.2.2. Procédure de sulfonation du composé 3a.....	41
III.2.3. Procédure de préparation du complexe d'inclusion	41
III.2.4. Nomenclature et structure des produits synthétisés	42
Conclusion général	
Références bibliographique	

Abs	Absorbance
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ar	Aromatique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Complexe d'inclusion
cm	Centimètre
DMF	<i>N, N</i> -Diméthylméthanamide
g	Gramme
h	Heure
IR	Infra-rouge
min	Minute
MO	Micro-onde
M	Masse molaire
ml	Millilitre
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
nm	Nanomètre
PRX	Piroxicam
Pf	Point de fusion
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
t-bu	Tertiobutyle
THF	Tétrahydrofurane
UV/vis	Ultra-violet visible
W	Watt
°C	Degré Celsius
3a	Tétraéthylcalix[4]résorcinarène
3aS	Tétraéthylsulfonatométhylcalix[4]résorcinarène

Figure 1: Modèle moléculaire de l'espace de cavité d'un tétramère cyclique et un calixarène.....	1
Figure 2 : Différentes structure des calixarènes.....	3
Figure 3 : Quelques exemples de nomenclature des calix[4]arènes.....	4
Figure 4 : Structure de base des calixarènes.....	4
Figure 5 : Différentes conformations des calix[4]arènes.....	4
Figure 6 : Différents sites de fonctionnalisation des calixarènes.....	10
Figure 7 : Calix[4] arène fonctionnalisé au niveau des ponts méthylique.....	10
Figure 8 : Représentation des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion.....	20
Figure 9 : Spectre infra-rouge du composé 3a	27
Figure 10 : Spectre UV-visible du composé 3a	29
Figure 11 : Spectre UV-visible du composé 3aS	32
Figure 12 : Spectre infra-rouge du composé 3aS	33
Figure 13 : Structure du PRX	34
Figure 14 : Spectre infra-rouge du CI	36
Figure 15 : Spectre UV/visible du CI	36
Figure 16: Montage de synthèse des composés 3a-g	40
Figure 17 : Montages de synthèse des composés 3a-g par voie MO	40
Figure 18 : Sulfonations du composé 3a	41
Figure 19 : Préparation du complexe d'inclusion.....	41

Schéma 1 : Mécanisme de synthèse des calix[4]arènes en milieu basique.....	5
Schéma 2 : Mécanisme de synthèse des calix[4]arènes en milieu acide.....	6
Schéma 3 : Mécanisme de synthèse multi-étapes non convergente.....	7
Schéma 4 : Mécanisme de synthèse multi-étapes convergente.....	7
Schéma 5 : Mécanisme de cyclisation des oligomères linéaire.....	8
Schéma 6 : Mécanisme de cyclisation des oligomères linéaire.....	8
Schéma 7 : Réaction de synthèse des calix[4]arènes par voie micro-onde.....	9
Schéma 8 : Mécanisme de fonctionnalisation des calix[4]arènes en position para.....	11
Schéma 9 : Monosubstitution des calix[4]arènes.....	12
Schéma 10 : 1,2 et 1,3-Disubstitution des calix[4]arènes.....	12
Schéma 11 : Trisubstitution des calix[4]arènes.....	13
Schéma 12 : Carboxylation par voie radicalaire.....	14
Schéma 13 : Mécanisme de formation des calix[4]arènes para carbonylés.....	15
Schéma 14 : Mécanisme de carboxylation des groupements hydroxyles.....	15
Schéma 15 : Sulfonation via détertiobutylation.....	16
Schéma 16 : Réaction d'Ipso-sulfonation.....	16
Schéma 17 : Chloro-sulfonation des calix[4]arènes.....	16
Schéma 18 : Mécanisme d'amination des calix[4]arènes.....	17
Schéma 19 : Amination en position para des calix[4]arènes.....	17
Schéma 20 : Amination par couplage diazoïque.....	17
Schéma 21 : Réaction d'obtention des calix[4]résorcinarènes.....	22
Schéma 22 : Mécanisme de la formation des composés 3a-g	22
Schéma 23 : Réaction de formation des composés 3a-g	23
Schéma 24 : Réaction de synthèse des composés 3a-g par voie MO.....	24
Schéma 25 : Sulfonation des calix[4]résorcinarènes.....	30
Schéma 26 : Mécanisme réactionnelle de formation du composé 3aS	31
Schéma 27 : Mécanisme probable formation du complexe d'inclusion.....	35

Tableau 1 : Applications des calix[n]arènes dans le domaine thérapeutique.....	18
Tableau 2 : Rendements obtenue par voie conventionnelle pour les composés 3a-g	23
Tableau 3 : Rendements obtenue par voie micro-onde pour les composé 3a-g	24
Tableau 4 : Rapports frontaux des composés 3a-g	26
Tableau 5 : Solubilité des composés 3a-g dans différents solvants.....	26
Tableau 6 : Fréquences des différentes bandes de vibration IR des composés 3a-g	28
Tableau 7 : Principale bande d'absorption des composés 3a-g	29
Tableau 8 : Avancement de la réaction de sulfonation.....	31
Tableau 9 : Appareils utilisé lors de la synthèse des différents composés.	37
Tableau 10 : Réactifs utilisés pour la synthèse chimique et la caractérisation structurale des différents composés.....	38
Tableau 11 : Verrerie et autres matériels utilisés pour la synthèse et la caractérisation structurale des molécules synthétisées.....	39

INTRODUCTION

Un macrocycle peut se définir comme une macromolécule cyclique ou une partie cyclique macromoléculaire. La chimie macrocyclique a connu son essor à partir des années 60 et depuis elle n'a pas cessé de s'enrichir en passant par les différentes étapes permettant la conception et la découverte de différents types de molécules macrocycliques. Parmi ces macrocycles on distingue des macrocycles naturels tels que les bryostatines, les macrocycles d'algue rouge et les cyclo-dextrines et des macrocycles synthétiques comme les éthers couronnes, les cryptanes, les cryptophanes et les calixarènes qui constituent l'objet de notre étude [1-2].

Le développement de la chimie des calixarènes n'a eu lieu que dans les années 80, principalement avec les travaux de C. D. Gutsche qui a réussi à démontrer que la condensation du formaldéhyde avec le *p*-alkylphénol conduit à la formation d'oligomères cycliques de tailles différentes isolables sous forme de tétramère, hexamère et octamère, par la même occasion C.D Gutsche a introduit le terme calixarène pour désigner cette oligomère cyclique obtenue, ce terme est constitué d'un préfixe « calix » qui signifie vase et d'un suffixe « arène » qui indique la présence d'unités benzéniques dans le macrocycle (figure 1) [3].



Figure 1: Modèle moléculaire de l'espace de cavité d'un tétramère cyclique et un calixarène.

Ainsi les calixarènes sont défini comme des macrocycle, constitué de plusieurs unités aromatiques relier entre elles par des ponts méthyliques et l'ensemble de la structure du macrocycle forme une conne renfermant une cavité dont le bord supérieur ainsi que le bord inferieur contiennent plusieurs sites pouvant être fonctionnalisés permettant l'obtention de divers structures bien défini ayant d'excellentes propriétés de complexation et de ce fait les calixarènes sont souvent utilisés comme plateforme organisatrice dans les systèmes d'inclusions hôte-invité ou de reconnaissance moléculaire [4].

Ce présent travail est divisé en trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous nous sommes intéressés à une étude bibliographique sur la synthèse et la fonctionnalisation des calix[4]arènes ainsi à leur complexation.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse et la sulfonation des calix[4]résorcinarènes, suivi par la méthode de préparation d'un complexe d'inclusion (système hôte-invité) des calix[4]résorcinarènes avec le piroxicam qui est un principe actif hydrophobe, ayant une faible biodisponibilité en raison de sa faible solubilité dans le milieu gastro-intestinal, la méthode du complexe d'inclusion nous permet de remédier à ce problème, en exploitant les propriétés de la molécule hôte pour améliorer la solubilité du piroxicam dans les milieux aqueux.

Enfin, le troisième chapitre c'est la partie expérimentale, dans laquelle les différents moyens et méthodes utilisés lors de notre travail ont été décrites.

Chapitre I

Etude Bibliographique

I.1 Les Calixarènes

I.1.1. Définition

Les calix[4]arènes appartiennent à une famille de composés majeurs, qui joue le rôle de molécules hôte dans plusieurs applications dans le domaine biologique et pharmaceutique.

Le terme calix[4]arènes est utilisé pour désigner les *n*-méta-cyclophanes, ces composés sont constitués de *n* unités aromatique (I) relié entre elles par des ponts méthyliques en position méta (2,6), si l'unité des calix[*n*]arènes porte un groupement hydroxyle on obtient des calix[4]arènes phénoliques (II), qui sont constituer de *n* unités phénoliques reliaer entre elles en position ortho du groupement hydroxyle par des ponts méthyliques ou sulfuriques, dans ce cas les groupements hydroxyles peuvent être des intra-annulaires ou des extra-annulaires, comme on distingue aussi des calix[*n*]résorcinarènes (III) qui sont des calix[*n*]arènes dérivé du résorcinol [3].

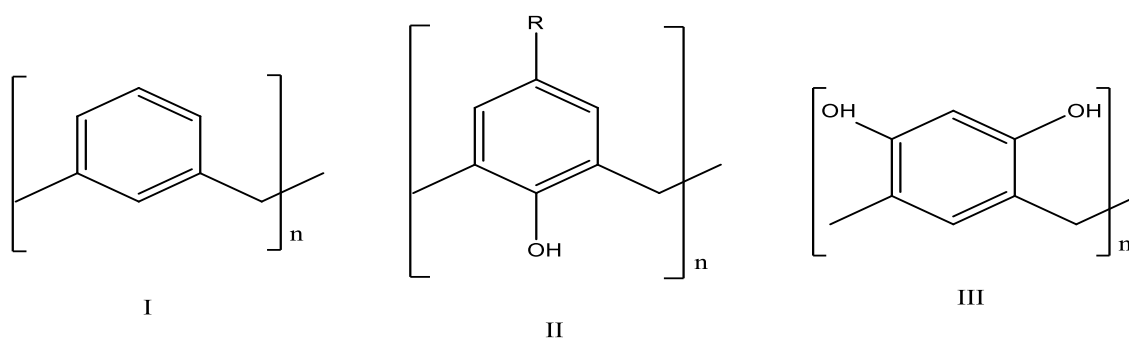


Figure 2 : Différentes structures des calixarènes.

I.1.2. Nomenclature

Les calix[*n*]arènes sont nommé généralement de la façon suivante : “*alkyl-calix[*n*]arène*”. Le préfixe "calix" provient de la ressemblance de la forme conique des tétramères cycliques à l'état solide avec celle des vases de la Grèce antique, le suffixe "arène" désigne la présence d'unités phénoliques ou benzéniques dans le macrocycle. Le nombre de noyaux aromatiques du macrocycle est indiqué par le chiffre *n*, placé entre le préfix "calix" et le suffixe "arène". L'addition d'un préfixe (le groupement alkyle) permet d'identifier la nature et la position du groupement alkyle. Dans la figure ci-dessous, on représente quelques exemples de calix[*n*]arènes [5].

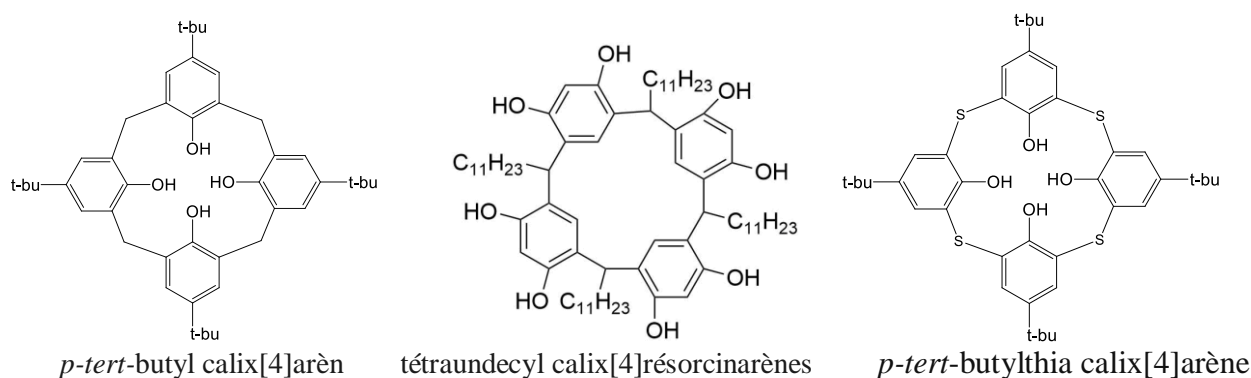


Figure 3 : Quelques exemples de nomenclature des calix[4]arènes.

I.1.3. Structure et conformation

Les calixarènes ont une structure semblable à celle des cyclo-dextrines, justifié par la présence de noyaux aromatiques dans un arrangement cyclique, cette structure est caractérisée par une partie haute, une partie basse et une cavité de taille variable (Figure 4).

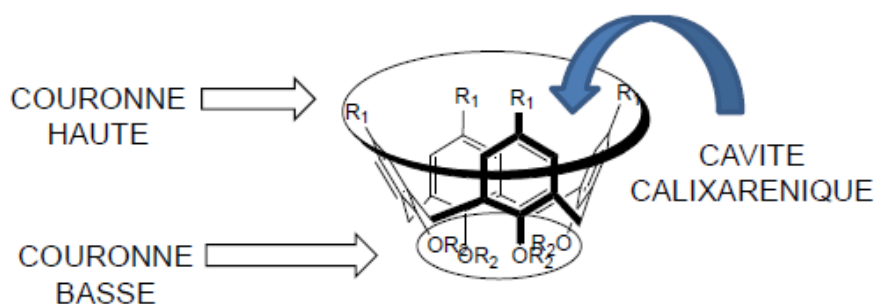


Figure 4 : Structure de base des calixarènes.

Le squelette des calixarènes possède une grande flexibilité due à la libre rotation des unités phénoliques autour des ponts méthyléniques (ArCH_2Ar). Ainsi, les calix[4]arènes peuvent exister sous quatre conformations extrêmes : cône, cône partiel, 1,2-alternée et 1,3-alternée [5].

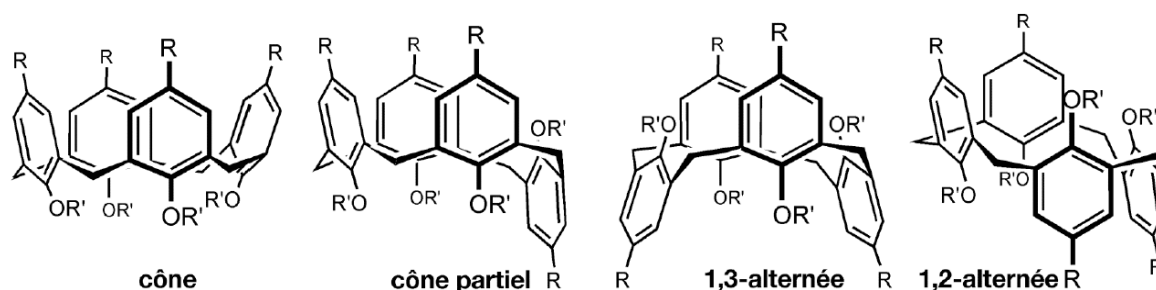


Figure 5 : Différentes conformations des calix[4]arènes.

I.1.4. Méthodes de synthèse des calixarènes

I.1.4.1. Synthèse en une seule étape "one-step"

Cette méthode a été développée par Gutsche. Elle permet d'obtenir les calix[4]arènes en chauffant un phénol en présence d'un aldéhyde cette réaction est catalysée soit par une base soit par un acide de Lewis ou de Bronsted. Les rapports molaires des réactifs de départ, la température du milieu réactionnelle et le choix du catalyseur utilisé sont des facteurs importants qui peuvent influencer sur le rendement final de la réaction [3].

• En milieu basique

La condensation de *p-ter*-butylphénol et du formaldéhyde, en présence de NaOH aboutie à la formation des calixarènes [6], comme le montre le schéma suivant :

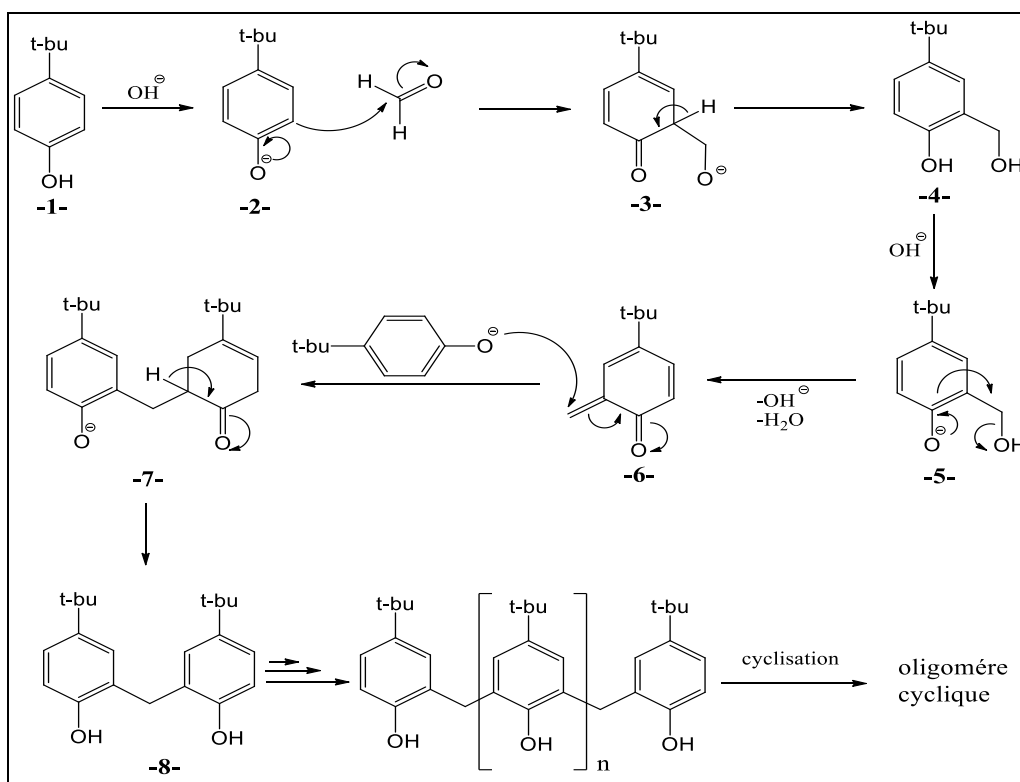


Schéma 1 : Mécanisme de synthèse des calix[4]arènes en milieu basique.

