

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



*Mémoire*

*Présenté pour l'obtention du diplôme de Master II  
en Chimie*

*Option : Chimie Pharmaceutique*

*Présenté par :*

*M<sup>me</sup> DERRICHE kahina épouse ZIANI*

*Thème*

**Synthèse sans solvant par voie conventionnelle et sous irradiation micro-onde de coumarines en utilisant les polyoxométallates de type Keggin**

**Soutenue le 09 octobre 2016 devant la commission d'examen composée de:**

<b>M<sup>me</sup> L. MITICHE épouse KLALECHE</b>	Maître de conférences A	UMMTO	Présidente
<b>M<sup>me</sup> M.CHEBLI épouse MAKHLOUFI</b>	Maître de conférences A	UMMTO	Promotrice
<b>M<sup>me</sup> T.MAZARI épouse HACHI</b>	Maître de conférences A	UMMTO	Examinatrice
<b>M<sup>me</sup> N. KHELAFI épouse KHALDI</b>	Maître Assistante A	UMMTO	Examinatrice

2015-2016

## Remerciements :

Avant tout, je remercie Dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la force, la patience et le courage nécessaire pour mener ce travail à terme.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de pédagogie et au laboratoire de Physico-chimie des Matériaux LPCM de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, sous la direction de Madame **CHEBLI épouse MAKHLOUFI Malika**, Maître de Conférences classe A, à l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou.

Mes remerciements vont :

A ma promotrice, Madame **CHEBLI épouse MAKHLOUFI Malika** pour son encadrement qui m'a été très bénéfique pour la réalisation de ce travail, sa rigueur, ses critiques et sa façon de travailler, m'ont permis d'être plus attentive. Merci Madame pour votre patience dans la correction de ce mémoire. J'espère avoir été à la hauteur de votre attente. J'ai eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, vos compétences et votre sens du devoir m'ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A Madame **MITICHE épouse KLALECHE Lynda**, Maître de Conférences classe A à l'Université de Tizi-Ouzou, qui me fait le grand honneur de présider ce jury de soutenance.

A Madame **MAZARI épouse HACHI Tassadit**, Maître de Conférences classe A à l'Université de Tizi-Ouzou, qui m'a aidé dans la réalisation de ce mémoire en me donnant des catalyseurs préparés par son équipe et je la remercie aussi d'avoir accepté de juger ce travail et m'apporté ses remarques.

A Madame **KHELAFI épouse KHALDI Nassima**, Maître Assistante classe A à l'Université de Tizi-Ouzou qui a accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont aussi À :

Aux techniciennes du laboratoire de chimie organique de pédagogie, pour leur disponibilité au laboratoire.

Madame, Beggaz Dahbia technicienne du laboratoire de chimie pharmaceutique de pédagogie, merci pour votre gentillesse et votre aide dans la réalisation des points de fusion.

Monsieur, ADKHIS Ahmed pour sa gentillesse et son aide dans la réalisation des analyses I.R et UV/VISIBLE.

M<sup>elle</sup>, SAHER Liza qui m'a beaucoup aidé dans la réalisation et l'interprétation des tests biologiques. Sans vous le travail ne sera pas fini.

Pour finir, j'adresse tous mes remerciements à ma famille et ma belle famille, à tous mes amis (es) et camarades chimistes. Merci pour votre encouragement et votre soutien moral.

## DEDICACE

*Je dédie ce modeste travail,*

*Aux êtres les plus chers à mon cœur, à ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite par leur sacrifices, ma chère mère Ouiza ma source de bonheur et mon cher père Ali : Mes très chers parents je ne pourrais jamais vous remercier assez pour vos sacrifices continuer à me guider par vos prières et vos pensées,*

*Que Dieu vous garde pour moi.*

*A mon mari Belkacem qui n'a jamais cessé de croire en moi et de m'encourager, merci pour le soutien moral.*

*A ma très chère sœur Lynda, ma source de volonté et de courage.*

*A mes très chers frères Yacine, Tarik, pour tout ce qu'ils m'ont offert pour que rien ne me manque, pour leur soutien et leur encouragement.*