Ce mécanisme réactionnel montre que la synthèse des calixarènes en milieu basique, débute par la formation d'un phénolate composé **2** suite à l'arrachement du proton de la fonction alcool par la base. Ce dernier étant très réactif réagira avec le groupement carbonyle du formaldéhyde par une réaction de substitution électrophile pour former l'intermédiaire **4**. En présence de la soude le composé **4** se transforme en **6**, qui à son tour réagira avec le phénolate pour donner le composé **8** et le processus se poursuit jusqu'à la formation d'un oligomère linéaire, qui par une réaction de cyclisation formera le produit final [4].

• En milieu acides

Les calixarènes peuvent aussi être synthétisés en présence d'un catalyseur acide, utilisant un acide de Lewis ou de Bronsted comme le montre le schéma suivant :

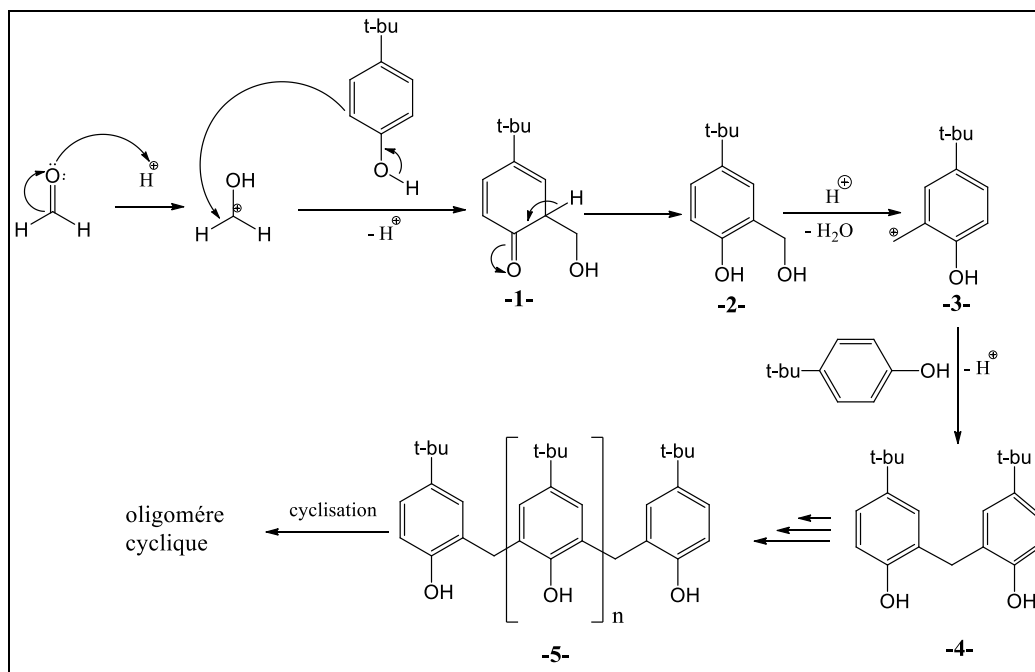


Schéma 2 : Mécanisme de synthèse des calix[4]arènes en milieu acide.

La protonation du formaldéhyde permet la formation d'un carbocation, qui réagira par une réaction de substitution électrophile avec le phénol pour former le composé **1**. Ce dernier subira une déshydratation puis réagira avec le phénol par une réaction de substitution électrophile pour donner le composé **4**, ce processus se poursuit jusqu'à la formation d'un oligomère linéaire qui va se cycliser pour donner le produit final [**4**].

I.1.4.2 Synthèse en plusieurs étapes "multi-step"

On distingue deux méthodes de synthèse multi-étapes

➤ Synthèse multi-étape non convergente

C'est une méthode développée par Hayes et Hunter, elle comporte plusieurs étapes séquentielles, qui consiste à préparer l'*o*-bromophénol en faisant une bromation du phénol, suivi d'une condensation avec du formaldéhyde en présence d'une base pour former l'*o*-bromométhylphénol, qui va réagir avec un autre phénol pour former un oligomère linéaire qui par la suite subira une cyclisation pour donner l'oligomère cyclique [**7-8**].

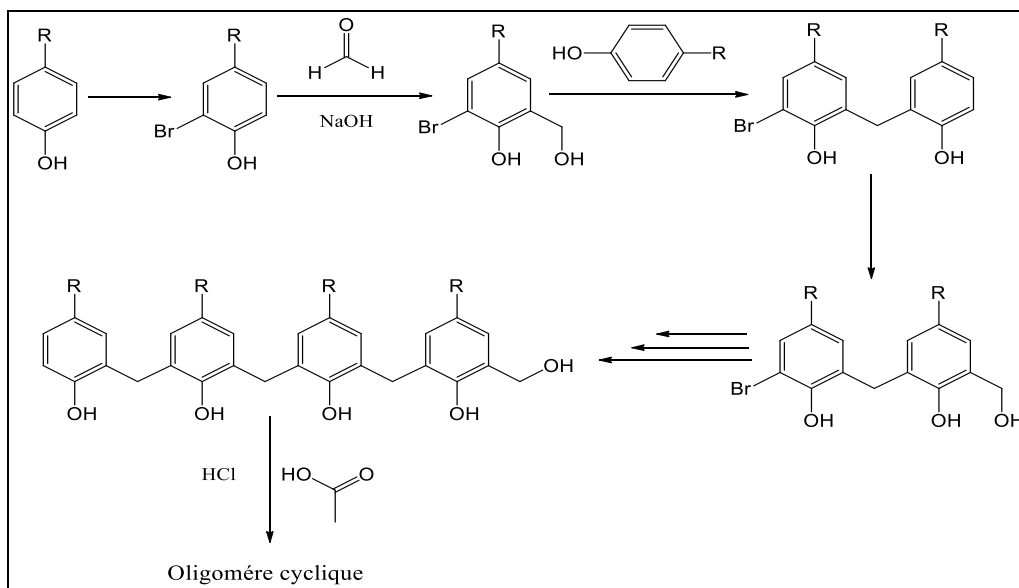


Schéma 3 : Mécanisme de synthèse multi-étapes non convergente.

➤ Synthèse multi-étape convergente

Cette méthode a été développée par Böhmer dont le but d'améliorer le rendement de la synthèse, en diminuant le nombre d'étapes réactionnelles de la méthode multi-étape non convergente. C'est une méthode de type 3+1, elle consiste à préparer un trimère linéaire qui par la suite est cyclisé par l'ajout d'un di-*o*-halogénométhylphénol, ainsi on obtient le calix[4]arène portant différents groupements en *para* avec un rendement variable[9,11].

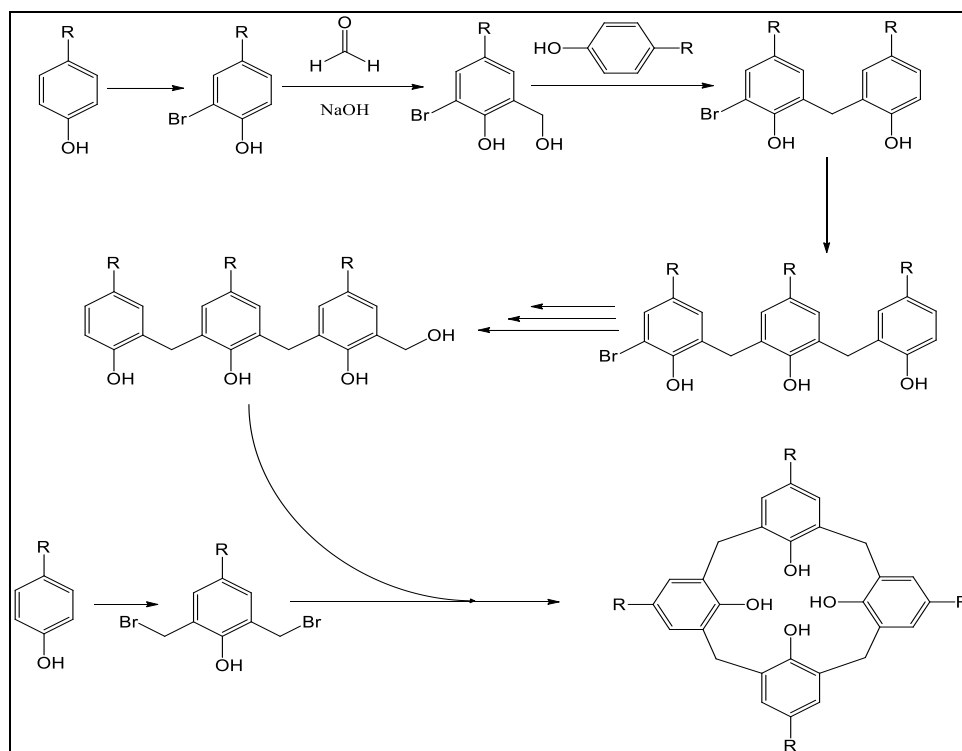


Schéma 4 : Mécanisme de synthèse multi-étapes convergente.

I.1.5. Cyclisation des oligomères linaires

Le mécanisme de formation des oligomères cycliques à partir des oligomères linaires manque encore de clarté, les travaux de Gutsche et *coll.* concernant le mécanisme de la cyclisation des oligomères linaires aboutissent à deux hypothèses :

- la première hypothèse suppose que le macrocycle est formé à partir d'un tétramère linaires mono ou dihydroxyméthylé. Ce dernier ayant une conformation en zig-zag et sous l'effet de la température et la présence d'une base, les deux extrémités de la chaîne subissent un rapprochement, afin de former un pseudo calix[4]arène qui subira une cyclisation par déshydratation si il s'agit d'un tétramère mono hydroxyméthylé, ou par élimination d'une molécule de formaldéhyde si il s'agit d'un tétramère dihydroxyméthylé [12].

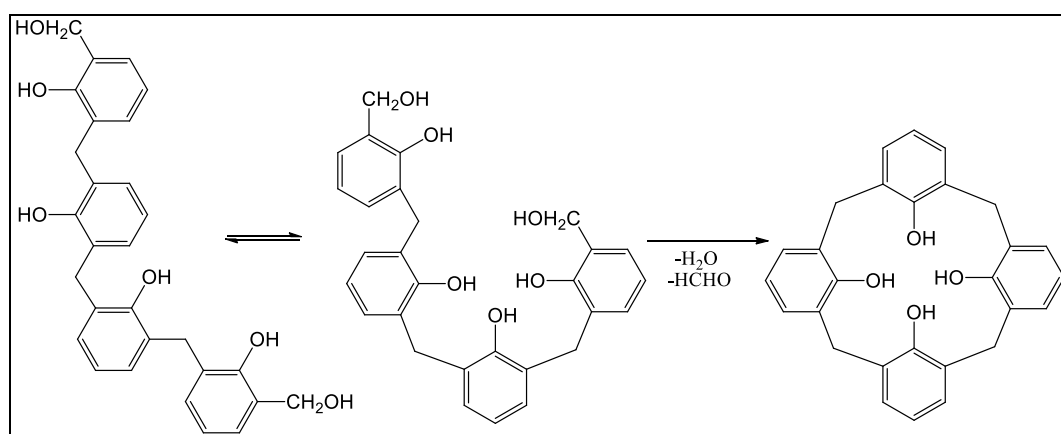


Schéma 5 : Mécanisme de cyclisation des oligomères linaires.

- La deuxième hypothèse suppose que le macrocycle est formé à partir de deux dimères linaires dihydroxyméthylés, qui réagissent par interaction intramoléculaire (liaison hydrogène entre les groupements hydroxyles) pour former un hémicalix[4]arène, qui pourrait se cycliser par élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule de formaldéhyde [13].

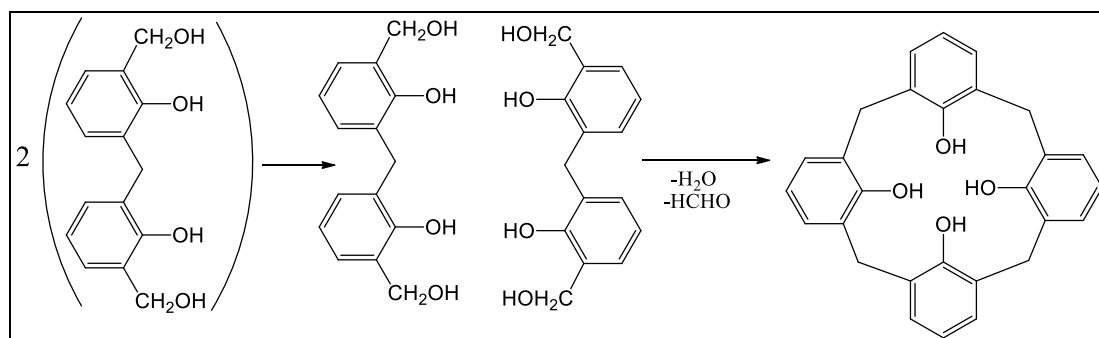


Schéma 6 : Mécanisme de cyclisation des oligomères linaires.

I.1.6. Généralités sur la synthèse des calixarènes par micro-ondes

L'activation par micro-ondes est une technique de chauffage qui repose sur l'interaction entre l'onde et la matière, dans ce procédé la chaleur est produite suite au mouvement et au frottement des molécules entre elles, sous l'effet du champ électromagnétique. Cette approche est de plus en plus utilisée en synthèse organique, car elle est simple et facile à mettre en œuvre, économique, rapide et sélectif. Elle permet d'éviter les montages compliqués et gourmand en énergie et de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes avec des rendements acceptables comparés aux rendements obtenus par la méthode classique.

Cependant, les réactions chauffées au micro-onde peuvent être dangereuses car le point d'ébullition des différents solvants sont atteints très rapidement. Pour éviter tout risque d'explosion il faut prendre quelques précautions, les réactions doivent être menées dans des systèmes fermés, les récipients utilisés doivent être en Téflon transparent aux micro-ondes et résistant à des températures allant jusqu'à 250°C et à des pressions de 80 psi et les quantités de produit utilisé ne doivent pas dépasser 1/10 du volume totale du récipient utilisé [14].

En utilisant le chauffage par micro-onde, Numara et ses collaborateurs ont mis au point une méthode de synthèse *p*-tertbutylcalix[4]arène à partir *p*-ter-butylphénol et du formaldéhyde. Namura a aussi démontré la faisabilité d'une mitose moléculaire par voie micro-onde, en transformant des hexamères et des octamères en tétramères cycliques. Les rendements obtenus sont 37% pour l'hexamère et 52% pour l'octamère [15].

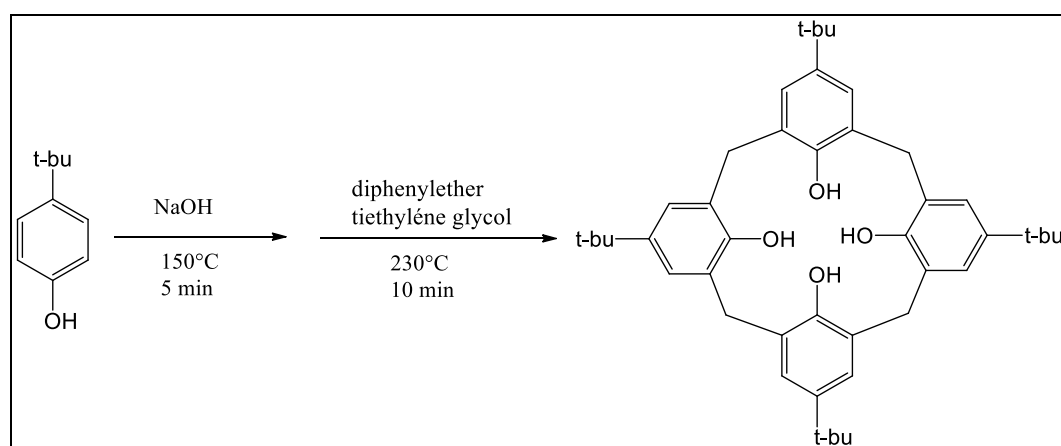


Schéma 7 : Réaction de synthèse des calix[4]arène par voie micro-onde.

I.1.7. Fonctionnalisation des calixarènes

La fonctionnalisation des calixarènes consiste à accrocher de nouveaux groupements fonctionnels sur le macrocycle afin de modifier ses propriétés physico-chimiques (solubilité, taille de la cavité)

- Les calixarènes peuvent être fonctionnalisés en quatre positions (figure 6)

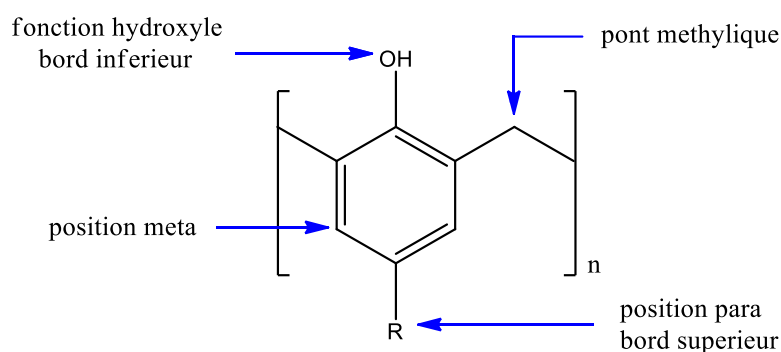


Figure 6 : Différents sites de fonctionnalisation des calixarènes.

I.1.7.1. Fonctionnalisation et modification des ponts méthyliques

La fonctionnalisation des ponts méthyliques permet principalement de modifier la taille de la cavité du macrocycle, la modification de la nature chimique des ponts méthyliques, se fait par la substitution des groupements CH₂ dans (Ar-CH₂-Ar) par d'autres groupements X tel que CH₂SCH₂, CH₂OCH₂, S, ... de façon à avoir une liaison (Ar-X-Ar) plus au moins longue que dans (Ar-CH₂-Ar), ce qui permet d'avoir des calixarènes ayant des cavités de taille variable et des sites de coordination supplémentaires, donnant accès à de nouvelles possibilités de complexation [16-17].

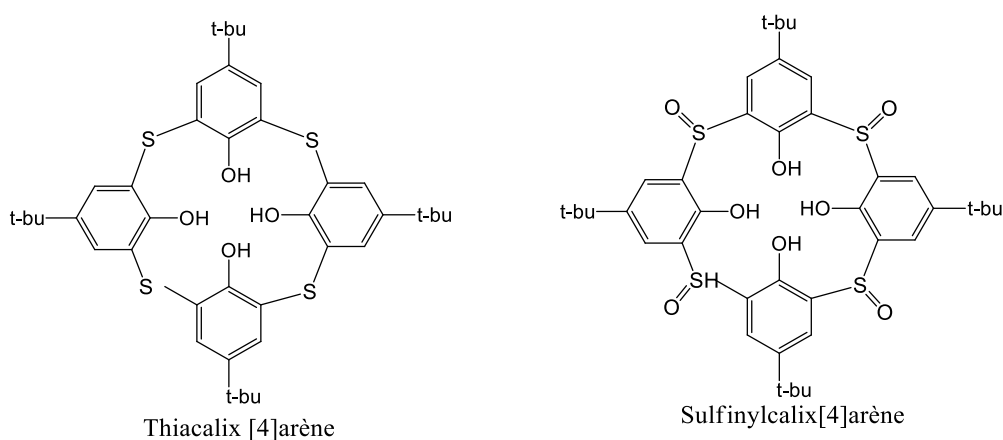


Figure 7 : Calix[4]arène fonctionnalisé au niveau des ponts méthyliques.

I.1.7.2. Substitution en position méta des noyaux aromatique

Le greffage de nouveau groupement fonctionnelle en position méta des unités phénoliques, permet d'obtenir des calix[4]arènes chiraux, ce type de fonctionnalisation est peu répondu vu qu'il n'a pas d'impact sur la taille de la cavité du macrocycle [18].

I.1.7.3. substitution en position para des noyaux aromatiques

Pour accrocher des groupements fonctionnelles en position para du noyau aromatique, on doit d'abord éliminer le groupement qui se trouve en cette position, en suit on réalise une substitution électrophile, ainsi on peut effectuer des acylations, des halogénations, des sulfonations et des nitrations [19-20].

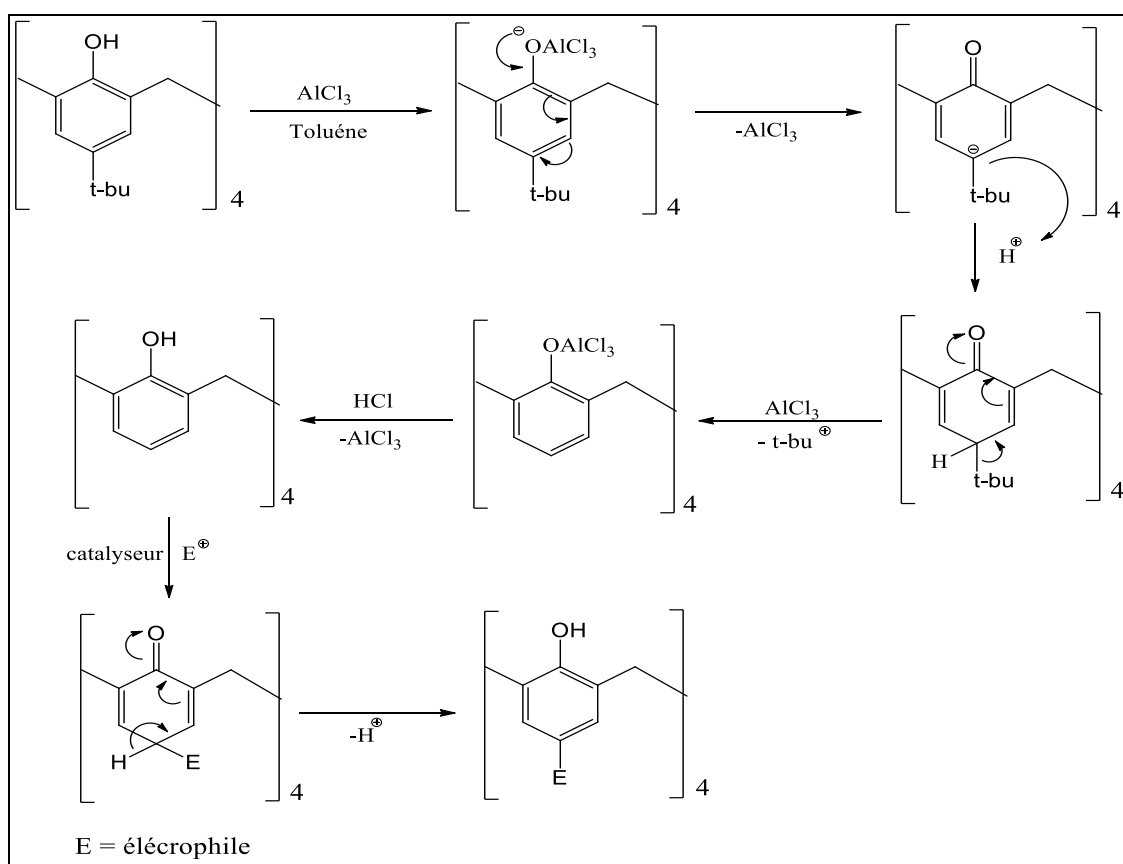


Schéma 8 : Mécanisme de fonctionnalisation des calix[4]arènes en position para.

I.1.7.4. Fonctionnalisation des groupements hydroxyles

Les groupements hydroxyles des calixarènes sont caractérisés par une réactivité diverse et variée et grâce à cette caractéristique, ces sites sont fréquemment fonctionnalisés soit de manière complète ce qui permet d'obtenir des calixarènes tétrasubstitués ou de

manière sélective et dans ce cas on obtient des calixarènes monosubstitués, disubstitués ou trisubstitués [21].

Dans le cas d'une fonctionnalisation sélective, le nombre et la position des sites fonctionnalisés dépendent du choix du solvant utilisé, la température du milieu réactionnelle, des rapports molaires des réactifs de départ et du temps de réaction [22-23].

I.1.7.4.1. Monosubstitution

Il existe plusieurs méthodes de synthèses des calixarènes monosubstitués, la plus répandue est la mono-alkylation sélective. La réaction consiste à traiter le macrocycle par des carbonates alcalines, le choix et la quantité du carbonate utilisé sont deux facteurs très importants. Afin d'avoir une bonne sélectivité de produit, on utilise l'hydrogencarbonate de sodium ou le carbonate de potassium [24-25].

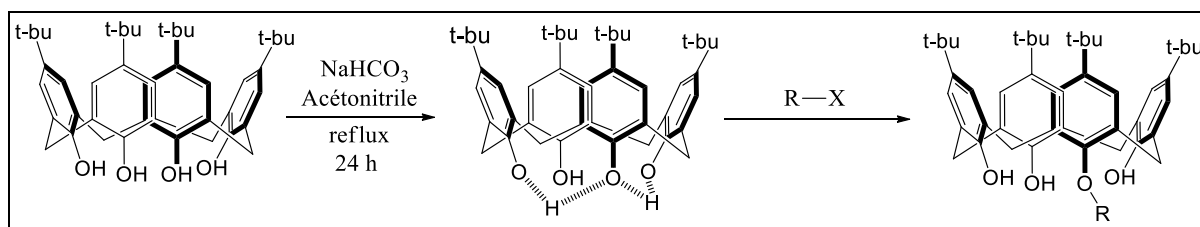


Schéma 9 : Monosubstitution des calix[4]arènes.

I.1.7.4.2. 1,3 et 1,2-Disubstitution

Les calixarènes 1,3-disubstitués sont préparés à partir du calixarènes, un agent alkylant et les carbonates de potassium à reflux d'acétone ou d'acétonitrile [26]. Les calixarènes 1,2-disubstitués sont obtenues en faisant réagir le calixarène avec du 2-(chlorométhyl)-pyridine dans le DMF anhydre en présence d'un excès de NaH [27-28].

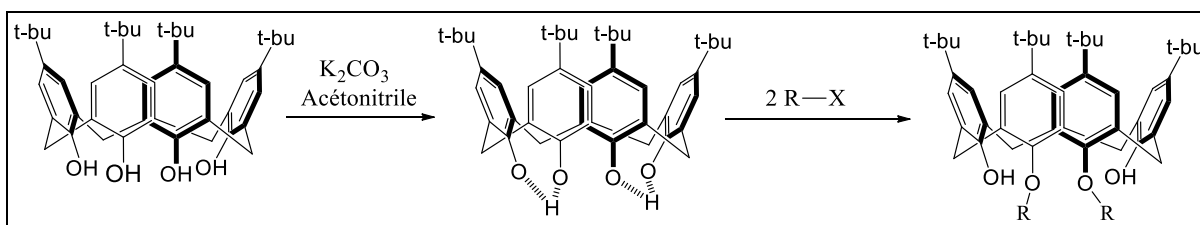


Schéma 10 : 1,2 et 1,3-Disubstitution des calix[4]arènes.

I.1.7.4.3. Trisubstitution

Les calixarènes trisubstitués sont obtenues en faisant réagir les calixarènes avec un halogénure d'alkyle en présence $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ avec un excès de BaO dans le DMF [29].

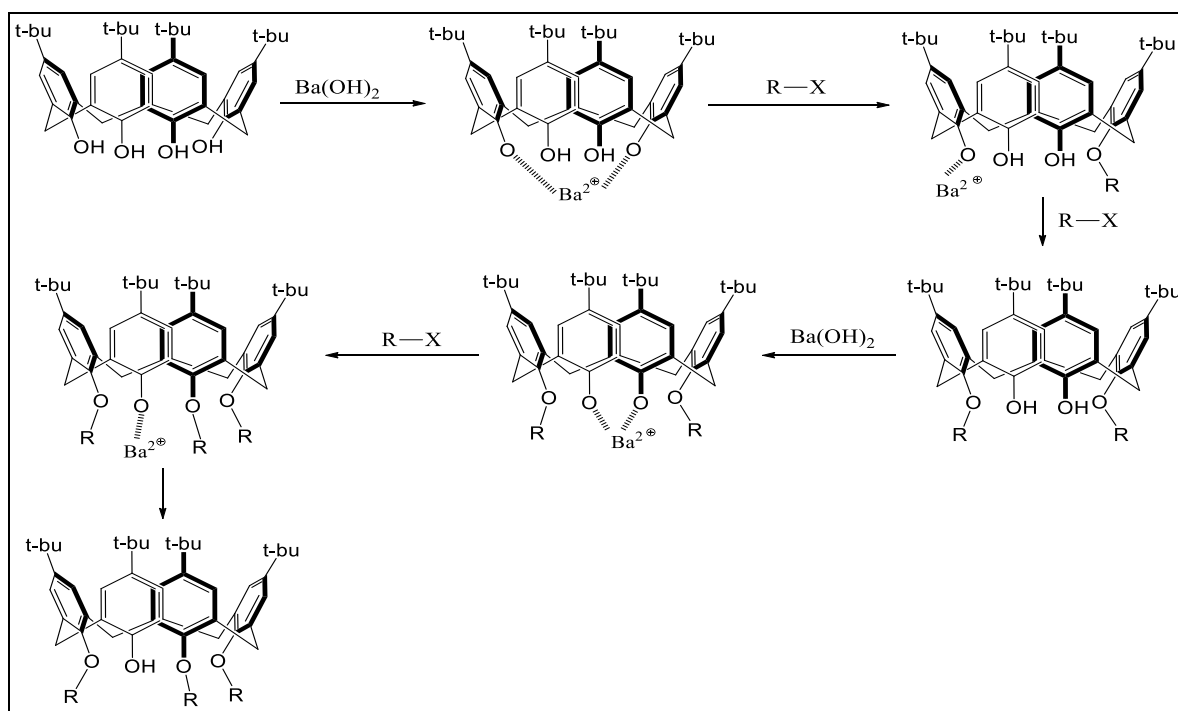


Schéma 11 : Trisubstitution des calix[4]arènes.

I.1.7.4.4. Tétrastitution

La fonctionnalisation complète des groupes hydroxyles des calixarènes est réalisée en faisant d'abord une déportation sur les quatre sites hydroxyle, en présence d'une base forte à reflux de DMF, suivi d'une réaction de substitution électrophile. [30-31].

Comme on peut aussi préparer des calixarènes tétrasubstitués en utilisant Cs_2CO_3 dans l'acétone, dans le cas où le groupe partant est plus petit que le tosylé ou l'iodure on obtient majoritairement des calixarènes en conformation cône partielle [32].

I.2. Calixarènes hydrosolubles

Les calixarènes sont des composés hydrophobes, solubles dans les solvants organiques mais insolubles dans l'eau, cette propriété représente un inconvénient majeur dans le cas où ses derniers sont destinés à des applications thérapeutiques [33].

La préparation des calixarènes hydrosolubles se fait par une fonctionnalisation hydrosolubilisante, qui consiste à incorporer des groupes chargés tels que SO_3^- , COO^- , NH_2 dans la structure du macrocycle, ces groupes sont soit attachés au niveau de la couronne supérieure du calixarène (position para des noyaux phénoliques), soit au niveau de la couronne inférieure (groupe hydroxyle), ainsi on obtient des calixarènes sulfonés, carboxylés, phosphorés et des calixarènes aminés tous solubles dans l'eau.

I.2.1. Calixarènes carboxylées

I.2.1.1. Carboxylation en position para du noyau aromatique

Gutsche et *coll* ont développé deux méthodes permettant la carboxylation de la partie haut du macrocycle :

- La première méthode consiste à synthétiser d'abord un *p*-bromo-calix[4]arène en réalisant une bromation radicalaire en position para du noyau aromatique en présence de NBS, puis le traité par le butyle lithium en suite par le dioxyde du carbone [34].

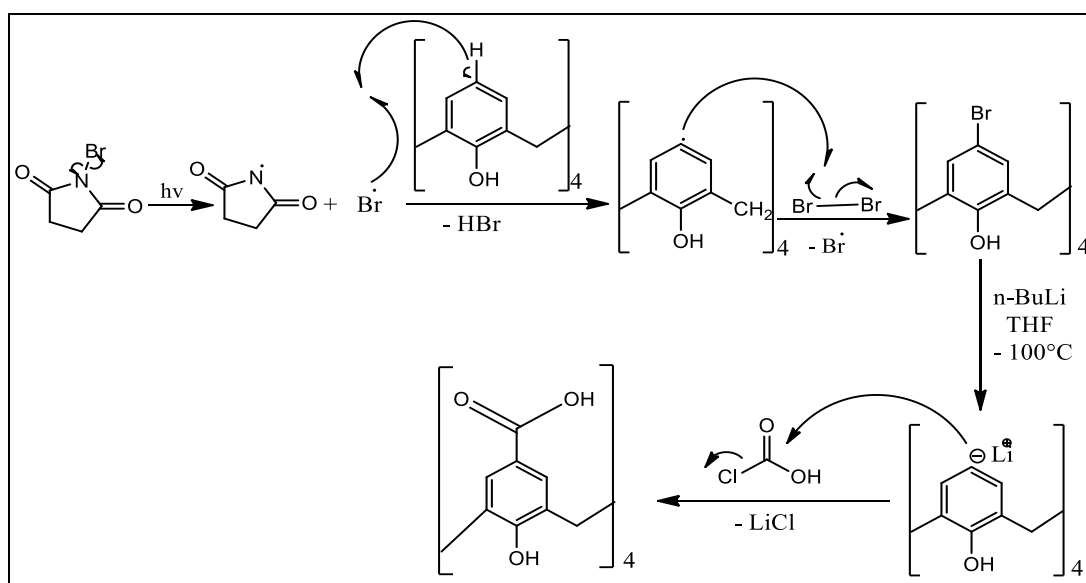


Schéma 12 : Carboxylation par voie radicalaire.

- Dans la deuxième méthode Gutsche et *coll.* réalisent d'abord une aminoalkylation sur le calixarène, en le faisant réagir avec une amine secondaire en présence du formaldéhyde (réaction de Mannich), l'amine tertiaire obtenue est alkylé par l'iodure de méthyle puis traité par du cyanure pour former le *tétra*-cyanométhyl-calixarène qui est hydrolysé pour former le produit final [35].

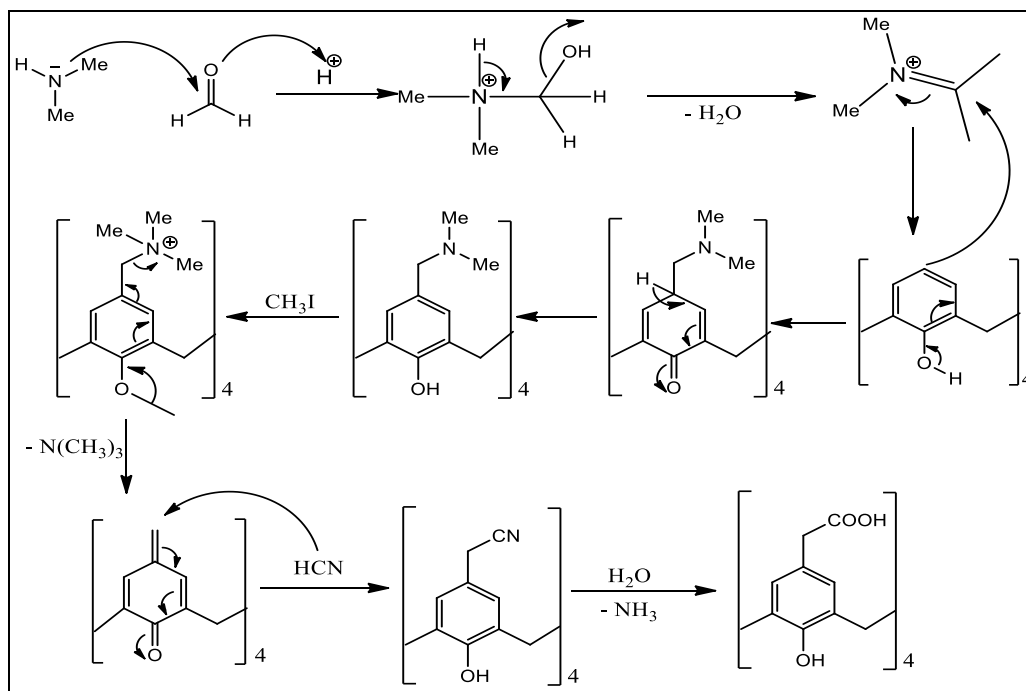


Schéma 13 : Mécanisme de formation des calix[4]arènes para carbonylés.

I.2.1.2. Carboxylation des groupements hydroxyles

La carboxylation de la partie basse peut se faire en faisant réagir le calixarène avec un acide carboxylique α -halogéné, ou un ester α -halogéné en présence d'une base forte, on obtient un calixarène *o*-alkylcarboxylés, et un polyester acétique qui est hydrolysé pour donner le produit final [36].

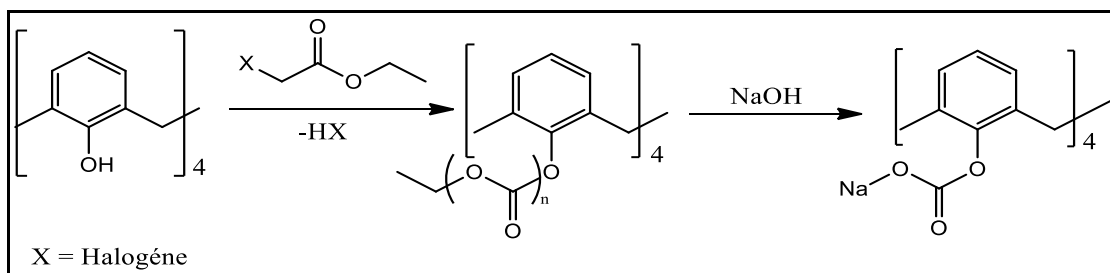


Schéma 14 : Mécanisme de carboxylation des groupements hydroxyles.