*A mon petit frère Lounis, ma source de bonheur.*

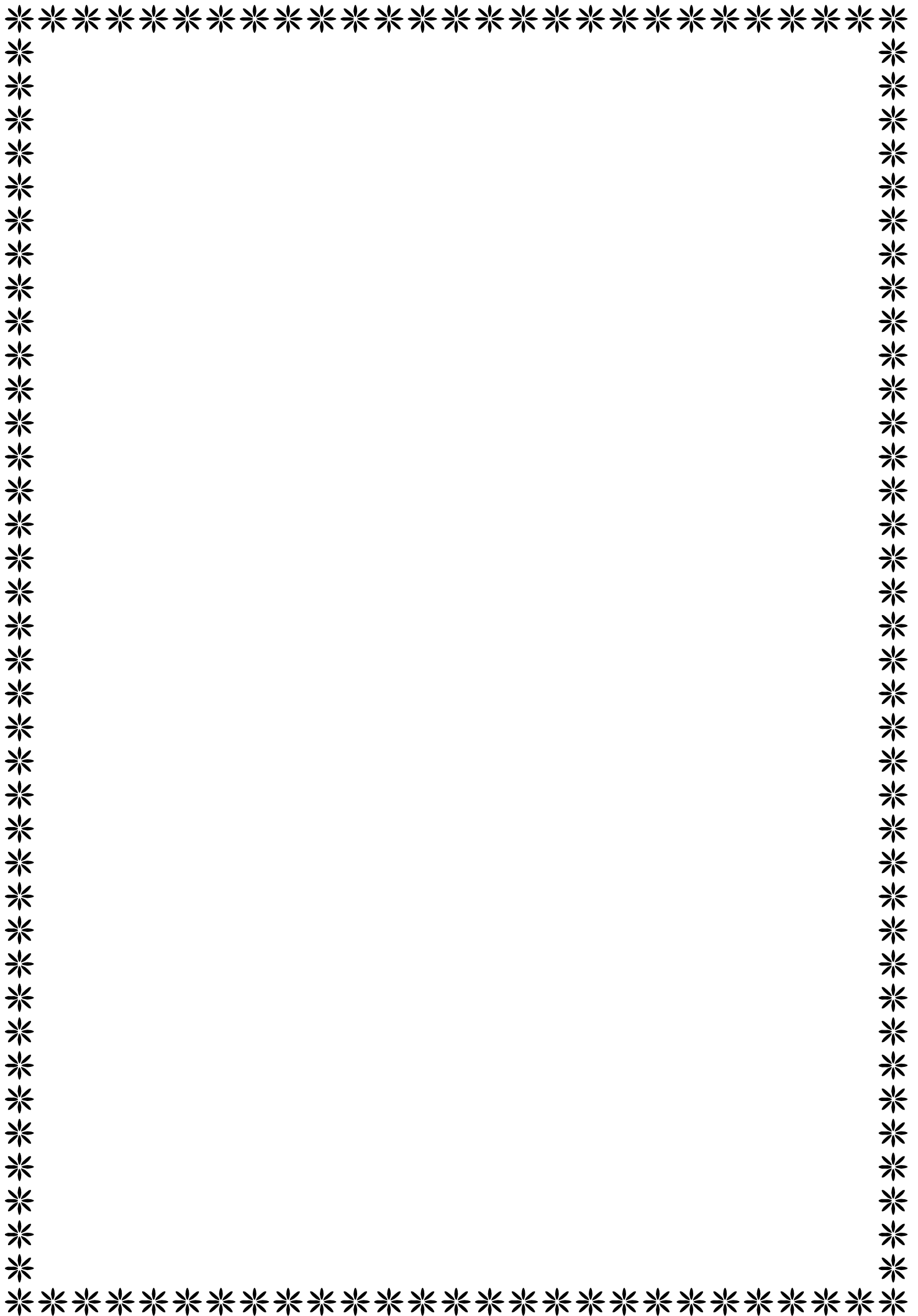
*A toute ma famille Derriche et Ziani.*

*A mes meilleur amies : surtout Fatima et Liza, Lila et Nouara.*

*A tous mes enseignants et amis (es) chimistes.*

*A tous ceux que j aime, que je respecte et ceux qui m'aiment et me respectent.*

*Kahina*



## *Liste des figures et des schémas*

<b>Schéma I.1</b> : Réaction de Perkin.....	4
<b>Schéma I.2 et I.3</b> : Réaction de Pechmann.....	5
<b>Schéma I. 4 et I.5</b> : Réaction de Knoevenagel.....	6
<b>Schéma I.6 et I.7</b> : Réaction de Sonn.....	7
<b>Schéma I. 8</b> : Réaction Weiss et Merksammer.....	8
<b>Schéma I. 9</b> : Réaction de Baker et coll.....	8
<b>Schéma I. 10</b> : Réaction de Smith et Dobrovolny.....	8
<b>Schéma I. 11</b> : Réaction de Reformatsky.....	9
<b>Schéma I. 12</b> : Réaction de Friedel-Crafts.....	10
<b>Schéma I. 13</b> : A cylation de Kostanecki deso-hydroxycétones.....	10
<b>Schéma I. 14</b> : Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines.....	11
<b>Schéma I.15</b> : Structure de quelques anticoagulants coumariniques....	14
<b>Figure I.1</b> : Exemples d'appareillages micro-ondes.....	18
<b>Figure I.2</b> : Structure de Keggin de l'acide phosphomolybdique $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 30H_2O$ .....	19
<b>Schéma II.1</b> : Synthèse de coumarine par réaction de Pechmann.....	23
<b>Schéma II. 2</b> : Mécanisme de Pechmann.....	34
<b>Figure III.1</b> : Structure de la vitamine C ( Acide L-ascorbique).....	42
<b>Figure III.2</b> : Structure de la vitamine E.....	43
<b>Figure III.3</b> : structure de $\beta$ -carotène.....	43
<b>Figure III.4</b> : structure de Sésaminol.....	44
<b>Figure III.5</b> : Quelques coumarines simples ou fusionnées, à activité antioxydante.....	45
<b>Figure III.6</b> : structure de Manguiférine.....	45
<b>Figure III.7</b> : structure de résvératrol.....	46
<b>Figure III.8</b> : Structure du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH).....	47
<b>Figure III.9</b> : Densité Optique en fonction de la concentration du composé 3c.....	49
<b>Figure III.10</b> : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de l'acide ascorbique et du	



## *Liste des tableaux*

<b>Tableau II.1:</b> Rendements et points de fusion des coumarines obtenus avec APTS et H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> comme catalyseurs.....	24
<b>Tableau II.2:</b> Rendements de la coumarine obtenue avec le résorcinol en utilisant les HPAs.....	26
<b>Tableau II.3:</b> Rendements de la coumarine obtenue avec le 2-Naphtol en utilisant les HPAs.....	27
<b>Tableau II.4:</b> Rendements de la coumarine obtenue avec le 4-aminophénol en utilisant les HPAs.....	29
<b>Tableau II.5:</b> Les rapports frontaux des différents composés.....	31
<b>Tableau II.6:</b> Résultats spectroscopiques UV/vis des dérivés coumarines synthétisées.....	32
<b>Tableau II.7:</b> Résultats de la spectroscopie I.R des composées synthétisés.....	33
<b>Tableau III.1:</b> Mode d'action de quelques antioxydants .....	41
<b>Tableau III.2:</b> Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH du produit et de l'acide ascorbique.....	49



## *Abréviations utilisées*

**Abs** : Absorption.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**APTS** : acide parotoluènesulfonique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**CCM**: chromatographie sur couche mince

**CONV** : Conventionnelle

**DMSO** : Diméthyle sulfoxyde

**DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.

**DO** : Densité Optique

**HPA** : Hétéropolyanion

**IR** : Infrarouge

**Litt** : littérature

**min**: minute

**M.O** :micro-onde

**nm** : nanomètre.

**P**: puissance

**Pf** : point de fusion

**PMo** :  $H_3PMo_{12}O_{40}$

**PMo<sub>11</sub>V** :  $H_4PMo_{11}VO_{40}$

**POMs** : polyoxométallates

**PW** :  $H_3PW_{12}O_{40}$

**Rdt** : rendement

**Rf** : rapport frontal

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**SiMo:**  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$

**SiW:**  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$

**T:** température

**UV/vis :** Ultra-violet visible

**VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine

**W:** watt

## Résumé

Les médicaments font partie de notre vie quotidienne, et tout le monde sait que le chimiste pour les synthétiser ou les extraire de composés naturels il n'aurait aucun remède

En effet, la diversité des maladies a conduit à la naissance de plusieurs familles de médicaments, sans ignorer qu'un seul principe actif peut être riche en plusieurs effets thérapeutiques, et si on prend le Coumaphène ou Warfarine dérivé contenant comme noyau de base la coumarine, cette molécule qui est d'origine synthétique, pas assez complexe mais qui d'origine synthétique, assez complexe mais qui possède une place importante.

Plusieurs molécules dérivant du noyau coumarinique à intérêt biologique et thérapeutique ont été synthétisées et sont actuellement utilisées comme: anti-inflammatoires, anticoagulants, anti-tumoraux, antibactériens, anti-HIV...etc. La facilité d'obtention et le potentiel thérapeutique élevé des dérivés coumariniques, sont parmi les causes essentielles du développement de la réaction de Pechmann, qui a donné naissance à un menu de produits importants. Le principe de cette synthèse est l'utilisation de deux réactifs qui réagissent ensemble (un dérivé phénolique et un B-cétoester) dans un milieu acide en une seule étape.

Par conséquent, cette réaction connaît un énorme développement, et l'utilisation des acides de Lewis, les acides conjugués des bases faibles, les liquides ioniques, la synthèse en phase solide et les techniques de micro-onde et ultrasons, a permis d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement, tout en gardant la simplicité de mise en œuvre.

L'objectif de ce travail est de synthétiser des dérivés coumariniques en utilisant les hétéropolyacides HPA de type Keggin, catalyseurs acide écologiques, économiques et recyclables par deux voies de chauffage, conventionnel et sous micro-onde et sans utilisation du solvant. De très bons rendements ont été obtenus avec le chauffage sous micro-onde et avec des HPA contenant plus de proton  $H^+$ . Les composés ont été identifiés par spectroscopie comparaison à la littérature des points de fusion, des spectres UV/Visible et IR.