I.2.2 Calixarènes sulfoné

La sulfonation est l'une des méthodes les plus utilisées pour préparer des calixarènes hydrosolubles, les principales voies permettant la sulfonation des calixarènes sont :

I.2.2.1. Sulfonation via la détertiobutylation

Shinai et *coll.* ont développé une méthode permettant la sulfonation de la partie haut des calixarènes, le procédé consiste d'abord à éliminer le groupement tertibutyle qui se trouve en position para du noyau aromatique, le composé obtenu est traité par l'acide sulfurique concentré et à chaud [37].

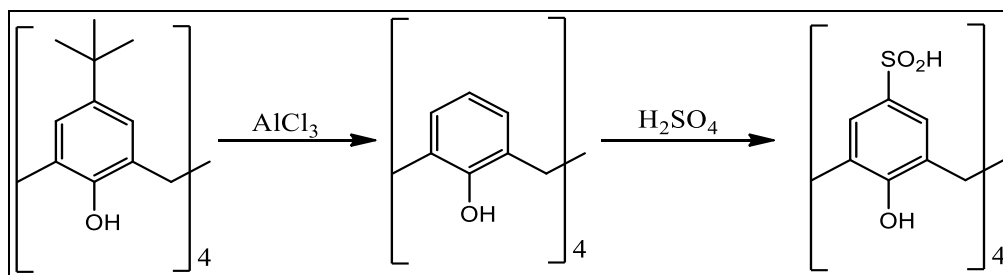


Schéma 15 : Sulfonation via détertiobutylation.

I.2.2.2. Ipso-sulfonation

Cette méthode est développée par Regnouf de Vains, elle permet de synthétiser des calixarènes sulfonés à partir du *p-ter*-butylcalix[4]arène, sans passer par l'étape de détertiobutylation, le procédé consiste à traiter directement le calixarènes par l'acide sulfonique concentré à 80 °C, d'un point de vue économique, cette voie de synthèse est particulièrement intéressante car elle permet une baisse des coûts de production [29].

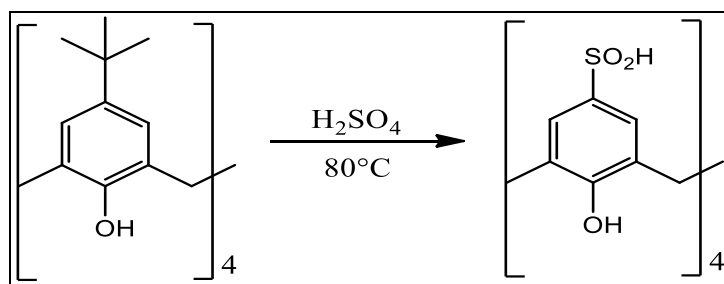


Schéma 16 : Réaction d'Ipso-sulfonation.

I.2.2.3. Chloro-sulfonation

Cette méthode consiste à faire réagir le calixarènes avec l'acide chlorosulfonique, ce qui va nous donner un dérivé chlorosulfonylé, qui est par la suite hydrolysé dans un mélange contenant de la pyridine et de l'eau salifiée en milieu basique, pour former le composé hydrosoluble [38-39].

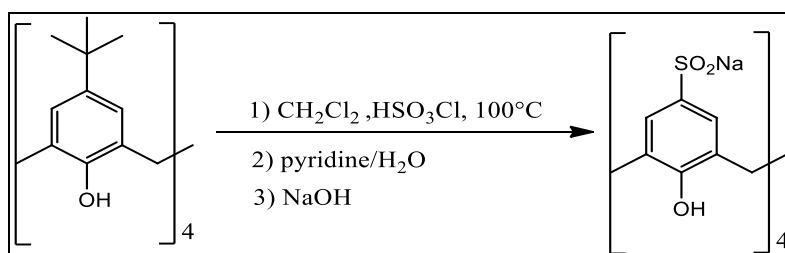


Schéma 17 : Chloro-sulfonation des calix[4]arènes.

I.2.3. Calixarènes aminé

I.2.3.1. Amination de la couronne supérieure

Elle peut se faire soit par la réaction de Mannich en présence du formaldéhyde et d'une amine secondaire, ce qui permet d'obtenir le *p*-diméthylaminométhylcalix[4]arène qui

est traité par l'iodure de méthyle pour former un dérivé ammonium, qui subira une élimination pour donner une quinonemehide, cette dernière est traitée par du cyanure pour former un dérivé *p*-cyanométhylé qui est réduit en *p*-aminoéthylcalix[4]arène [40-35].

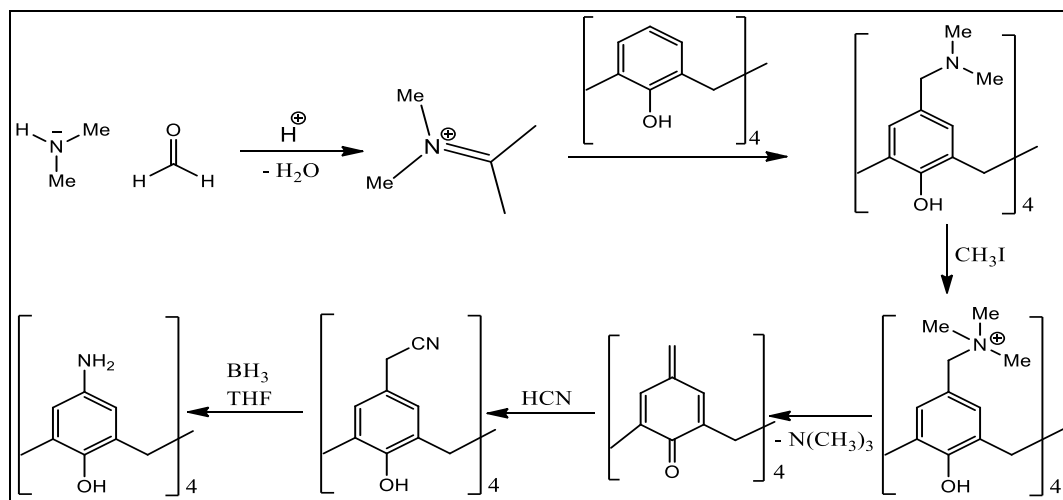


Schéma 18 : Mécanisme d'amination des calix[4]arènes.

Ou bien par nitration du *p*-*tert*-butylcalix[4]arène suivie d'une réduction par (Ni Raney/ NH_2NH_2) pour former le composé aminé [41,43].

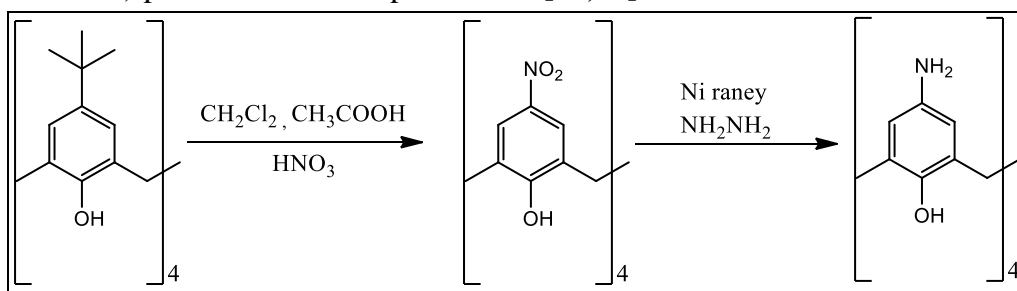


Schéma 19 : Amination en position para des calix[4]arènes.

L'amination de la partie supérieure peut se faire aussi par le couplage diazoïque, cette stratégie consiste à faire réagir le calixarène avec un sel de *p*-carboxybenzènediazonium pour obtenir un composé azoté, ce dernier est réduit par un mélange soude/hydrosulfate de sodium avant de former le composé final [44].

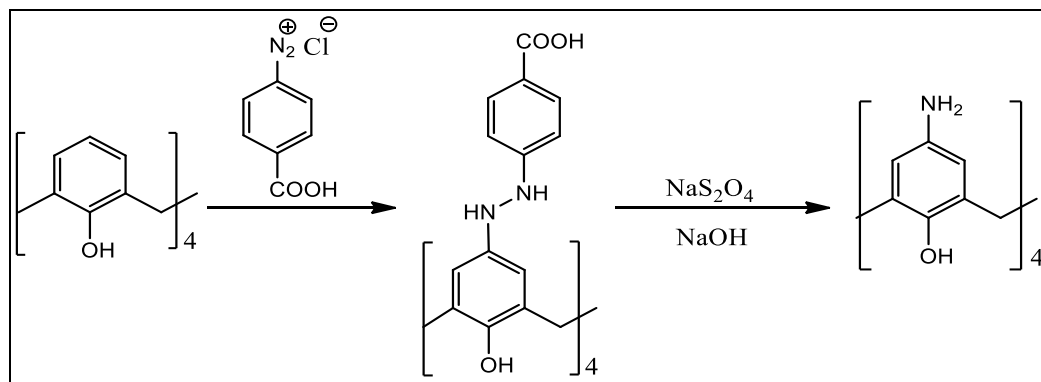


Schéma 20 : Amination par couplage diazoïque.

I.3. Application des calixarènes dans le domaine thérapeutique

Au cours des 15 dernières années, les calixarènes solubles dans l'eau et en particulier les calixarène para-sulfonato-calixarène et amphiphiles ont fait l'objet d'un intérêt progressif dans le domaine biologique. Les différentes études concernant les interactions spécifiques des calixarènes avec des molécules telles que les ions organiques et inorganiques, les peptides, les molécules organiques polaires ou neutres et les biomolécules, y compris les protéines et les lipides, sont discutées. Les interactions ont été étudiées en solution et dans le solide et le gaz à l'aide d'un large éventail de méthodes telles que la spectroscopie RMN, la cristallographie aux rayons X, la microscopie à force atomique, etc. Des connaissances de plus en plus détaillées sont obtenues sur le mécanisme des interactions des calixarènes avec les biomolécules. À l'heure actuelle, les calixarènes n'ont démontré ni toxicité ni réponse immunitaire, ce qui augmente encore leur intérêt pour le domaine des applications biopharmaceutiques. Sans aucun doute, l'utilisation des calixarènes comme molécules biopharmaceutiques montrera une forte augmentation à l'avenir [45].

Les calixarènes sont utilisés comme des enzymatiques de camouflage, des électrodes sélectives d'ions ou des capteurs, des membranes sélectives, de l'optique non-linéaire. En nanotechnologie, ils sont utilisés comme résistance négative pour la lithographie par faisceau d'électrons à haute résolution [46].

Le tableau suivant résume les principales applications des calix[n]arènes dans le domaine thérapeutique

Tableau 1 : Applications des calix[n]arènes dans le domaine thérapeutique.

Modification(s)	Activité	Mécanisme d'action
Calix[4]arène		
Groupes acide méthylènebisphosphonique et hydroxyméthylènebisphosphonique.	Anti-obésité Anti-diabétique	Qualité inhibitrice de la protéine tyrosine phosphatase [47].
Fonctionnalisé avec quatre centres platine (II).	Anti-cancéreux	Inhibiteur de croissance [48].
Glycoconjugation.	Anti-cancéreux	Réduction de la croissance tumorale [49].
Résidus d'acide phosphonique,	Anti-cancéreux	Inhiber les phosphatases telles que la phosphatase alcaline et la tyrosine

aminophosphonique et méthylènebisphosphonique.		phosphatase [50].
Acides Hydroxy méthyl phosphonique.	Anti-cancéreux	Inhiber la glutathion S-transférase et prévenir la multi résistance aux médicaments des cellules cancéreuses [51].
Thymine/adénine 2'-désoxynucléotides.	Anti-cancéreux, anti-bactérien	Inhibition de l'ADN de réplication [52].
<i>p</i> -sulfonâtes	Anti-cancéreux	Prévenir l'interaction entre les plaquettes dérivées et leur récepteur pour prévenir le facteur de croissance de l'angiogenèse [53-54].
Tétra-amines, groupes méthyle et diguanidino sur la jante inférieure avec tert-butyle, isopentyle, isobutyle et propyle sur la jante supérieure.	Anti-cancéreux	Angiogenèses inhibiteurs [55].
Composés de Platine dinucléaire	Anti-cancéreux	Inhiber la croissance tumorale [56].
Calix[6]arène		
Poly cationique modification	Anti-cancéreux	Inhibe la croissance [57].
Fraction imidazole	Anti-cancéreux	Réguler à la hausse le gène suppresseur de tumeur, gène [58].
<i>p</i> -sulfoné	Anti-cancéreux	Thérapie photodynamique [59].
Calix [8]arène		
Glycosylation	Anti-cancéreux	Prévenir la migration tumorale et la prolifération [60].
<i>p</i> -sulfoné	Anti-cancéreux	par initiation du système caspase apoptotique, et la destruction de la membrane et des mitochondries [59].

I.3.1. Vectorisation et chimie supramoléculaire

A la fin du XIXème siècle, depuis l'énoncé de la théorie «Magic Bullet» par l'immunologiste et médecin allemand Paul Ehrlich, les recherches sur la vectorisation ont fait

de considérables progrès. Cette théorie consiste en une «balle magique» jouant le rôle d'un hôte pouvant transporter une molécule dans l'organisme, à des concentrations biologiquement actives et ayant une forte affinité avec les sites d'action. Ainsi fut posé le concept de la vectorisation qui est devenu une discipline scientifique à part entière. Le vecteur doit être toléré par le patient et ne présenter aucun risque de toxicité. De plus, le vecteur idéal doit protéger le principe actif (PA) jusqu'à sa cible et permettre sa libération d'une manière dite chronobiologique, c.-à-d. tenant compte du rythme et de l'état physiologique de l'organisme. Nombreux sont les vecteurs étudiés. Ils sont soit de type biologique vivant (virus modifiés, bactéries, hématies), soit particulière (nanoparticules, liposomes, etc.), soit encore moléculaire (polymères conjugués, complexes d'inclusion des calixarène, anticorps conjugués, etc.)[61].

I.3.2. Complexe d'inclusion

Un composé d'inclusion, aussi appelé complexe d'inclusion, est un complexe dont l'un des constituants (molécule hôte), forme une cavité dans lequel sont contenus la ou les entités moléculaires d'un second genre chimique (molécule incluse). Le concept s'étend aux cristaux dont le réseau cristallin présente des interstices (en forme de tunnels de grande longueur ou de canaux) pouvant cacher une espèce incluse. L'attraction molécule hôte-molécule incluse, de nature non covalente, est habituellement affirmée par les forces de van der Waals.

Si les espaces dans le réseau hôte sont entourés de tous les côtés pour que l'espèce incluse soit « piégée » comme dans une cage, le composé est appelé un clathrate ou « composé en cage » [62].

I.3.2.1. Structure du complexe d'inclusion

De part leur structure cyclique tridimensionnelle, leur cavité et leur caractère amphiphile, les calixarènes sont nécessaires pour la formation de complexes d'inclusion de type hôte-invité à l'état solide ou en solution, avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires), où aucune liaison covalente n'est créée. Les complexes obtenus peuvent avoir de différentes dispositions structurales, se compose facultativement de plusieurs molécules de calixarène ou d'invitées (**Figure 8**). Les plus courants sont de stœchiométrie **invité: hôte** de type **1:1** ou **2:2**. La seconde est acquise lorsqu'une molécule est trop volumineuse pour s'insérer complètement au milieu de la cavité, son autre extrémité laissée libre du moment qu'elle est enfermée par une autre molécule de calixarène [62].

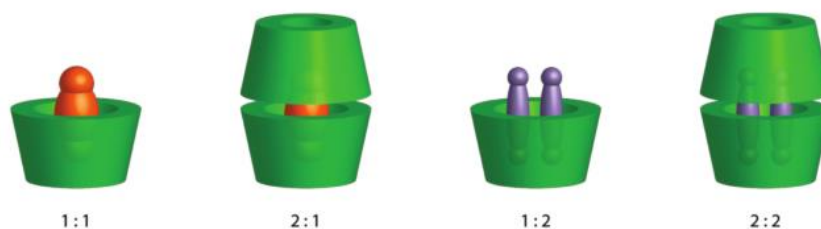


Figure 8: Représentation des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion.

I.3.2.2. Mécanisme de formation du complexe d'inclusions

La formation des complexes d'inclusion peut se réaliser aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la molécule hôte, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable [63].

La formation d'un complexe d'inclusion : invité peut être décrit en 5 étapes [64].

1. Les molécules d'eau sont relâchées de la cavité de la molécule hôte suite à l'assemblage de l'invité et de la molécule hôte. Par suite, le degré de liberté des molécules d'eau éjectées augmente en raison de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.
2. L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'entoure.
3. L'invité s'introduit et occupe la cavité de la molécule hôte formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Vander Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogènes.
4. Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogènes entre elles.
5. La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé.

Chapitre II

Synthèse Et Discussions

Des Résultats

II.1. Introduction

Plusieurs travaux ont été publiés sur la synthèse des calixarènes, dans notre travail nous avons repris cette réaction, et on a synthétisé une série de composés **3a-g**, en suite on a effectué une sulfonation sur le composé **3a** pour le rendre hydrosoluble, le composé obtenu est utilisé comme molécule hôte pour la réalisation d'un complexe d'inclusion avec un principe actif hydrophobe [65].

II.2. Procédés de synthèse des calix[4]résorcinarènes

Les calix[4]résorcinarènes sont préparés en faisant réagir des quantités équimolaires de résorcinol avec une séries aldéhydes (aliphatique et aromatique) en présence d'acide chlorhydrique à reflux d'éthanol, selon deux modes de chauffage : le chauffage conventionnel et les irradiations M.O. L'objectif de la manipulation est de synthétiser les calix[4]résorcinarènes mais aussi de faire une étude comparative entre les deux méthodes d'activation [65].

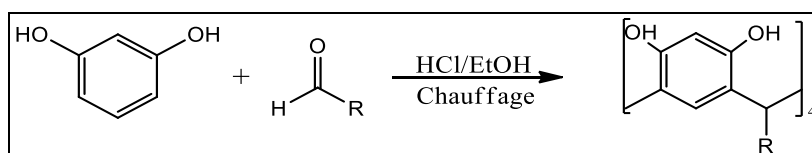


Schéma 21 : Réaction d'obtention des calix[4]résorcinarènes.

II.2.1. Mécanisme réactionnel

Le Schéma 22 montre le mécanisme réactionnel de la formation des composés **3a-g** en présence de l'acide chlorhydrique (HCl) comme catalyseur acide. La première étape correspond à la protonation de la fonction carbonyle par HCl afin de favoriser l'attaque de résorcinol, suivie par une deuxième protonation de l'oxygène (qui provient de l'aldéhyde) puis une déshydratation. L'opération se répète quatre fois afin d'avoir le composé final.

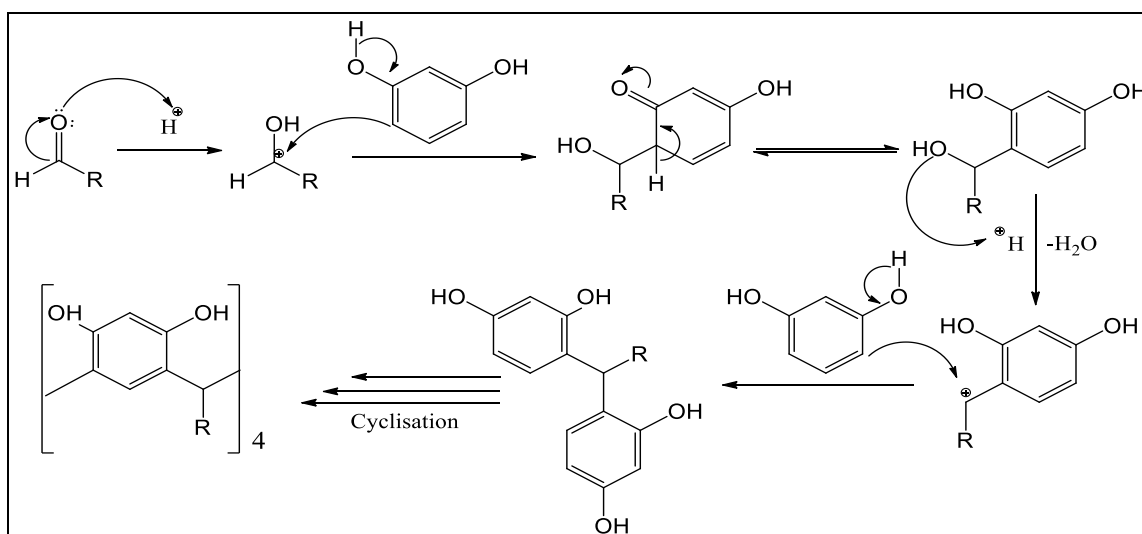


Schéma 22 : Mécanisme de la formation des composés **3a-g**.

II.2.2. Chauffage par la méthode conventionnelle

Nous avons fait réagir le résorcinol en quantité équimolaire avec les différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques dans l'éthanol en présence de l'acide chlorhydrique. Les mélanges réactionnels sont ensuite portés sous agitation à reflux dans un bain de sable pendant 18 heures. Le produit obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau pour éliminer toutes traces d'acide.

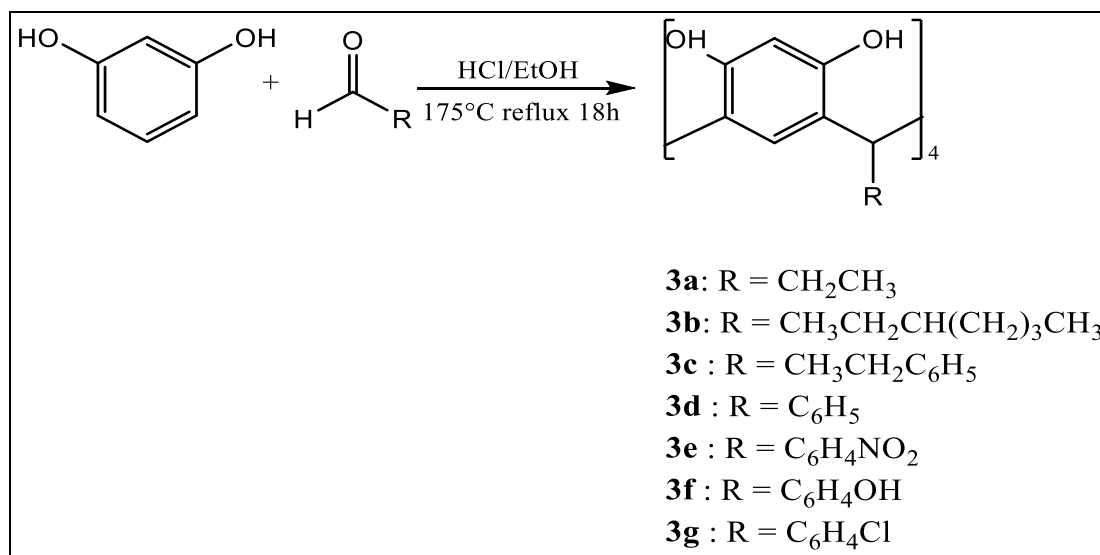


Schéma 23 : Réaction de formation des composés 3a-g.

Les résultats de la synthèse par voie conventionnelle sont regroupés dans le **tableau 2**

Tableau 2 : Rendements obtenue par voie conventionnelle pour les composés 3a-g.

Composés	Rdt (%)	Pf (°C)	Pf litt. (°C) [66]
3a	48	305	>300
3b	51	329	/
3c	42	300	>300
3d	61	278	285-300
3e	66	297	258-290
3f	58	264	/
3g	62	315	>300

II .2.3. Chauffage sous irradiations micro-ondes

L'activation par micro-onde permet d'obtenir des calix[4]résorcinarènes en soumettant un mélange équimolaire de résorcinol et d'aldéhyde au irradiation micro-ondes pendant quelques minutes.

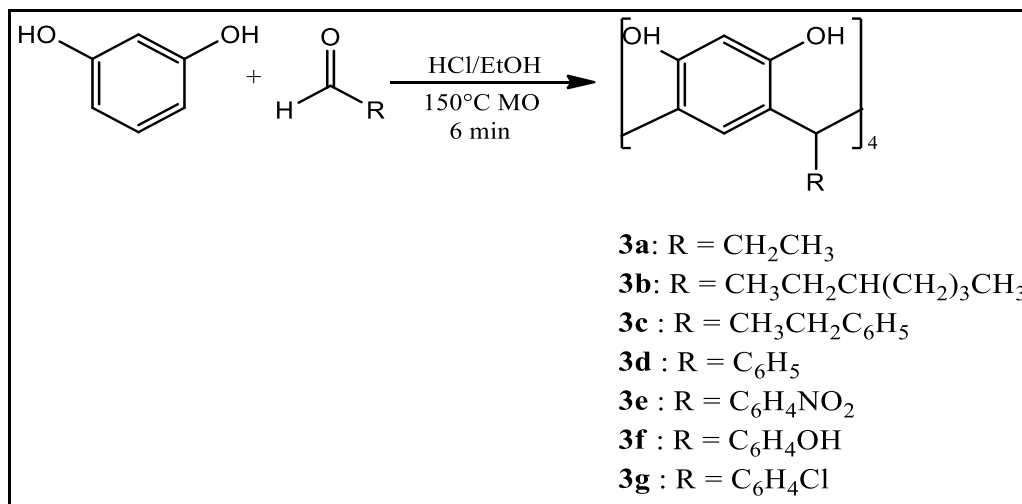


Schéma 24 : Réaction de synthèse des composés **3a-g** par voie MO.

La même réaction a été reprise sous irradiation micro-onde en mélangeant des quantités équimolaires de résorcinol avec une série d'aldéhydes dans un mélange d'éthanol et d'acide chlorhydrique en suite. Le mélange est soumis aux irradiations micro-ondes pendant quelques minutes à une puissance de 450w, le produit obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau pour éliminer toutes traces d'acide. Les résultats sont regroupés dans **le tableau 3**

Tableau 3 : Rendements obtenue par voie micro-onde pour les composé **3a-g**

Composés	Rdt (%)	Pf (°C)	Pf litt. (°C) [66]
3a	46	303	>300
3b	52	332	/
3c	40	307	>300
3d	62	277	285-300
3e	69	295	258-290
3f	62	268	/
3g	66	320	>300

II.3. Caractérisation / Interprétation

II.3.1. Rendements

Les deux méthodes (micro-ondes, reflux) ont conduit à des rendements qui varient de 40 % jusqu'à 70 %. Les rendements obtenus sous irradiation micro-ondes sont comparables à ceux obtenus par chauffage classique voire même légèrement supérieurs, mais le micro-onde reste le meilleur moyen de chauffage (gain de temps, de solvant).

On remarque aussi que les rendements des composés obtenus à partir d'aldéhydes aromatiques **3d-g** sont supérieurs à ceux obtenus à partir d'aldéhydes aliphatiques **3a-d**, car les substituants du groupement aromatique augmentent la réactivité du groupement carbonyle.

II.3.2. Etude par chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation, qui repose principalement sur des phénomènes d'absorption, la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvant, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou une feuille semi rigide [67].

La CCM a été réalisée pour tous nos produits synthétisés, en utilisant un éluant de deux solvants (chloroforme/éthanol). Après révélation à l'iode sublime, nous avons constaté la présence d'une seule tache pour chaque composé différente de celle du produit de départ, en suite on a calculé les R_f à l'aide de la relation suivante :

$$R_f = \frac{\text{distance parcouru par le composé}}{\text{distance parcouru par l'éluant}}$$

Distance parcourue par l'éluant = 4 cm.

La distance parcourue par les composés **3a-g** ainsi que leurs différents rapports frontaux sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Rapports frontaux des composés 3a-g.

Composé	Distance parcouru par le composé (cm)	R _f
3a	1,5	0,34
3b	2,7	0,67
3c	1,9	0,47
3d	2,6	0,65
3e	2,3	0,57
3f	2,4	0,60
3g	3,0	0,75

On observe que la valeur des différents rapports frontaux obtenus pour les composés 3a-g sont tous différents de ceux des produits de départ, nous pouvons alors déduire que la réaction a eu lieu.

II.3.3. Teste de solubilité

La solubilité des composés 3a-g a été testé dans différents solvants et les résultats du test sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Solubilité des composés 3a-g dans différents solvants.

Solvant / Composé	Acétone	Ethanol	Chloroforme	Eau distillé	Acétonitrile
3a	+++	+++	+++	-	+++
3b	+++	+++	+++	-	+++
3c	+++	+++	+++	-	+++
3d	+++	+++	+++	-	+++
3e	+++	+++	+++	-	+++
3f	+++	+++	+++	-	+++
3g	+++	+++	+++	-	+++

II.3.4. Etude par spectrométrie Infra-rouge des composés 3a-f

La spectroscopie infra-rouge est une technique d'analyse non destructive, très utilisée pour l'identification structurale d'un composé ou des différents groupements fonctionnels d'une molécule, en utilisant une table de corrélation de spectroscopie infra-rouge présente dans la littérature scientifique, on peut déterminer les bandes caractéristiques [68].

Les composés **3a-f** ont été analysés par spectroscopie infrarouge afin de confirmer leur structure et parmi les différents spectres obtenues et à titre d'exemple, nous proposons celui du composé **3a**. L'analyse révèle la présence d'une bande intense au environ de 3450 cm^{-1} caractéristique de la fonction hydroxyle (OH), une bande à 2980 cm^{-1} due à l'élongation (C-H) aliphatique, ainsi qu'une bande aux alentours de 1620 cm^{-1} caractéristique de la double liaison (C=C) aromatique, une autre bande due à la vibration de liaison (C-O) et enfin une dernière bande à 750 cm^{-1} attribuée à l'élongation (C-H) aromatique.

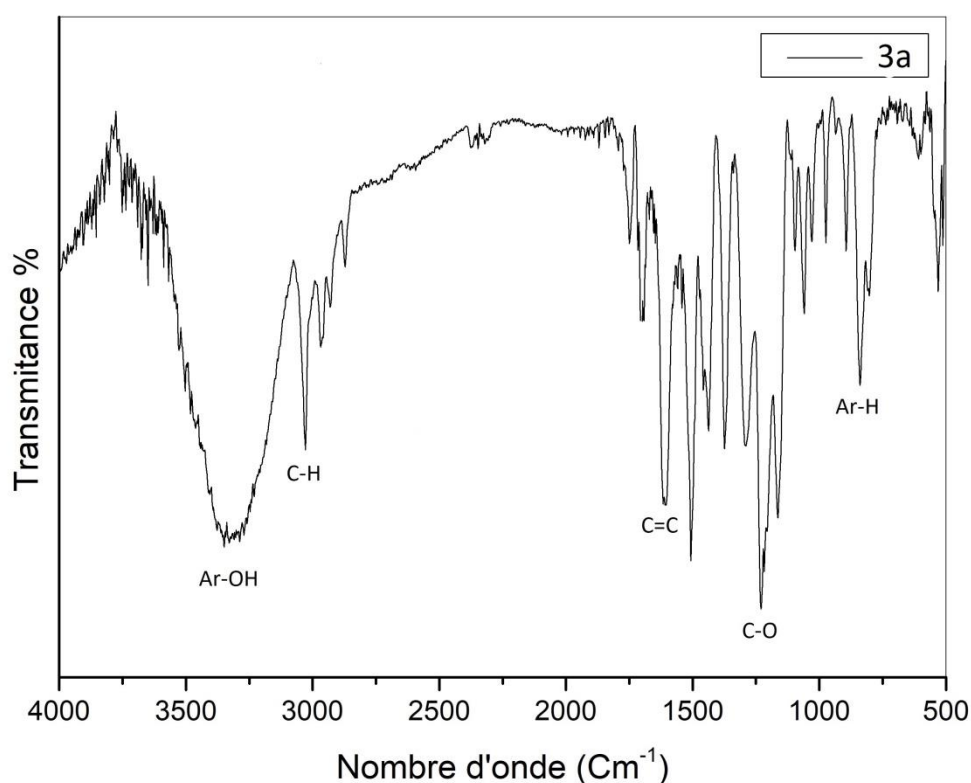


Figure 9 : Spectre infra-rouge du composé **3a**.

Le tableau suivant regroupe les principales bandes caractéristiques enregistrées pour les différents composés **3a-f**

Tableau 6 : Fréquences des différentes bandes de vibration IR des composés **3a-g**.

Composé	Bandes enregistré ν (cm^{-1})
3a	1620 cm^{-1} (C=C) aromatique, 1250 cm^{-1} (C-O), 3450 cm^{-1} (OH) aromatique, 2980 cm^{-1} (C-H) aliphatique, 750 cm^{-1} (C-H) aromatique.
3b	3500 cm^{-1} (OH) aromatique, 1620 cm^{-1} (C=C) aromatique, 1260 cm^{-1} (C-O), 2990 cm^{-1} (C-H) aliphatique
3c	3250 cm^{-1} (OH) aromatique, 1590 cm^{-1} (C=C) aromatique, 1200 cm^{-1} (C-O), 730 cm^{-1} (C-H) aliphatique
3d	1670 cm^{-1} (C=C) aromatique, 1200 cm^{-1} (C-O), 3000 cm^{-1} (OH) aromatique
3e	1880 cm^{-1} (C-N), 3250 cm^{-1} (OH) aromatique, 1300 ; 1510 cm^{-1} (C-NO ₂), 1150 cm^{-1} (C-O), 1600 cm^{-1} (C=C), 800 cm^{-1} (C-H) aliphatique
3f	3600 cm^{-1} (OH) aromatique, 770 cm^{-1} (C-H) aromatique. 1580 cm^{-1} (C=C) aromatique, 1250 cm^{-1} (C-O),

Cette étude nous permet de vérifier la structure des composés obtenus, les résultats de l'analyse révèlent d'une part la conservation du noyau aromatique et des fonction hydroxyle de la molécule résorcinol par la présence respective de bandes caractéristiques aux longueur d'ondes [1550 ; 1650] cm^{-1} et [3200 ; 3500] cm^{-1} et d'autre part la transformation de la fonction aldéhyde par l'absence de sa bande à la longueur d'onde 1700 cm^{-1} (caractéristique des aldéhydes) ce qui confirme que la réaction a eu lieu et que les structures des produits obtenus correspondent au structures voulues .

II.3.5. Etude par spectroscopie UV/Visible des composés 3a-f

La spectroscopie UV/visible permet d'analyser quantitativement un composé chimique en solution en mesurant son absorbance en fonction de la longueur d'onde, les spectres obtenus pour les différents composés montrent une bande d'absorption dans le domaine proche- uv (280 ; 290) nm correspondante à la transition π - π^* des doubles liaisons (c=c) du cycle aromatique.

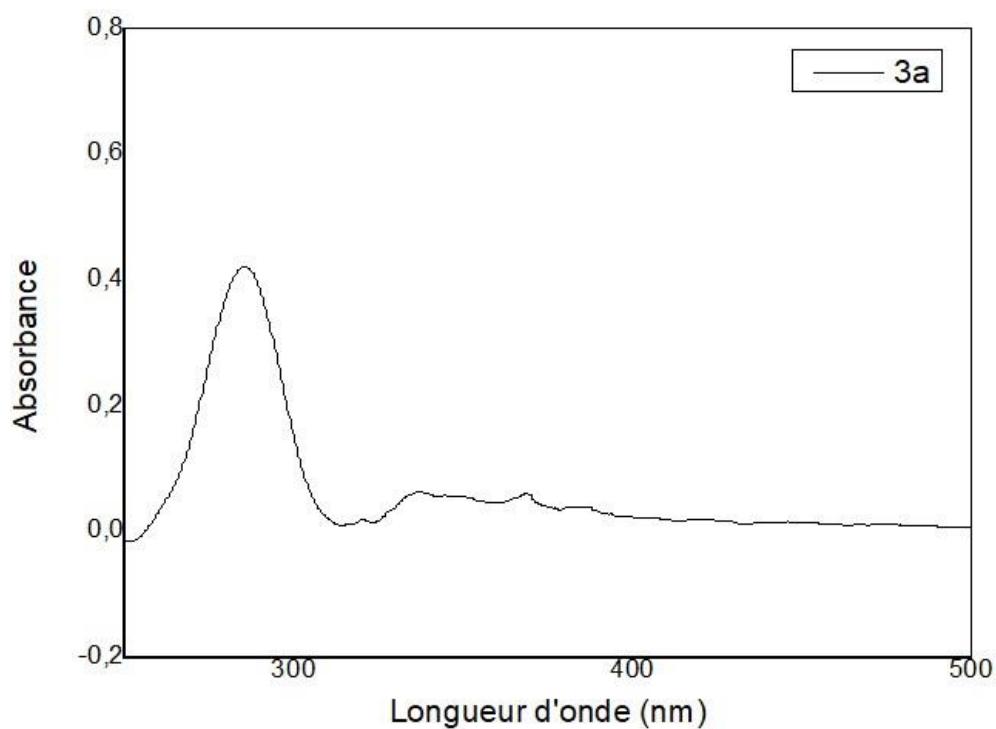


Figure 10 : Spectre UV/visible du composé 3a.

Les résultats de l'analyse UV obtenue pour les composés 3a-g sont repartis dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Principale bande d'absorption des composés 3a-g.