**Mots clés :** Coumarine, micro-onde, HPA, synthèse sans solvant

## Abstract

The drugs are part of our daily life, and everyone knows that without the chemist to synthesize or extract the natural compounds there would be no remedy. Indeed, the diversity of diseases led to the birth in several families of therapeutic effects, and if we take the Warfarin or coumaphen derivative containing, as basic core coumarin this molecule is synthetic, not quite complex but has an important place. Several molecules derived from the coumarin nucleus in biological and therapeutic interest were synthesized and are currently used as: anti-inflammatory, anticoagulant, antitumor, antibacterial, anti-HIV ... etc. the easy availability and the high therapeutic potential of coumarin derivatives are among the main causes of the development of the Pechmann reaction, who gave birth to an important product menu. The principle of this synthesis is the use of two reagents which react together (a phenolic derivative and a B-keto ester) in an acidic medium in single step.

Therefore, this reaction is experiencing a huge development, and the use of Lewis acids, acid conjugates, weak bases, ionic liquids, the solid phase synthesis and microwave and ultrasonic techniques, has improved considerably yields, decrease reaction time and to better respect the environment, while keeping the implementation simple.

The objective of this work is to synthesize coumarin derivatives using heteropolyacids PAHs Keggin type, ecological acids, economic and recyclable catalysts by two pathways conventional heating and under microwave and irradiation without use of solvent. Very good yields were obtained with heating under microwave and HPA containing more protons  $H^+$ . The compounds were identified by spectroscopic comparison to literature melting points, UV/Visible and IR spectra.

**Keywords:** coumarin, microwave, HPA, solvent-free synthesis

# *Sommaire*

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>	
I. Introduction.....	3
II. Procédés de synthèse des dérivés de la coumarine.....	4
II.1. Réaction de Perkin .....	4
II.2. Réaction de Pechmann.....	5
II.3. Réaction de Knoevenagel.....	6
II.4. Réaction de Sonn.....	6
II.5. Réaction de Weiss et Merksammer.....	7
II.6. Réaction de Baker et coll.....	8
II.7. Réaction de Smith et Dobrovolny.....	8
II.8. Réaction de Reformatsky.....	9
II.9. Réaction de Friedel-Crafts .....	9
II.10. Acylation de Kostanecki des o-hydroxycétones.....	10
III. Distribution des coumarines et furocoumarines dans le règne végétal.....	11
IV. Utilisation des dérivés de la coumarine et leurs activités biologiques .....	12
IV.1. Utilisation des coumarines.....	12
IV.2. Activités biologiques des coumarines.....	12
IV.3. Autres applications .....	14

V. Propriétés physico-chimiques des coumarines .....	14
VI. Propriétés pharmacologiques et toxicité de coumarines .....	14
VII. Chimie sans solvant.....	15
VII.1. Pourquoi utiliser un solvant ?.....	15
VII.2. Travailler sans solvant .....	15
VII.3. Limites de la technique.....	16
VIII. Synthèse sous Micro-ondes : Méthodes et appareillage .....	16
IX. Les polyoxométallates .....	19
IX.1. Propriétés des polyoxométallates :.....	20
IX.2. Utilisation des polyoxométallates (POMs) de type Keggin :.....	21
X. Objectifs du mémoire.....	21

## **Chapitre II: HPA de type Keggin pour la Synthèse de coumarines par réaction de Pechmann**

I. Introduction.....	23
II. Synthèse des coumarines.....	24
II.1.En utilisant H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> et l'APTS comme catalyseurs.....	24
II. 2. En utilisant les polyoxométallates (POMs) de type de Keggin (hétéropolyacide, HPAs) comme catalyseurs.....	26
III. Analyse par chromatographie sur couche mince.....	30
VI. Analyses spectroscopiques.....	31
VI.1.Etude en spectroscopie UV/visible.....	31

VI.2. Etude en spectroscopie IR.....	32
V. Mécanisme réactionnel.....	33
VI. Conclusion.....	34
Partie expérimentale .....	35

## **Chapitre III: Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de la coumarine**

I. Introduction.....	39
II. Radicaux libres.....	39
II.1. Définition des radicaux libres.....	39
II.2. Stress oxydatif.....	40
II.3. Définition des antioxydants.....	40
II.4. Types d'antioxydants.....	40
II.5. Mode d'action des antioxydants.....	41
II.6. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante.....	41
II.6.1. Les sources d'antioxydants.....	42
II.6.1.1. Les antioxydants synthétiques.....	42
II.6.1.2. Les antioxydants naturels .....	42
a- La vitamine C.....	42
b- La vitamine E.....	43
c- Les caroténoïdes.....	43
d- Les composées phénoliques.....	44
e- Le sélénium.....	46
f- Le zinc.....	46

III. Evaluation du pouvoir antiradicalaire par la méthode de DPPH.....	47
III.1. Principe.....	47
III.2. Mode opératoire .....	48
III.3. Résultats et discussion .....	48
VI. Conclusion .....	50
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

A decorative border of small black asterisks surrounds the entire page. In the center, there is a light green rectangular box with a white border and a slight 3D effect. Inside this box, the text "Introduction générale" is written in a bold, black, serif font.

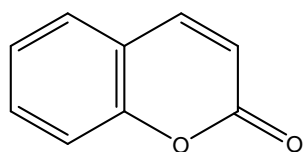
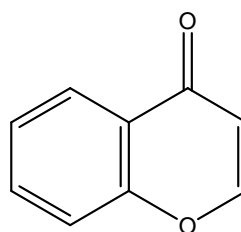
# **Introduction générale**



**Chapitre I:**  
**Synthèse bibliographique .**

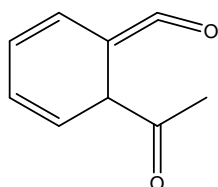
## I. INTRODUCTION :

Les coumarines sont une classe de composés hétérocycliques à six chaînons contenant de l'oxygène en tant que membre du noyau hétérocyclique. La fusion d'un noyau pyrone avec un noyau benzène donne naissance à une classe de composés hétérocycliques, connus sous le nom benzopyrones, dont deux types distincts sont reconnus: (1) le benzo- $\alpha$ -pyrones, communément appelés les coumarines, et (2) benzo- $\gamma$ -pyrones, appelés chromones, celle-ci diffère de la première dans la position du groupe carbonyle dans le noyau hétérocyclique.

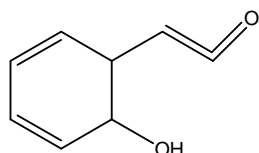
benzo- $\alpha$ -pyrones (1)benzo- $\gamma$ -pyrones (2)

Les représentants de ces groupes de composés se trouvent à se produire dans le règne végétal, que ce soit à l'état libre ou à l'état combiné. Coumarine, la substance mère du groupe benzo- $\alpha$ -pyrone, a d'abord été isolée à partir de fèves de tonka en 1820. Plusieurs dérivés de la coumarine ont été trouvés pour être largement diffusés dans le règne végétal. En particulier, les plantes appartenant aux familles; Orchidaceae, Leguminoceae, Rutaceae, ombellifères et Labiatae sont riches en coumarine d'origine naturelle [1].

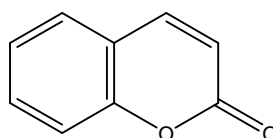
La Coumarine a d'abord été considérée comme un dérivé de l'acide benzoïque, mais sa synthèse par W. H. Perkin [2] à partir du salicylaldéhyde au moyen de sa réaction classique, établit sa relation avec o-hydroxycinnamique, qui perd une molécule d'eau dans la formation du cycle lactone. Cependant, différentes formules constitutionnelles ont été proposées de temps à autre. Parmi les différentes formules proposées par Perkin -1868 (I) Basecke-1870 (II) Strecker -1867, Fittig-1868, et Tiemann-1877 (III), Salkowski-1877 (IV), la formule III a été trouvée pour être en accord avec les réactions connues des dérivés de la coumarine et a été universellement acceptée comme correcte, d'après Hugo Schiff [3].



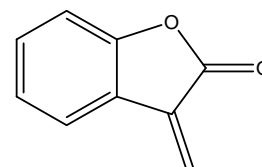
I



II



III



IV

Ainsi les coumarines et leurs dérivés sont, du point de vue de leur constitution chimique, un groupe de lactones dérivés d'acides o-hydroxycinnamique. Autrement dit, un système de cycle coumarine est formé par la fusion d'un benzène et un anneau  $\alpha$ -pyrone.

## II. Procédés de synthèse des dérivés de la coumarine :

De nombreuses méthodes ont été mises au point à ce jour pour la synthèse des dérivés de la coumarine, sous procédé classique, assistée au four micro-ondes et des stratégies rationnelles. Certaines d'entre elles sont décrites ici.

### II.1. Réaction de Perkin :

Cette méthode classique est entrée dans tous les manuels de chimie organique. Comme indiqué plus haut, Perkin [2] a d'abord synthétisé la coumarine à partir de l'aldéhyde salicylique par chauffage avec de l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium anhydre (schéma I.1).

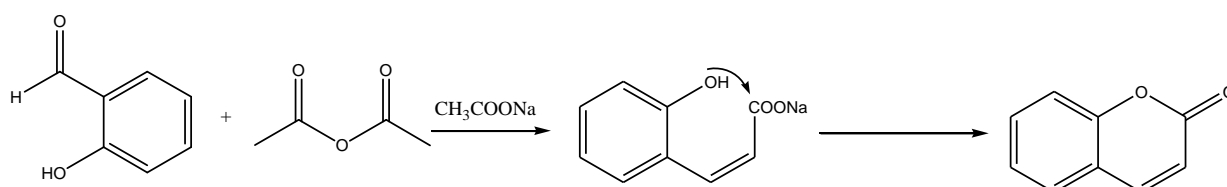


Schéma I.1

Cette réaction se produit avec la formation d'un dérivé intermédiaire d'acide o-hydroxycinnamique qui passe spontanément vers la lactone lorsqu'elle est libérée de son sel de sodium. Cette méthode a été utilisée avec succès par Tiemann et Herzfield [4], Taage [5], Spath [1], Yanagisawa et Kondo [6], Dyson [7], Dey et Sankaranarayanan [8] et par de nombreux chercheurs dans le domaine par la suite [9]. Plus tard K.K. Vijayan [10] a introduit une modification de la procédure pour la synthèse efficace de phénylcoumarines dans des conditions classiques en présence de la triéthylamine.

## II.2. Réaction de Pechmann :

Pechmann [11] a montré qu'un dérivé de la coumarine est formé lorsqu'on utilise un mélange d'un acide phénolique et malique et chauffer en présence d'acide sulfurique concentré (schéma 2.2).

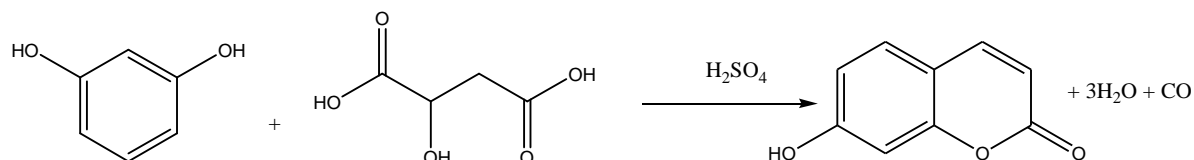


Schéma I.2

Plus tard Pechmann et Duisberg [12] ont trouvé que les phénols peuvent se condenser avec des esters  $\beta$ -cétoniques, en présence d'acide sulfurique, ce qui donne des dérivés de la coumarine (schéma I.3).

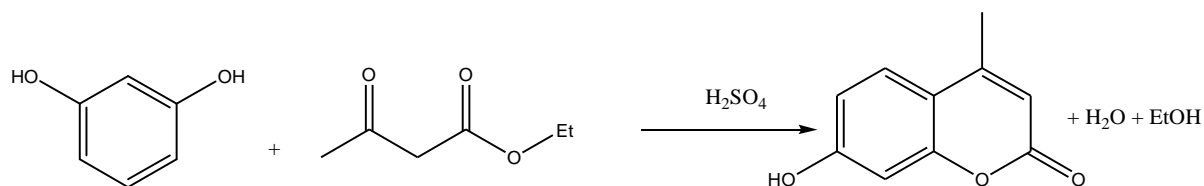


Schéma I.3

Il s'agit d'une méthode simple couramment utilisée pour la synthèse des coumarines à partir de phénols activés et de  $\beta$ -cétoesters ou un acide carboxylique insaturé [13,14]. Classiquement, la réaction de Pechmann est également réalisée en présence de pentoxyde de phosphore [15] acide trifluoroacétique [16] et de chlorure d'aluminium [17]. Des chlorures métalliques homogènes tels que ZnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, InCl<sub>3</sub>, GaI<sub>3</sub> [18-21] triflates (ou trifluorométhylsulfonate CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) [22], acide sulfonique [23] et les liquides ioniques [24-26] sont reportés comme catalyseurs pour produire des dérivés de la 7-hydroxycoumarine avec un rendement élevé à température ambiante.

En raison de la non-réutilisabilité de ces catalyseurs homogènes, différents catalyseurs acides solides tels que les résines échangeuses d'ions Amberlyst [27], les zéolithes [28,29], la montmorillonite K-10 [30], le sel sulfate de polyaniline [31-32], les hétéropolyacides [33], les nanocomposites de nafion résine / silice [34] et le nanocristallin de zircone sulfatée [35] ont été étudiés pour la synthèse des dérivés de la coumarine. L'irradiation sous micro-ondes a été

trouvée plus utile pour la synthèse de ces dérivés de la coumarine afin de minimiser le temps de la réaction [36, 37]. Ces dernières années, la synthèse de Pechmann assistée par ultrasons a également été rapportée produire de bons rendements de 7-hydroxy-4-méthylcoumarine, avec  $\text{BiCl}_3$  comme catalyseur homogène [38].

### II.3. Réaction de Knoevenagel :

Knoevenagel [39] a développé une méthode pour la synthèse de dérivés de la coumarine par condensation de o-hydroxyaldéhydes avec du malonate d'éthyle, l'acétoacétate d'éthyle, le cyanoacétate etc., en présence de pipéridine, la pyridine, et d'autres bases organiques (schéma I.4).