Composé	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$
3a	285,5
3b	288,0
3c	288,0
3d	287,5
3e	286,0
3f	282,0

II.4.Fonctionnalisation des calix[4]résorcinarènes

Les calix[4]résorcinarènes sont des composés insolubles en milieu aqueux, ce qui représente un inconvénient si elle sont destinées à des applications thérapeutiques ou pharmaceutiques, d'où l'intérêt de la fonctionnalisation, la structure des calix[4]résorcinarènes permet en présence des bonnes conditions de greffer d'autres fonctions sur le macrocycle dans le but d'améliorer leur solubilité en milieu aqueux, cette fonctionnalisation peut être réaliser sur les deux bords du macrocycle et plusieurs méthodes telles que la sulfonation, l'amination ou la carboxylation permettent d'obtenir des calix[4]résorcinarènes hydrosolubles .

II.4.1.Sulfonation des calix[4] résorcinarènes

Parmi les différentes méthodes de fonctionnalisation des calix[4]résorcinarènes qui existent on a choisi d'effectuer une sulfonation pour le composé précédemment synthétisé le **3a** . La réaction consiste à faire réagir le composé **3a** avec le formaldéhyde et le sulfate du sodium en présence de la soude. Le mélange réactionnel est porté sous agitation à reflux dans un bain de sable pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution concentré d'acide chlorhydrique puis lavé avec de l'acétone. Le composé **3aS** est obtenu après évaporation du solvant [69].

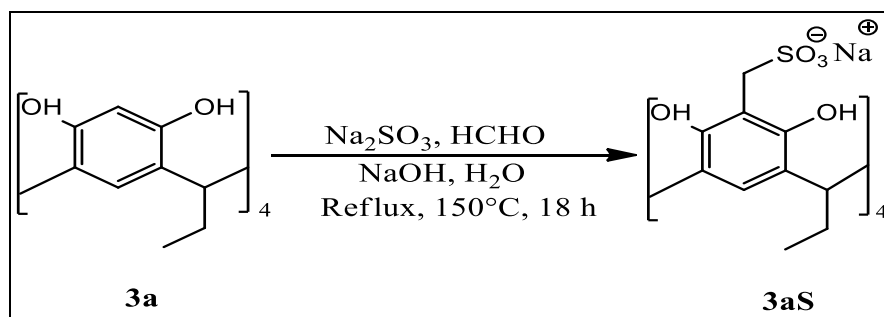


Schéma 25 : Sulfonation des calix[4]résorcinarènes.

II.4.2.Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnelle de formation du composé **6 (3aS)** en milieu basique est illustré par la Schéma 37 la réaction commence par une déprotonation de l'une des fonctions hydroxyle porté par le noyau aromatique ce qui va créer un centre nucléophile délocalisé sur l'ensemble du noyau aromatique (effet mésomère). Ce dernier va attaquer le carbocation de l'aldéhyde pour former le composé **3**, après réarrangement et déshydratation, on obtient le composé **4**, qui va subir d'abord une dépronotation accompagnée d'une élimination d'une molécule d'eau, puis une attaque nucléophile portée par le groupement SO_3^- . Après déshydratation et régénération du catalyseur on obtient le composé **6**.

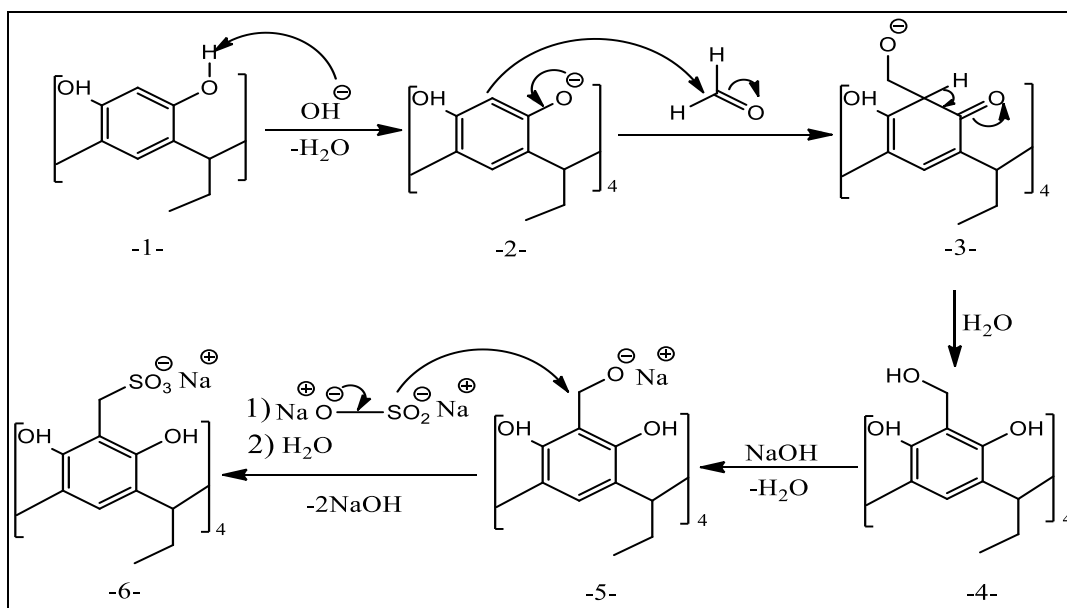


Schéma 26 : Mécanisme réactionnel de formation du composé 3aS.

II.4.3. Caractérisation / Interprétation

II.4.3.1. Calcul du rendement :

Le rendement de la réaction est donné par la relation suivante :

$$R\% = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100$$

Calcul de la masse théorique du 3aS

Tableau 8 : Avancement de la réaction de sulfonation.

Cinétique de la réaction	Réactifs de départ			Produits
	3a	HCOH	Na ₂ SO ₃	
Début de la réaction	n_0	n_0	n_0	0
avancement	$n_0 - x$	$n_0 - 4x$	$n_0 - 4x$	x
Fin de la réaction	$n_0 - x_{max}$	$n_0 - 4x_{max}$	$n_0 - 4x_{max}$	x_{max}

$$\bullet \quad n_{0(3a)} - x_{max} = 0 \implies x_{max} = n_{0(3a)} = \frac{m}{M}$$

$$AN: x_{max} = \frac{0.34}{600} = 5,6 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

$$\bullet \quad n_{0(HCHO)} - 4x_{max} = 0 \implies x_{max} = \frac{n_{0(HCHO)}}{4} = \frac{\rho \times V}{4M}$$

$$AN: x_{max} = \frac{0.8 \times 0.1}{4 \times 30} = 6,6 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

$$\bullet n_{0(Na_2SO_3)} - 4x_{max} = 0 \implies x_{max} = \frac{n_{0(Na_2SO_3)}}{4} = \frac{m}{4M}$$

$$A.N: x_{max} = \frac{0.45}{4 \times 126} = 8,9 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

Le réactif limitant est le **3a** donc le nombre de moles de **3aS** obtenue si la réaction est totale est :

$$n_{th(3aS)} = n_{0(3a)} = \frac{m_{th(3aS)}}{M_{(3aS)}} \implies m_{th(3aS)} = n_{th(3aS)} \times M_{(3aS)}$$

$$A.N : m_{th(3aS)} = 5.6 \times 10^{-4} \times 1064 = 0.59 \text{ g}$$

$$\text{Donc : } R\% = \frac{0.48}{0.59} \times 100 = \mathbf{82 \%}$$

II.4.3.2. Test de solubilité

On a testé la solubilité du produit obtenu dans différents solvants et on a constaté qu'il est soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'éthanol ou l'acétone.

II.4.3.4. Etude par Spectroscopie U.V/Visible du composé 3aS

L'analyse par spectroscopie UV/visible du **3aS**, montre deux pic d'absorption, un premier pic à la longueur d'onde de 285 nm correspondant à la transition $\pi-\pi^*$ de la double liaison (C=C) du noyau aromatique et un deuxième pic plus intense à la longueur d'onde de 230 nm due à la transition $n-\pi^*$ du groupement (S=O).

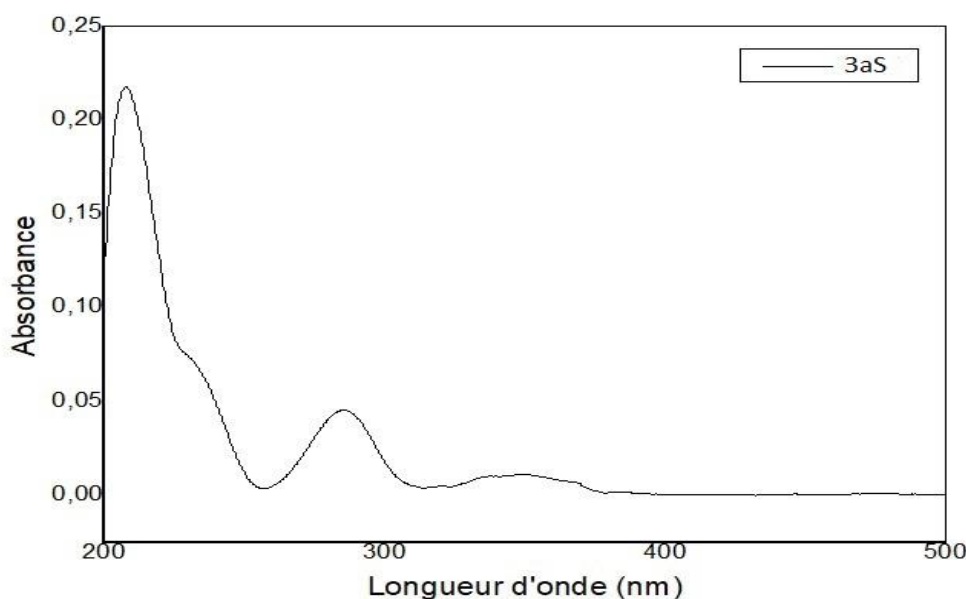


Figure 11 : Spectre UV-visible du composé 3aS.

II.4.3.5. Etude par spectroscopie infra-rouge du composé 3aS

le spectre infra-rouge du composé **3aS** révèle plusieurs bandes d'absorptions et les principales bandes enregistrées sont : une bande large et intense à 3200 cm^{-1} caractéristique de la fonction hydroxyle (OH), une autre bande à 1550 cm^{-1} due à l'élongation (C=C) du noyau aromatique, une bande intense à 1200 cm^{-1} correspondante à la vibration de liaison (C-O) et deux autres bandes à 1100 cm^{-1} et 600 cm^{-1} correspondante respectivement à l'élongation (S=O) du groupement sulfite et à la vibration de liaison (C-S) [3].

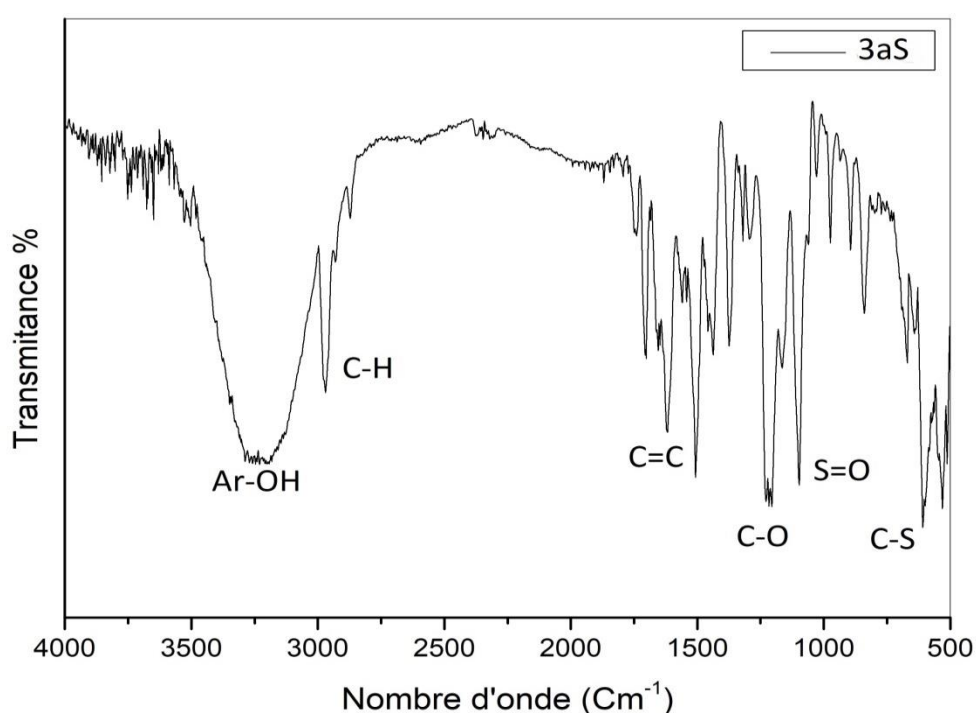


Figure 12 : Spectre infra-rouge du composé **3aS**.

En comparant le spectre du composé **3aS** (**Figure 12**) à celui du composé **3a** (**Figure 9**) on remarque que les deux spectres représentent des bandes communes aux environs de 3200 cm^{-1} ; 1600 cm^{-1} et 1200 cm^{-1} , ce qui indique la conservation de la structure réSORCINOL comme on observe aussi l'apparition de nouvelles bandes dans le spectre du composé **3aS** aux longueurs d'ondes à 1100 cm^{-1} et 600 cm^{-1} caractéristique du groupement sulfite.

II.3. Complexe d'inclusion

II.3.1 Choix de la molécule invitée

Notre choix s'est porté sur le piroxicam pour l'étude de la reconnaissance moléculaire des calixarènes pour les raisons suivantes : Le piroxicam présente deux groupements fonctionnels, une fonction alcool et une fonction amine, par la présence de ces fonctions, il peut y'avoir la formation d'interactions de types Van Der Waals ou liaisons hydrogènes intermoléculaires entre elles et les groupements hydroxyles des calixarènes.

- **Nomenclature et structure chimique du piroxicam (PRX)**

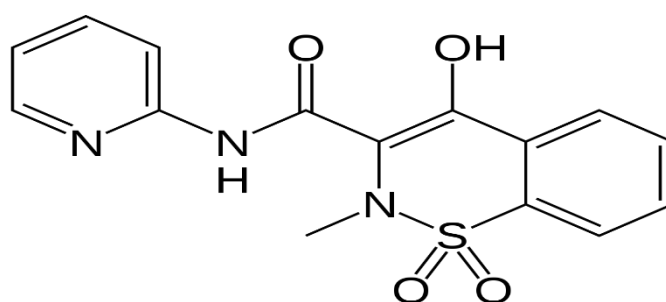


Figure 13 : Structure du PRX.

Formule brute : $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

Poids moléculaire : 331,348 g/mol

Nom (IUPAC) : 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxyde

- **Rôle du piroxicam**

Le piroxicam est une molécule médicamenteuse utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. Elle est commercialisée sous les noms suivants : Brexidol, Durapirox, Felden.

Le piroxicam est utilisé pour le traitement des douleurs liées à la polyarthrite rhumatoïde ou à la spondylarthrite ankylosante, et en seconde intention pour celles dues à l'arthrose.

II.3.2. Méthodes d'inclusion

La méthode utilisée s'appelle inclusion par pétrissage, elle consiste à ajouter l'invité à une pâte préparée en mélangeant, à l'aide d'un mortier, le calixarène avec de l'eau, la consistance de la pâte dépend de la quantité d'eau et de la nature de l'invité, une fois récupéré et séché le complexe

doit passer par une étape de broyage supplémentaire. Dans notre travail nous avons préparé un complexe d'inclusion (**PRX/3aS**) non décrit dans la littérature.

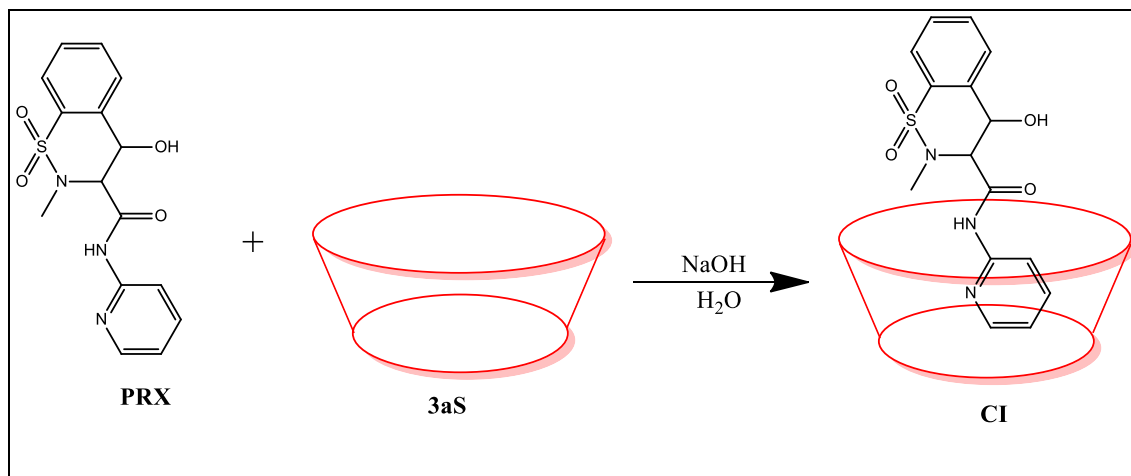


Schéma 27 : Mécanisme probable Formation du **CI**.

Le complexe d'inclusion (**PRX/3aS**) a été préparé par la méthode de pétrissage. Les deux composés ont été mixés en ratios molaires 1 :1. Cent milligrammes (100 mg) de NaOH et 1,5 ml d'eau distillée ont été ajoutés. L'ensemble a été malaxé dans un mortier en agate, pendant 30 minutes. La poudre obtenue a été séchée dans l'étuve pendant 2 heures à 105 °C, puis broyée, tamisée et placée dans des tubes eppendorfs.

II.3.3. Caractérisation/interprétation

- **Rendement**

Le Complexe d'inclusion (**PRX/3aS**) a été obtenu avec un rendement de 79 % qui est un très bon rendement.

II.3.3.1. Spectroscopie IR des complexes d'inclusion

L'analyse IR montre que Les bandes d'absorption caractéristiques du **CI** sont identiques à celles rapportées dans la littérature [70]. La bande d'absorption d'élongation du groupement O-H du piroxicam située à 3392 cm⁻¹ a disparu dans le spectre de **CI**, ce qui indique la formation du complexe d'inclusion entre le **PRX** et le **3aS** au ratio 1 :1.