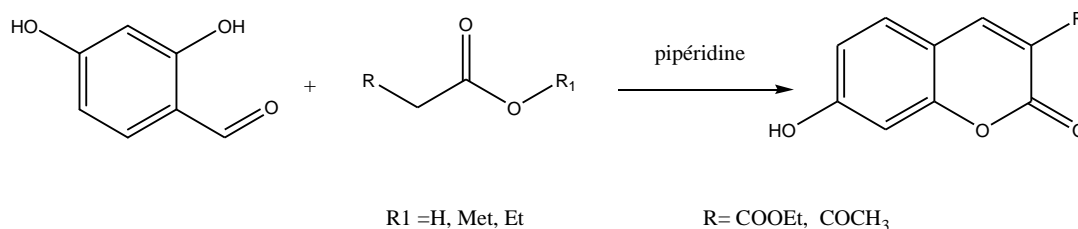


Schéma I. 4

Plusieurs chercheurs ont utilisé cette réaction avec succès, convenablement par changement des réactifs et les conditions expérimentales pour améliorer le rendement et de réduire la complexité des réactions [40-47] (schéma I.5).

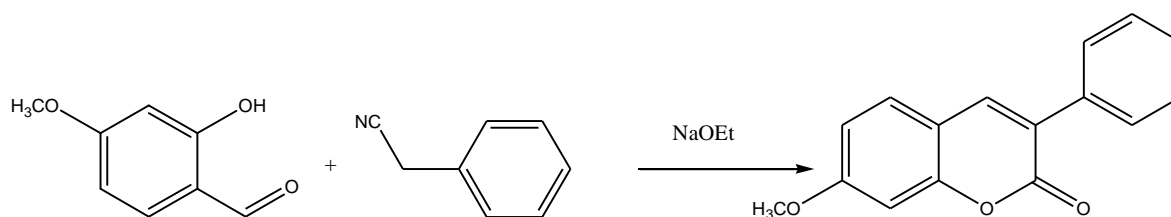


Schéma I. 5

### II.4. Réaction de Sonn :

Sonn dans son travail [48] a constaté que le résorcinol avec un ester cyanoacétique condensent dans les conditions de la réaction de Hoesch [49], le chlorhydrate de cétimine obtenu par hydrolyse donne finalement 4,7-dihydroxycoumarine (schéma I.6).

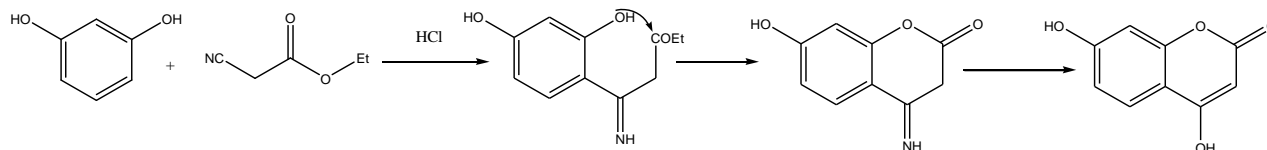


Schéma I.6

Encore une autre méthode par laquelle les 4-hydroxycoumarines sont obtenus est due à Anschutz [50, 51], qui condense le dérivé de sodium de l'ester acétoacétique avec du chlorure de 2-acétoxybenzoyle en solution dans l'éther et obtient des dérivés de 4-hydroxycoumarine (schéma I.7). Il a étendu son travail en utilisant les dérivés de sodium d'ester malonique et l'ester cyanoacétique avec divers chlorures d'acides substitués. Heilbron et Hill [52] ont obtenu 3-méthyle, 3-benzoyle, et 3-benzyle coumarines par ce procédé.

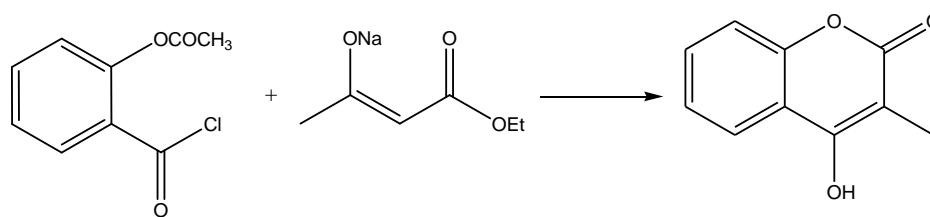


Schéma I.7

Pauly et Lockemann [53] ont synthétisé la 4-hydroxycoumarine à partir de l'acétylsalicylate de méthyle en ajoutant du sodium métallique à l'ester fondu. Plusieurs 3,4-hydroxycoumarines substitués ont également été préparés par Stahmann et coll. [54] à partir de dérivés acylés de salicylate de méthyle.

## II.5. Réaction Weiss et Merksammer :

Weiss et Merksammer [55] ont constaté que la condensation de resacetophenone (ou 2,4-dihydroxyacétophénone) avec éthoxyméthylène acétoacétate d'éthyle par chauffage avec l'éthylate de sodium alcoolique a donné la 7-hydroxy-3,6-diacétylcoumarine (schéma I.8). Weiss et Kratz [56] ont étendu le procédé et ont trouvé que l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle se condense pour donner coumarine-3-carboxylates à partir de dérivés du réSORCINOL.

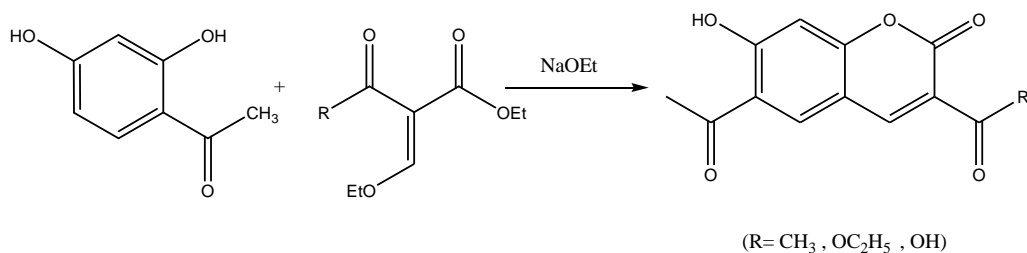


Schéma I. 8

**II.6. Baker et coll.** [57] ont constaté que  $\alpha$ -formylphénylacétonitrile et ses dérivés se condensent avec le résorcinol et d'autres phénols, en présence d'oxychlorure de phosphore ou le chlorure d'hydrogène anhydre comme agent de condensation, conduisant à la production de 3-phénylcoumarins avec des rendements médiocres et non pas isoflavones (Schéma I.9).

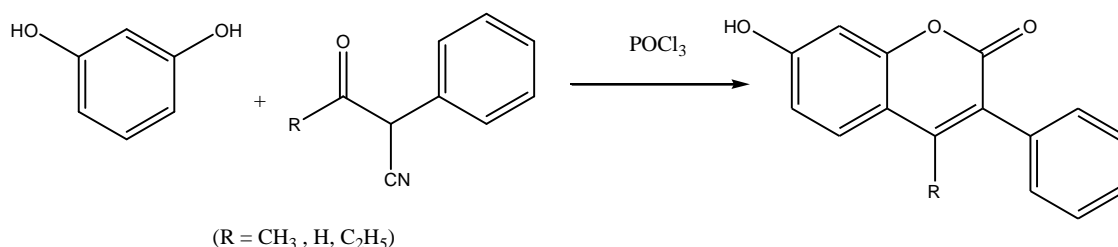


Schéma I. 9

**II.7. Smith et Dobrovolny** [58] ont proposé une méthode à plus d'application générale, mais d'un intérêt limité dans lequel ils ont montré que la 3-carbéthoxy-5,7,8-triméthyl-6-hydroxycoumarine a été produite lorsque la duroquinone est amenée à réagir avec le sodium malonate d'éthyle en solution dans le benzène (schéma I.10).

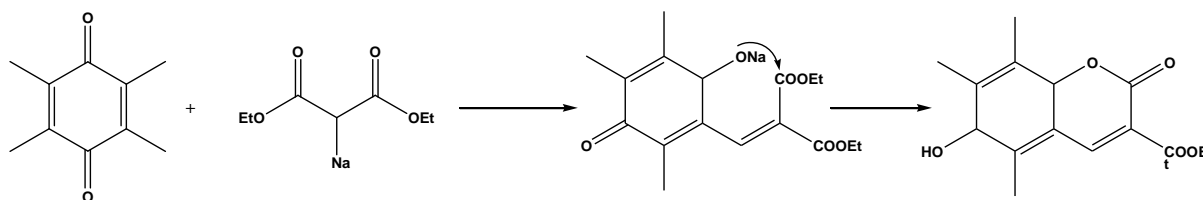


Schéma I. 10

Smith et ses coll. [59-62] ont exhaustivement étudié cette réaction avec divers méthylquinones bromés et ont découvert qu'ils peuvent réagir avec un énolate métallique pour produire soit une coumarine, par réaction avec un groupe méthyle ou un ester de quinone malonique par remplacement direct d'un atome de brome.

## II.8. Réaction de Reformatsky

Chakravarti et Majumdar [63] ont développé une méthode par laquelle les 3,4-dialkyl-coumarines substitués ne sont pas disponibles par les procédés habituels, peuvent être synthétisés, dans lequel *o*-hydroxyaryllalkylcétones, dans les conditions de la réaction de Reformatsky, sont finalement convertis en dérivés de la coumarine [64] (Schéma I.11).

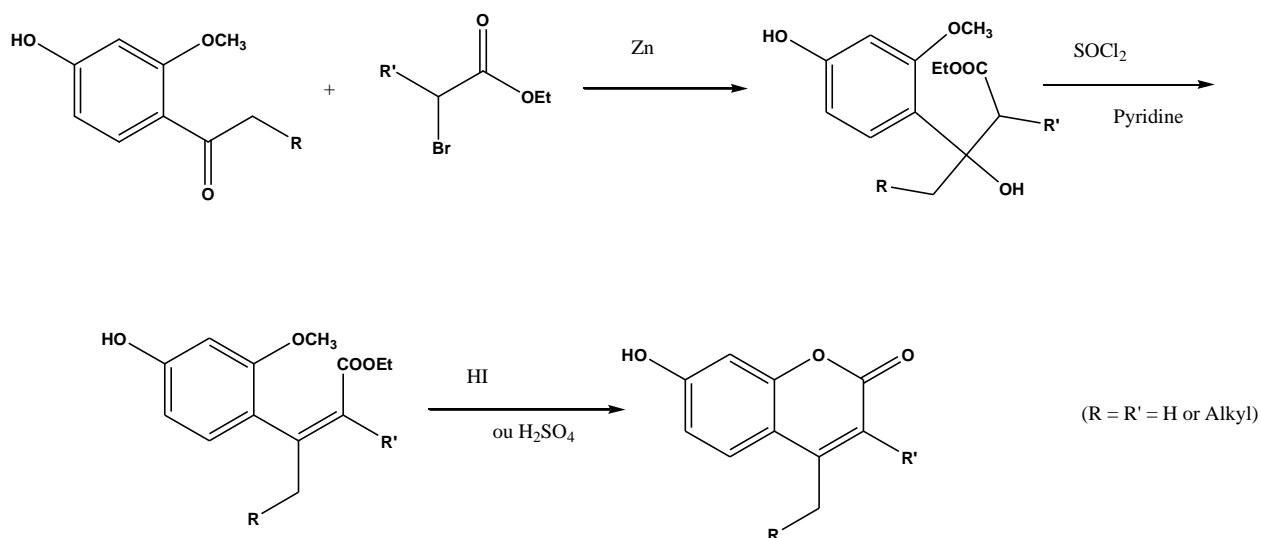


Schéma I. 11

## II.9. Réaction de Friedel-Crafts

Bert [65] a mis au point une méthode générale pour la synthèse des coumarines, qui consiste à condenser les éthers phénoliques avec  $\text{CH}_2\text{ClCH}=\text{CHCl}$ , soit par la réaction de Friedel-Crafts, ou en présence de poudre de zinc pour obtenir  $\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$ , qui peut également être synthétisé par condensation  $\text{CH}_2\text{ClCH}=\text{CHCl}$  avec de l'éther *o*-bromophénolique par la réaction de Grignard. Il est ensuite converti en coumarine correspondant de deux façons, comme illustré ci-dessous (schéma I.12).