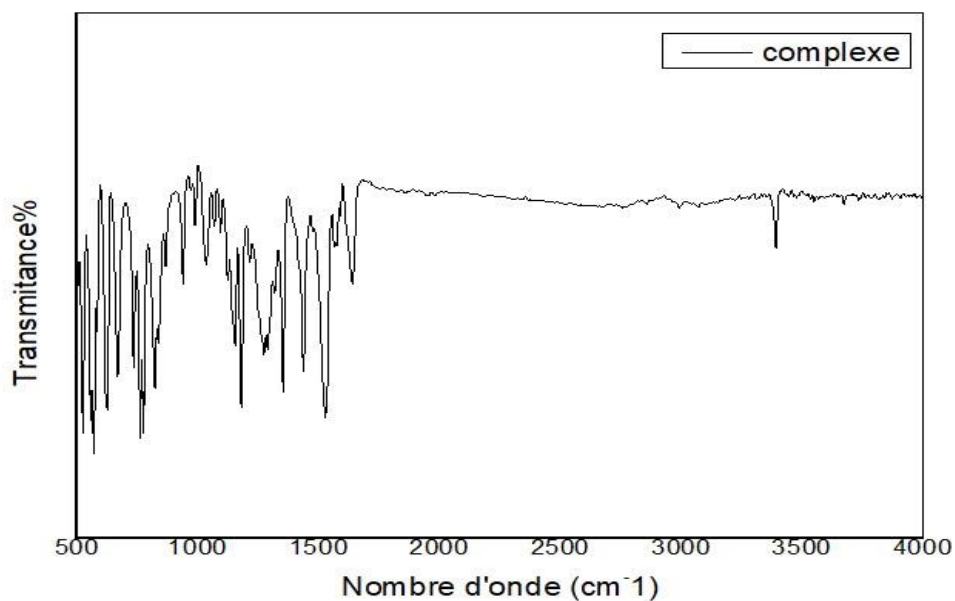


Figure 14 : Spectre infra-rouge du **CI**.

II.3.3.2. Etude par spectroscopie UV-Visible

L'analyse par spectroscopie UV/visible du **CI**, montre trois pics d'absorption, un premier pic intense à la longueur d'onde de 350 nm correspondant à la transition $n-\pi^*$ du groupement (S=O) et un deuxième pic à la longueur d'onde de 250 nm correspond à la transition $\pi-\pi^*$ de la double liaison (C=C) du noyau aromatique et un troisième pic à la longueur d'onde 210 nm correspondant à la transition $\sigma-\sigma^*$ qui est liée à la liaison simple (C-C).

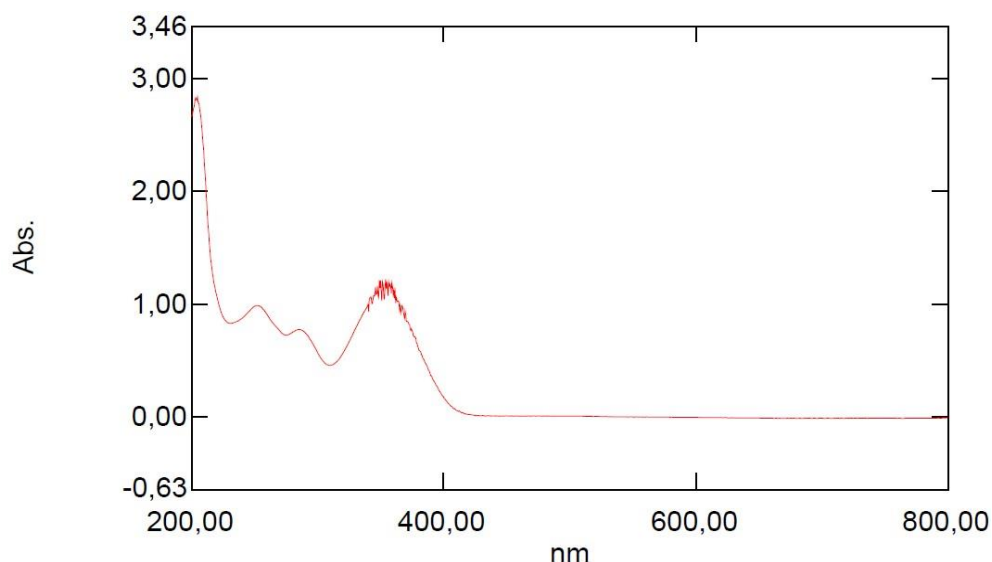


Figure 15 : Spectre UV/visible du **CI**.

Chapitre III

Partie Expérimentale

1. Matériels utilisés

1.1. Appareillage

L'ensemble des équipements utilisés pour la synthèse et la caractérisation des différentes molécules sont regroupés dans le tableau ci-dessus

Tableau 9 : Appareils utilisés lors de la synthèse des différents composés.

Appareil	Référence (spécification)
Balance analytique de précision	KERN, ABS 320-4N
Plaque chauffante + Agitateur magnétique	Heidolph, MR 3001 K IKA® RH basic 2 LABINCO HOTEPLATE STIRRER L-81
Hotte à vapeur	BIOBASE, FH 1500
Pompe à vide	KNF LABOPORT
Micro-onde	/
Bain thermostat	LUADA A100
Appareille de point de fusion	STUAR MELTING POINT (SMP 3)
Spectrophotomètre UV-visible	SHIMADZU, UV-1900 I
Spectrophotomètre infrarouge	SHIMADZU, IRAffinity - 1s
PH mètre	HANNA, HI 8314
Etuve a sécher	MEMMERT
Plaque de gel de silice 60 F 254	MERCK

1.2. Réactifs

Le tableau ci-dessus regroupe l'ensemble des réactifs utilisés dans cette partie expérimentale

Tableau 10 : Réactifs utilisés pour la synthèse chimique et la caractérisation structurale des différents composés.

Réactifs	Formules brute	Masse molaire en (g/mol)	Fournisseur
Acide chlorhydrique	HCl	36,46	Sigma-Aldrich N°CAS : 7647-01-0
Ethanol 96°	C ₂ H ₅ OH	46,00	Specilab N°CAS : 64-17-5
Résorcinol	C ₆ H ₆ O ₂	110,11	Scharlau N°CAS : 108-46-3
Chloroforme	CH ₃ Cl	119,00	Carlo Erba N°CAS : 67-66-3
Formaldéhyde a 37%	CH ₂ O	30,03	Loba Chimie Pvt Ltd N°CAS :
Hydroxyde de sodium	NaOH	40,00	Panreac N°CAS :
Sulfate de sodium	Na ₂ O ₃ S	126,04	Sigma-Aldrich N°CAS : 7757-83-7
Acétonitril	C ₂ H ₃ N	41,05	VWR Chemicals bdh® N°CAS : 75-05-8
Propanal	C ₃ H ₆ O	58,08	////////////////////////////////////
Nitrobenzaldehyde	C ₇ H ₅ O ₃ N	151,12	Sigma-Aldrich
2-Ethylehexanal	C ₈ H ₁₆ O	128,21	////////////////////////////////////
2-Phenylepropanal	C ₉ H ₁₀ O	134,17	////////////////////////////////////
4-Hydroxybenzaldéhyde	C ₇ H ₆ O ₂	122,21	Sigma-Aldrich
Benzaldéhyde	C ₇ H ₆ O	106,12	Sigma-Aldrich N°CAS : 100-52-7
4-chlorobenzaldehyde	C ₇ H ₅ ClO	140,57	Sigma-Aldrich N°CAS : 104-88-1
Acétone	C ₃ H ₆ O	58,08	////////////////////////////////////
Peroxicam	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	331,348	////////////////////////////////////

1.3. Verrerie et autre

La verrerie et autre matériels utilisés pour la synthèse et la caractérisation des produits préparés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Verrerie et autres matériels utilisés pour la synthèse et la caractérisation structurale des molécules synthétisées.

Verreries	Autres
<ul style="list-style-type: none"> • Ballon à fond rond de 100 ml • Ballon à fond rond de 250 ml • Cristalliseur • Réfrigérant à boules • Pipette 2 et 5 ml • Eprouvette de 10 ml • Burette 25 ml • Bécher • Erlenmeyers • Entonnoir de Büchner • Verre de montre • Tubes capillaires • Fiole jaugé de 10 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Pissette • Barreau aimanté • Spatule • Papier filtre • Porte ballon • Pro-pipette • Broyeur à mortier • Support élévateur

- **Lieu et locaux**

Toutes les synthèses chimique ont été réalisées au niveau du laboratoire de chimie organique et au laboratoire chimie physique de l'université mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou , la caractérisation structurale notamment l'analyse par spectroscopie IR ainsi que l'analyse par spectroscopie d'absorption dans l'UV/visible ont été effectuées au niveau du laboratoire d'analyse de la même faculté et la détermination du point de fusion a été réalisé au niveau du laboratoire chimie pharmaceutique de l'UMMTO.

2. Manipulation

2.1. Procédure générale pour la synthèse des composés 3a-g

- **Reflux conventionnel**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit successivement 4 ml d'éthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique et 10^{-2} mol de résorcinol, le mélange est agité jusqu'à la dissolution total du résorcinol puis on ajout 10^{-2} mol de l'aldéhyde en suit la réaction est maintenue à reflux a une température de 175°C et sous agitation magnétique pendant 18 heures. Une fois le temps de réaction écoulé, le mélange est d'abord refroidie à température ambiante et après l'addition de l'eau distille on observe la formation d'un précipité, celui-ci est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillé pour éliminer toutes les impureté puis filtré sous vide et enfin la masse du produit ainsi obtenue est séchée puis pesée.

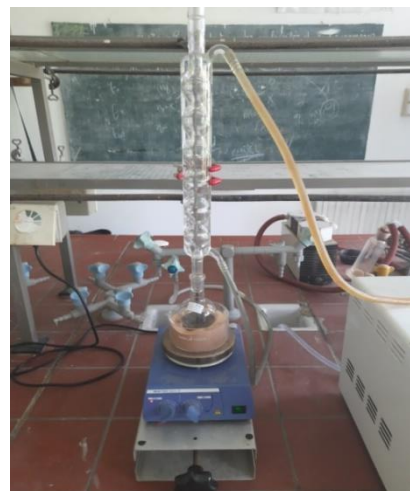


Figure 16: Montage de synthèse des composés 3a-g.

- **Chauffage sous irradiation micro-ondes**

Dans un ballon de 250 ml on introduit respectivement 16 ml d'éthanol, 5ml d'acide chlorhydrique et 10^{-2} mol de résorcinol, le mélanger est agité jusqu'à la dissolution total du résorcinol puis on ajoute 10^{-2} mol de l'aldéhyde, le tout est adapté au réfrigèrent à bulle puis on allume l'appareille et on règle la température à 150°C pour une durée de 6 min. Une fois la réaction terminé, le maillage est refroidie à température ambiante puis précipité avec de l'eau distillé, lavé plusieurs fois puis filtré sous vide et séché avant d'être pesé.



Figure 17 : Montages de synthèse des composés 3a-g par voie MO.

2.2. Procédure de sulfonation du composé 3a

- **Mode opératoire**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 2 ml d'eau distillée, dans lesquelles on dissout respectivement 0.1 g de NaOH, 0,45 g de Na₂SO₃ sodium sulfite et 0,34 g de **3a**, l'ensemble est soumis à l'agitation magnétique à froid jusqu'à dissolution complète, en suite on ajoute 0,1 ml de formaldéhyde.

Le ballon contenant le mélange est placé dans le dispositif à reflux sous agitation continue à chaud pendant 20 heures, les premières gouttelettes de condensation ont été observées une fois la température atteint 95°C. La synthèse est achevée par l'apparition de précipité et par le changement de couleur du maillage ce qui indique la formation du **3a**.

Le mélange obtenu est neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique concentré, Pius lavé avec de l'acétone puis transféré dans des boites de pétri.



Figure 18 : Sulfonations du composé 3a

2.3. Procédure de préparation du complexe d'inclusion

Le complexe d'inclusion du p-tetrasulfonatomethylcalix [4] résorcinarène (molécule hôte) avec le piroxicam (molécule invité) a été préparé dans des proportions équimolaires en utilisant la méthode de pétrissage

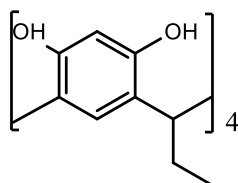
- **Mode opératoire**

Dans un mortier on dissout 0,1 g de NaOH dans 1 ml d'eau distillé, Pius on ajoute 0,1 g de piroxicam et 0,31 g du composé 3aS, le mélange est broyé pendant 30 min puis transféré dans une boite de pétri et séché a l'étuve pendant 2 heures à 105°C. Le produit ainsi obtenu est soumis aux différentes techniques de caractérisations que nous avons déjà décrites.



Figure 19 : Préparation du complexe d'inclusion.

III.2.4. Nomenclature et structure des produits synthétisés

2,8,14,20 Tétréthylpentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal**(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.****3a**

Aspect : solide rouge brique.

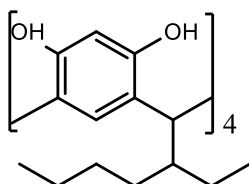
Formule brute : C₃₆H₄₄O₈.

Masse molaire : 600 g/mol

Rdt reflux conv : 48 %.

Rdt MO : 46%.

Pf : 305 °C.

IR (ν, cm⁻¹) : 1620 ; 1250 ; 3450 ; 2980 ; 750 ; UV (λ_{abs}, nm) : 285,5.**2,8,14,20 Tétrakis (1-éthylpentyl) pentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal****(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.****3b**

Aspect : solide blanc.

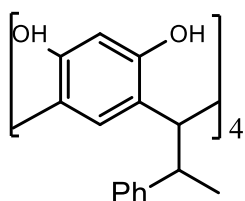
Formule brute : C₅₆H₈₄O₈.

Masse molaire : 880 g/mol.

Rdt reflux conv : 51 %.

Rdt MO : 52 %.

Pf : 329 °C.

IR (ν, cm⁻¹) : 3500 ; 1620 ; 1260 ; 2990 ; UV (λ_{abs}, nm) : 288,0.**2,8,14,20 Tétrakis (1-méthyl phényl) pentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal****(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.****3c**

Aspect : solide orange.

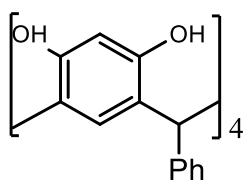
Formule brute : C₆₀H₅₂O₈.

Masse molaire : 900 g/mol.

Rdt reflux conv : 42 %.

Rdt MO : 40 %.

Pf : 300 °C.

IR (ν, cm⁻¹) : 3250 ; 1590 ; 1200 ; 730 ; UV (λ_{abs}, nm) : 288,0.**2,8,14,20 Tétraphénylpentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal****(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.****3d**

Aspect : solide jaune.

Formule brute : C₅₂H₄₀O₈.

Masse molaire : 792 g/mol.

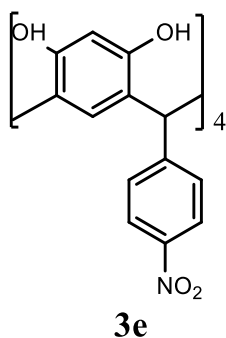
Rdt reflux conv : 61 %.

Rdt MO : 62 %.

Pf : 278 °C.

IR (ν , cm^{-1}) : 1670, 1200 3000 ; UV (λ_{abs} , nm) :287,5.

2,8,14,20 Tétrakis (4-nitrophényl)pentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal (25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.



Aspect : solide vert foncé.

Formule brute : $\text{C}_{52}\text{H}_{36}\text{O}_{16}\text{N}_4$.

Masse molaire : 972 g/mol.

Rdt reflux conv : 66 %.

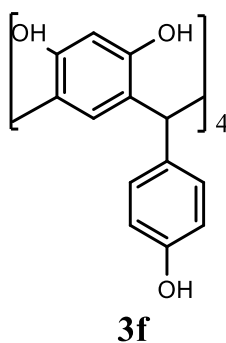
Rdt MO : 69 %.

Pf : 297 °C.

IR (ν , cm^{-1}) : 1880 ; 3250 ; 1300 ; 1510 ; 1150 , 1600 ; 800 .

UV (λ_{abs} , nm) :286,0.

2.1.6. 2,8,14,20 Tétrakis (4-hydroxyphényl) pentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal (25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol



Aspect : solide rouge grenat.

Formule brute : $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{O}_{12}$.

Masse molaire : 856 g/mol.

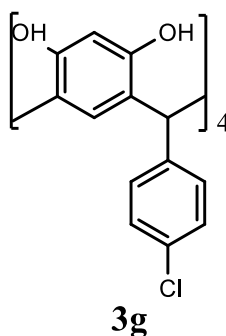
Rdt reflux conv : 58%.

Rdt MO : 62 %.

Pf : 264 °C.

IR (ν , cm^{-1}) : 3600 ; 770 ; 1580 ; 1250 ; UV (λ_{abs} , nm) :282.

2,8,14,20 Tétrakis(4-chlorophényl) pentacyclo [19.3.1.1^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosal (25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.



Aspect : solide vert claire.

Formule brute : $\text{C}_{52}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Cl}_4$.

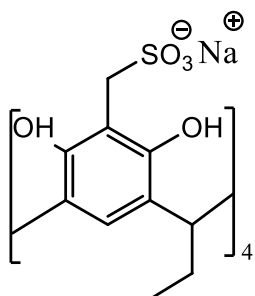
Masse molaire : 928 g/mol.

Rdt reflux conv : 62 %.

Rdt MO : 66 %.

Pf : 315 °C.

2,8,14,20 Tétraéthyl-5,11,17,23-tetrasulfonatométhylpentacyclo [19.3.1.1.^{3,7}.1^{3,19}.1^{15,19}] octacosane 1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodécaène 4,6,10,12,16,18,22,24-octol.



3aS

Aspect : solide marron claire.

Formule brute : $C_{37}H_{45}O_{20}S_4Na_4$.

Masse molaire : 1064 g/mol.

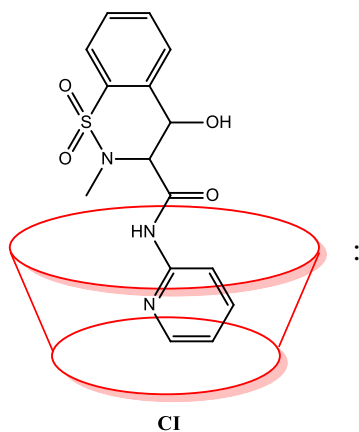
Rdt: 82 %.

Pf : 210°C.

IR (ν , cm^{-1}) : 3200 ; 2800 ; 1550 ; 1200 ; 1100 ; 600.

UV (λ_{abs} , nm) : 230,0 ; 285,0.

Complexe d'inclusion p-tetrasulfonatométhylcalix[4]résorcinarène / piroxicame (CI)



CI

Aspect : solide rouge claire

Masse molaire : 1395 g/mol

Rdt: 79 %

Conclusion

Au terme de ce mémoire, le but que nous nous étions fixé, à savoir la solubilité du piroxicam, a été résolue. Celui-ci a été complexé avec le sulfonatométhyl calix[4]arène (**3aS**) dans un milieu aqueux et à l'état solide.

Nous avons synthétisé les calix[4]résorcinarènes par deux méthodes de chauffage, la méthode non conventionnelle (MO) nécessite de très faible volume de solvant avec une réduction considérable sur le temps de réaction, les rendements obtenus sont légèrement supérieurs à ceux obtenus par la méthode conventionnelle.