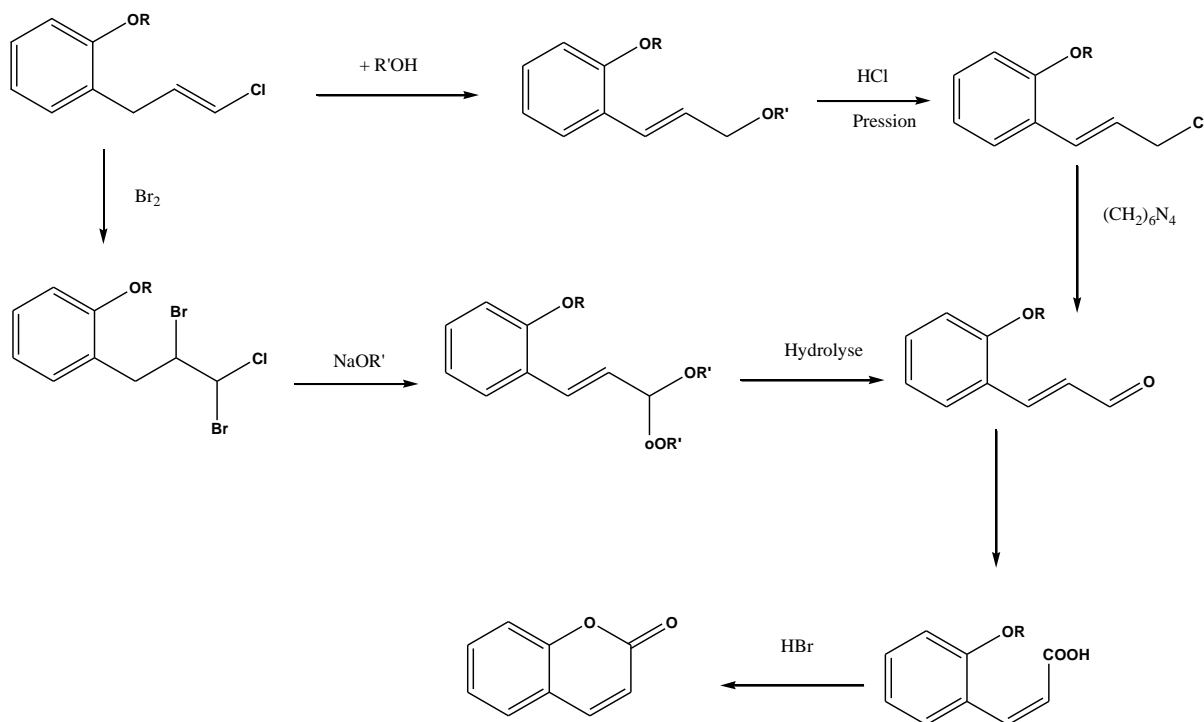


Schéma I. 12

## II.10. Acylation de Kostanecki des o-hydroxycétones

Celle-ci est une méthode pour la formation de la coumarine. Kostanecki et Rozycki [66] ont montré que les produits obtenus par Nagai [67] et Tahara [68] par chauffage du resacétophénone et son éther monométhyle avec l'anhydride acétique et l'acétate de sodium étaient des dérivés de chromone (schéma. I.13).

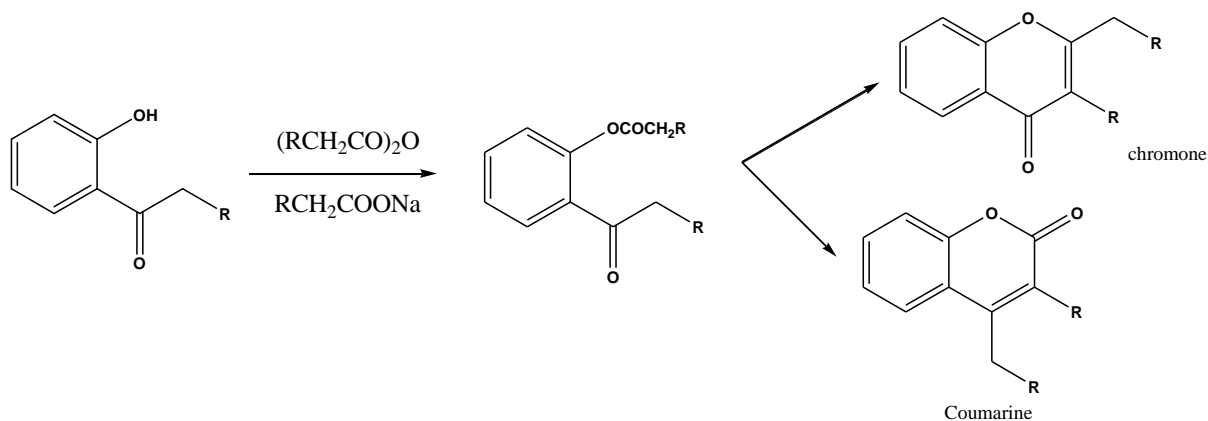


Schéma I. 13

Allan et Robinson [69] ont développé ce procédé pour la synthèse d'un grand nombre de chromones et chromonols présentes dans la nature. On a cependant constaté que cette méthode est non exclusivement, pour la formation de chromone, dans la mesure où les chromones ou

coumarines ou un mélange des deux peut résulter de la réaction ci-dessus, étant donné qu'il existe deux façons, dans laquelle le dérivé d'acyle intermédiaire peut perdre de l'eau, ce qui donne une chromone ou une coumarine.

En plus des méthodes mentionnées ci-dessus, d'autres réactions sont utilisées pour la synthèse de la coumarine par réarrangement de Claisen [70], Wittig [71] et réactions de cyclisation catalytique [72]. Une approche par fermeture de cycle métathèse (RMC) pour synthétiser échafauds coumariniques polyvalents ont été récemment décrits [73- 75].

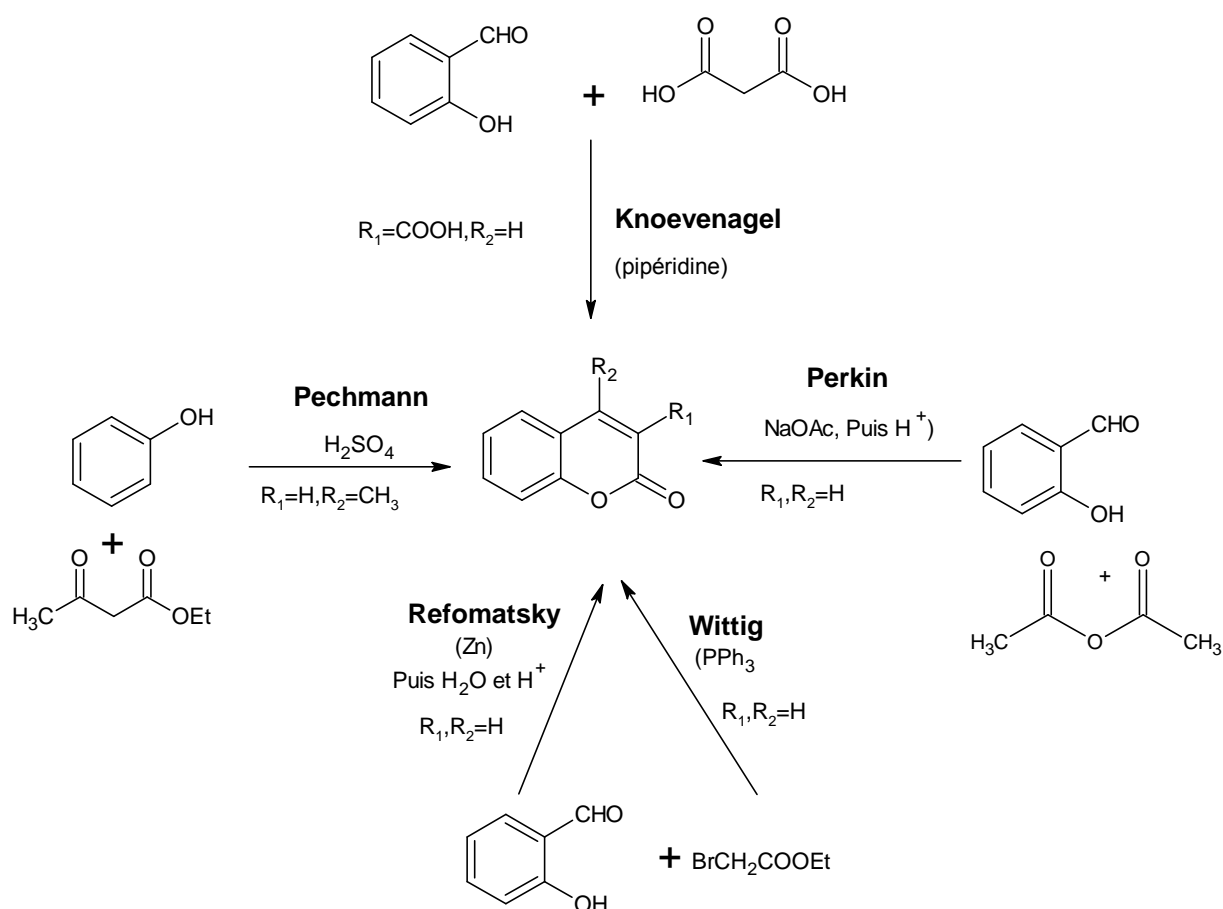


Schéma I. 14 Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines.