Nous avons repris la réaction de **3aS** effectuée dans la littérature par la méthode conventionnelle.

Nous avons préparé un complexe d'inclusion de **PRX/3aS** non décrit dans la littérature. Ce dernier a été caractérisé par la spectrométrie infra-rouge (IR) et spectroscopie UV/visible. L'étude de la complexation a montré que le **3aS** forme un complexe 1:1 avec le piroxicam.

Le piroxicam est la fraction active dans le complexe d'inclusion **PRX/3aS**, et le composé **3as** est un vecteur du quelle dépendes les propriétés physico-chimiques du système notamment sa solubilité. Par conséquent, le piroxicam à une plus grande solubilité dans un milieu aqueux.

La réaction de complexation par inclusion **PRX /3aS** constitue un excellent moyen pour l'amélioration de la solubilité des principes actifs hydrophobes et il serait intéressant de tester cette réaction sur d'autres principes actifs insolubles.

Références Bibliographique

Références bibliographiques

- [1] Yudin, A.K., Macrocycles: Lessons From The Distant Past, Recent Developments, And Future Directions. Chem. Sci. 2015, 6, 30-49
- [2] Balou G.R, Synthèse De Glycophanes A Partir Du D-Glucal. Université Henri Poincaré, 2008. 294
- [3] Seifeddine R, Drug Design Et Synthèse de Nouveaux Calix[8]Arènes Sulfoniques Flexibles A Activités Anticorrosive Et anticoagulante. Thèse Université Constantine 1, 2014, 187
- [4] Clement M ; Calixarènes Pour La Synthèse Radiolytique De Nanoparticules Métalliques. Thèse Université Paris-Sud, 2017, 196
- [5] Salhi A; Nouvelles Architectures De Type "Rotaxanes-Hotes" Pour La Catalyse Supramoléculaire. Université De Montréal. 2009. 117
- [6] Gutsche C. D, Iqbal M., Synthesis Of Calixarenes And Thiocalixarenes., 1990, 69, 234.
- [7] C. D. Gutsche, J. Rogers, S. Janet, D. Stewart, S. Donald, A. Keat ; "Calixarenes: Paradoxes And Paradigms In Molecular Baskets"; Pure And Applied Chemistry. 1990, 62, 485
- [8] Dhawan B, Gutsche C.D ; Calixarenes. 10. Oxacalixarenes, J. Org. Chem. 1983, 48, 1536-1539.
- [9] Hunter R.F, Turner F ; Phenol-Formaldehyde And Allied Resins. V. Synthesis Of A Bridged Decanuclear Novolak And Case Of Hardening By Way Of Metasubstitution ; J. Appl. Chem. 1957, 7, 528-532.
- [10] Davis A.C, Hayes B.T, Hunter R.F; Phenol-Formaldehyde And Allied Resins Vi. Rational Synthesis Of A Cyclic Tetranuclear P-Cresol Novolak; J. Appl. Chem. 1957, 7, 521-528
- [11] Böhmer V, Merkel L, Kunz U; Assymmetrically-Substituted Calix[4]arenes; J. Am. Chem. Soc. 1987, 12, 896-897.
- [12] Goldmann H, Vogt W, Paulus E, Böhmer V; A Series Of Calix[4]arenes, Having Two Opposite Para Positions Connected By An Aliphatic Chain ; J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 6811-6817
- [13] Böhmer V, Marscholke F, Zetta L; Calix[4]arenes With Four Differently Substituted Phenolic Units; J. Am. Chem. Soc. 1987, 52, 3200-3205.
- [14] Loupy A; Synthèse Organique Sous Micro-Ondes En Absence De Solvant ; L'actualité Chimique - Février 2004.
- [15] Takagaki M, Hosoda A, Mori H, Miyake Y, Kimura K, Taniguchi H, Nomura E, Green Chem., 2008, 10, 978.
- [16] Chasar D.W; A Calix[4]arene Type Molecule And Its Hydrate"; J. Am. Chem. Soc. 1985, 50, 545-546.

Références bibliographiques

- [17] Verboom W, Bodewes P.J, Van Essen G, Timmerman P, Van Hummel G.J, Harkema S, Reinhoudt D.N; *Tetrahedron* 1995, 51, 499-512.
- [18] Shinhai S, Arimura T, Kawabata H, Murakami H, Iwamoto K, Chiral Calix[4]arenes *J.Chem.Soc, Rekin Trans.* 1991. 2429.
- [19] Casnati A, Comelli E, Fabbi M, Bocchi V, Mori G, Ugozzoli F, Lanfredi A.M.M, Pochini A, Ungaro R; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1993, 112, 384-392.
- [20] Gutsche C.D, Levine J.A, Sujeeth P.K; Calixarenes. 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route"; *J. Org. Chem.* 1985, 50 (26), 5802-5806.
- [21] Gutsche C.D, Dhawan B, Levine J.A, Hyun K, Bauer L.J; Calixarenes 9 : Conformational Isomers Of The Ethers And Esters Of Calix[4]Arenes; *Tetrahedron* 1983, 39, 409-426.
- [22] Ungaro R, Pochini A, Andretti G.D; *J. Incl. Phenom.* 1984, 2, 199.
- [23] Iqbal M, Mangiafico T, Gutsche C.D; Calixarenes 21 : The Conformations And Structures Of The Products Of Aroylation Of The, Calix[4]Arenes; *Tetrahedron*, 1987, 43, 4917-4930.
- [24] Groenen L.C, Ruël B.H.M, Casnati A, Verboom W, Pochini A, Ungaro R, Reinhoudt D.N; Synthesis Of Monoalkylated Calix[4]Arenes Via Direct Alkylation; *Tetrahedron.* 1991, 47 (39), 8379-8384.
- [25] Regnouf-De-Vains J.-B, Lamartine R; Synthesis And Complexation Properties Of A New Class Of Receptors Based On A Cone-Configured Tetra-P-(Tert-Butyl)Calix[4]Arenes And Bipiridyl Subunits; *Helv. Chim. Acta.* 1994, 77, 1817-1825.
- [26] Van Loon J.-D, Kraft D, Ankorre M.J.K, Vogt K, Böhmer V, Reinhoudt D.N; Calix[4]Arenes Bridged At The Lower Rim; *J. Org. Chem.* 1990, 55 (17), 5176-5179.
- [27] Groenen L.C, Ruël B.H.M, Castani A, Timmerman P, Verboom W, Harkema S, Pochini A, Ungaro R, Reinhoudt D.N; Syn-1,2-Dialkylated Calix[4]Arenes : General Intermediates In The Nah/Dmf Tetraalkylation Of Calix[4]Arenes; *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2675-2678.
- [28] See K.A, Fronczek F.R, Gutsche C.D; Calixarenes. 26. Selective Esterification And Selective Ester Cleavage Of Calix[4]Arenes; *J. Org. Chem.* 1991, 56 (26), 7256-7268.
- [29] Iwamoto K, Araki K, Shinkai S; Syntheses Of All Possible Conformational Isomers Of O-Alkyl-P-T-Butylcalix[4]Arenes *Tetrahedron*, 1991, 47, 4325-4342.
- [30] Gutsche C.D, Reddy P.A; Calixarenes. 25. Conformations And Structures Of The Products Of Arylmethylation Of Calix[4]Arenes; *J. Org. Chem.* 1991, 56 (15), 4783-4791.
- [31] Ulrich G, Ziessel R; Calixarenes[4]-Podants And Barrel-Shaped Calixarene[4]-Cryptands Based On 5,5'-Substituted-2,2'-Bipyridine Subunits; *Tetrahedron Lett.* 1994, 35 (34), 6299-6302.

Références bibliographiques

- [32] Iwamoto K, Fujimoto K, Matsuda T, Shinkai S; Remarkable Metal Template Effects On Selective Syntheses Of P-T-Butylcalix[4]Arene Conformers; *Tetrahedron Lett.* 1990, 31 (49), 7169-7272
- [33] Hicham S, *Systemes De Delivrance Des Medicaments Peu Solubles Dans L'eau Par Voie Orale*, These De Doctorat, Universite Henri Poincare - Nancy 1, 2002
- [34] Gutsche C.D, Pagoria P.F; Calixarenes. 16. Functionnalised Calixarenes: The Direct Substitution Route; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5795-5802.
- [35] Gutsche C.D, Nam K.C; Calixarenes. 22. Synthesis, Properties, And Metal Complexation Of Aminocalixarenes; *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6153-6162.
- [36] Arduini A, Pochini A, Reverberi S, Ungaro R, Andretti G.D, Ugozzoli F; The Preparation And Properties Of A New Lipophilic Sodium Selective Ether Ester Ligand Derived From P-T-Butylcalix[4]Arene; *Tetrahedron* 1986, 42, 2089-2100.
- [37] Shinkai S, Mori S, Tsubaki T, Sone T, Manabe O; New Water-Soluble Host Molecules Derived From Calix[6]Arene; *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5315-5318.
- [38] Morzherin Y, Rudkevich D.M, Verboom W, Reinhoudt D.N; Chlorosulfonylated Calix[4]Arenes: Precursors For Neutral Anion Receptors With A Selectivity For Hydrogen Sulfate; *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7602-7605.
- [39] Makha M, Raston C.L, Direct Synthesis Of Calixarenes With Extended Arms: P-Phenylcalix[4,5,6,8]Arenes And Their Water-Soluble Sulfonated Derivatives; *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6225-6217.
- [40] Gutsche C.D, Iqbal M, Nam K.C, See K, I. Alam I; Conformation And Complexational Characteristics Of Calixarenes; *Pure Appl. Chem.* 1988, 4, 483-488.
- [41] Nan Loon J.-D, A. Arduini A, Coppi L, Verboom W, Pochini A, Ungaro R, Harkema S, Reinhoudt D.N; Selective Functionnalization Of Calix[4]Arenes At The Upper Rim; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5639-5646.
- [42] Verboom V, Durie A, Egberink R.J.M, Asfari Z, Reinhoudt D; Ipsos Nitration Of P-Tert-Butylcalix[4]Arenes; *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6169-6173.
- [43] Sharma S.K, Gutsche C.D; Upper Rim Substitution Of Calix[4]Arenes Via Their Upper Rim A,C Dinitro Compounds; *J. Org. Chem.* 1999, 64 (3), 998-1003.
- [44] Morita Y, Agawa T, Nomura E, Taniguchi H; Synthesis And Nmr Behaviour Of Calix[4]Quinone And Calix[4]Hydroquinone; *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3658-3662.
- [45] Hennrich G, Teresa Murillo M, Pilar Prados, Kai Song, Inge Asselberghs, Koen Clays, Andre Persoons, Jordi Benet-Buchholz Et Javier De Mendoza, *Tetraalkynyl Calix [4] Avec Des Proprietes Onl Arenes Avancees*, *En Chem. Commun.*, 2005, 2747

- [46] Fujita J, Ohnishi Y, Ochiai Y, Matsui Et S, *Resolution Ultra-Elevee De Calixarene Resist Negatif Pour La Lithographie Par Faisceau D'electrons*, En *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 68, 1996, 2747
- [47]. Trush Vv, Cherenok So, Tanchuk Vy, Kukhar Vp, Kalchenko Vi, Vovk Ai. Calix [4] Arene Methylenebisphosphonic Acids As Inhibitors Of Protein Tyrosine Phosphatase 1b. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;**23**(20):5619–5623.
- [48]. Nasuhi Pur F, Dilmaghani Ka. Calixplatin: Novel Potential Anticancer Agent Based On The Platinum Complex With Functionalized Calixarene. *J Coord Chem.* 2014;**67**(3):440–448
- [49] Hulikova K, Grobarova V, Krivohlava R, Fiserova A. Antitumor Activity Of *N*-Acetyl-*D*-Glucosamine-Substituted Glycoconjugates And Combined Therapy With Keyhole Limpet Hemocyanin In B16f10 Mouse Melanoma Model. *Folia Microbiol.* 2010;**55**(5):528–532.
- [50] Cherenok So, Yushchenko Oa, Tanchuk Vy, Et Al. Calix[4]arene-A-Hydroxyphosphonic Acids. Synthesis, Stereochemistry, And Inhibition Of Glutathione S-Transferase. *Arkivoc.* 2012;**4**:278–298.
- [51] Cherenok S, Vovk A, Muravyova I, Et Al. Calix[4]arene A-Aminophosphonic Acids: Asymmetric Synthesis And Enantioselective Inhibition Of An Alkaline Phosphatase. *Org Lett.* 2006;**8**(4):549–552.
- [52] Consoli Gm, Granata G, Galante E, Di Silvestro I, Salafia L, Geraci C. Synthesis Of Water-Soluble Nucleotide-Calixarene Conjugates And Preliminary Investigation Of Their In Vitro Dna Replication Inhibitory Activity. *Tetrahedron.* 2007;**63**(44):10758–10763.
- [53] Zhou H, Wang Da, Baldini L, Et Al. Structure-Activity Studies On A Library Of Potent Calix[4]arene-Based Pdgf Antagonists That Inhibit Pdgf-Stimulated Pdgfr Tyrosine Phosphorylation. *Org Biomol Chem.* 2006;**4**(12):2376–2386.
- [54] Dings Rp, Chen X, Hellebrekers Dm, Et Al. Design Of Nonpeptidic Topomimetics Of Antiangiogenic Proteins With Antitumor Activities. *J Natl Cancer Inst.* 2006;**98**(13):932–936.
- [55] Dings Rp, Levine Ji, Brown Sg, Et Al. Polycationic Calixarene Ptx013, A Potent Cytotoxic Agent Against Tumors And Drug Resistant Cancer. *Invest New Drugs.* 2013;**31**(5):1142–1150.
- [56] Galindo-Murillo R, Olmedo-Romero A, Cruz-Flores E, Petrar P, Kunsagi-Mate S, Barroso-Flores J. Calix[n]arene-Based Drug Carriers: A Dft Study Of Their Electronic Interactions With A Chemotherapeutic Agent Used Against Leukemia. *Comp Theor Chem.* 2014;**1035**:84–91.
- [57] Kamada R, Yoshino W, Nomura T, Et Al. Enhancement Of Transcriptional Activity Of Mutant P53 Tumor Suppressor Protein Through Stabilization Of Tetramer Formation By Calix[6]arene Derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;**20**(15):4412–4415.
- [58] Pelizzaro-Rocha Kj, De Jesus Mb, Ruela-De-Sousa Rr, Et Al. Calix[6]arene Bypasses Human Pancreatic Cancer Aggressiveness: Downregulation Of Receptor Tyrosine Kinases And Induction Of Cell Death By Reticulum Stress And Autophagy. *Bba Mol Cell Res.* 2013;**1833**(12):2856–2865.

Références bibliographiques

- [59] Gutsche Cd, Bauer Lj. Calixarenes. 13. The Conformational Properties Of Calix[4]arenes, Calix[6]arenes, Calix[8]arenes, And Oxacalixarenes. *J Am Chem Soc.* 1985;**107**(21):6052–6059.
- [60] Geraci C, Consoli Gml, Granata G, Et Al. First Self-Adjuvant Multi-Component Potential Vaccine Candidates By Tethering Of Four Or Eight Muc1 Antigenic Immunodominant Pdtrp Units On A Calixarene Platform: Synthesis And Biological Evaluation. *Bioconjug Chem.* 2013;**24**(10):1710–1720.
- [61] Winau F, Schwierzeck V, Hurwitz R. Et Al. Correction: Corrigendum: Saposin C Is Required For Lipid Presentation By Human Cd1b. *Nat Immunol* **5**, 344 (2004).
- [62] Sanger W.; Jacob J; Gessler K; Steiner T; Hoffmann D; Sanbe H; Koizumi K; Smith S. M.; Takaha. T. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1787.
- [63] Watson J; Hopkins N; Roberts J; Steitz J; Weiner ; A. Molecular Biology Of The Gene, Benjamin Cummings, Menlo Park. 4, 1987, 189.
- [64] Umeyama H; Morokuma K. *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1976, 4400.
- [65] Brett A. Roberts, Gareth W.V. Cave, Collin L. Raston B And Janet L. Scott ,Green Chemistry, 2001, 3, 280
- [66] Linda M. Tunstad, John A. Tucker, Enrico D, Jurgen W, Judi A. Bryant,John C. Sherman, Roger C. Helgeson, Carolyn B. Knobler, And Donald J. Cram, Host-Guest Complexation. 48. Octo1 Building Blocks For Cavitands Andcarcerands . *J. Org. Chem.* 1989,54, 1305-1312
- [67] Flinn P.H. Juhl,L & T.P. Layloff. A Simple, Inexpensive Thin-Layer Chromatography Method For The Analysis Of Theophylline Tablets. *Bulletin Of The World Health Organization*, 1989,67 (5): 555-559
- [68] Ashraf A. Ismail, Frederick R. Van De Voort, And Jacqueline Sedman. Fourier Transform Infrared Spectroscopy: Principles And Applications. *Instrumental Methods In Food Analysis.* 1997,94-95
- [69] Edilma S, Miguel A.E, Adrian P.R, Edgar V ;Mauricio M. Synthesis And Characterization Of Two Sulfonated Resorcinarenes: A New Example Of A Linear Array Of Sodium Centers And Macrocycles. *Molecules* 2015, 20, 9915-9928
- [70] Al-Hamidi H., Edwards A.A., Douroumis D., Asare-Addo K., Nayebi A.M., ReyhaniRad S., Mahmoudi J., Nokhodchi A.; *Colloids Surf. B Biointerfaces*; 2013, 103 189-199.

Résumé

Le présent travail est consacré d'une part à la synthèse des calixarènes, par deux procédés de chauffage, d'autre part à la fonctionnalisation du composé **3a** et à son application comme véhicule hydrophile dans la préparation de complexe d'inclusion avec le piroxicam, afin d'améliorer sa solubilité. La caractérisation des différents composés a été effectuée par différentes méthodes telles que la IR et UV/Visible. Les résultats obtenus ont permis de conclure à l'hydrophilisation de l'anti-inflammatoire non stéroïdien piroxicam par le **3aS**, suite à la formation du complexe d'inclusion **CI** 1 :1, ayant la solubilité souhaitée.

Mots clés : Calixarène, Piroxicam, solubilité, synthèse, complexe d'inclusion, hydrophilisation.

Abstract

The present work is devoted first to the synthesis of calixarènes, by two condensation process, and second to fonctionalisation of **3a** compound and its applicationas a hydrophilic carrier in the preparation of inclusion complex with piroxicam, in order to improve its solubility. The characterization of the different inclusion complexes was carried outby different methods such as IR and UV/Visible. The results obtained permittedto conclude the hydrophilization of the non-steroidal anti-inflammatory drug piroxicam by **3aS**, following the formation of the inclusion complex **CI** 1 :1, having the desired solubility.

Keywords: Calixarene, Piroxicam, solubility, synthesis, inclusion complex, hydrophilization.