### III. Distribution des coumarines et furocoumarines dans le règne végétal :

Aujourd'hui, on recense plus de 1300 coumarines différentes [76] décrites chez les plantes, mais aussi chez les champignons et les bactéries. À l'origine, elles ont été découvertes dans la fève de tonka (*Dipteryx odorata*, famille des Fabacées) qui en contient beaucoup. Des coumarines ont été répertoriées chez près de 30 familles de plantes différentes comprenant environ 150 espèces et dont les plus importantes sont : les Rutacées

(ex : agrumes, rue officinale), les Apiacées (ex : persil, panais, carotte), les Clusiacées (ex : genre *Calophyllum*), les Caprifoliacées (ex : *Weigela florida*), les Oléacées (ex : genre *Fraxinus*), les Nyctaginacées (ex : *Bougainvillea spectabilis*) [77]. D'autres familles de plantes produisent aussi des coumarines comme les Lamiacées (ex : lavande) [78] et les Lauracées (ex : cannelle) [79].

Les furano-coumarines sont moins répandues que les coumarines simples. Quatre familles de plantes sont bien connues pour en produire : les Apiacées, les Moracées (ex : figuier), les Rutacées et les Fabacées (genres *Psoralea* et *Coronilla* uniquement) [80]. Mais il en existe d'autres, telles que les Astéracées, les Rosacées, les Solanacées, les Pittosporacées, les Thyméléacées [81], ou encore les Chénopodiacées [82]. Les furano-coumarines angulaires sont moins répandues que les linéaires. En effet, elles sont principalement présentes chez les Apiacées et les Fabacées [83] et dans une moindre mesure chez les Moracées, pour lesquelles une étude récente a permis d'isoler des furano-coumarines angulaires chez *Dorstenia gigas* [84]. Quant aux Rutacées et à la plupart des Moracées, elles ne produisent que des furano-coumarines linéaires plus ou moins complexes.

#### **IV. Utilisation des dérivés de la coumarine et leurs activités biologiques :**

##### **IV. 1. Utilisation des coumarines :**

Les coumarines sont l'une des classes les plus importantes de molécules fluorescentes, et ils se trouvent posséder des applications dans le domaine industrielle et biologique [85]. La nature fluoresce des dérivés de la coumarine odorantes et a conduit à son utilisation très répandue dans les industries comme les produits chimiques de parfumerie, additifs alimentaires [86] , des azurants optiques et laser dispersés fluorescente et colorantes [87]. Par exemple, la 7-hydroxy-4-méthyl coumarine ( $\beta$ -méthyl-umbelliférone) est utilisée comme agent de blanchiment optique, colorant laser efficace, norme pour la détermination fluorométrique de l'activité enzymatique et en tant que matériau de départ pour la préparation d'insecticides et furanocoumarins [88-90]. De la même façon, le 7-amino-4-méthylcoumarine est principalement utilisé comme colorant laser et intermédiaire pour la synthèse de composés bioactifs [91].

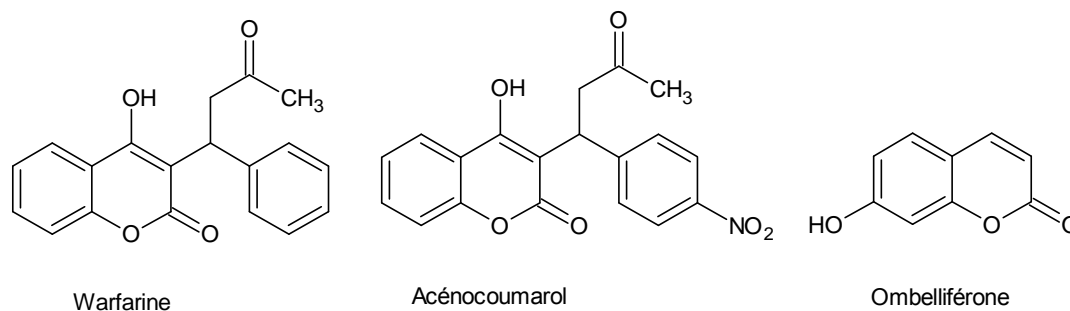
##### **IV.2. Activités biologiques des coumarines :**

Les coumarines sont des espèces véridiques et connus pour présenter des activités pharmacologique et biologique remarquables [92], notamment les anticoagulants, comme le dicoumarol [93] et aujourd'hui, la Warfarine, aussi appelée coumaphène, est une des molécules les plus utilisées en tant qu'anticoagulant oral [94]. De façon générale, les médicaments coumariniques sont utilisés dans le but de prévenir la formation de caillots sanguins ou d'empêcher leur développement, les antibiotiques, la novobiocine et chlorobiocin, [95] et les calanolides A et B, qui se sont révélés inhiber la réplication du VIH-1 in vitro [96]. Les dérivés coumariniques ont également montré des applications comme agents antimicrobiens [97] et sonde intrinsèque pour l'étiquetage des peptides [98]. Juan Manuel Ferrer et al. [99] ont étudié la liaison de plusieurs composés portant des groupements coumarine à l'albumine sérique en équilibre. Un nouvel analogue fluorescent GTP (guanosine triphosphate) qui a une coumarine fluorescente fixé à la  $\gamma$ -phosphate (Cm-GTP) a été synthétisé et testé dans des essais de transcription en utilisant l'ARN T7 polymérase en tant que système modèle [100].

Certaines coumarines présentent aussi des propriétés anti-inflammatoires comme c'est le cas de celles présentes dans des extraits de *Murraya alata*, dont l'effet est comparable à celui de l'indométacine, un anti-inflammatoire couramment utilisé [101]. Ces coumarines agissent en inhibant la production de monoxyde d'azote, une molécule signal impliquée dans les processus inflammatoires.

Une autre étude a montré que l'ombelliférone est une molécule hypoglycémisante qui permet de revenir à des taux normaux de glucose dans le sang (certainement *via* une augmentation du taux d'insuline sanguine) chez des rats rendus diabétiques [102]. Dans cette même étude, il a été mis en évidence que l'ombelliférone possède également un pouvoir antioxydant chez ces rats (Schéma I.15).

Outre ces propriétés, les coumarines se révèlent aussi anticancéreuses et antidépressives. En effet, une première étude a montré que l'auraptène, une coumarine géranylée, intervenait dans la prévention de la tumorigénèse de la peau chez la souris et cela de façon plus efficace que l'ombelliférone qui ne possède pas de groupement géranyle [103]. Plus récemment, une étude effectuée sur des souris en condition de nage forcée a montré que le temps d'immobilité, montrant une résignation de l'animal associée à un comportement dépressif, était réduit chez les souris ayant reçu une dose optimale de coumarines [104].



**Schéma I.15 : Structure de quelques anticoagulants coumariniques.**

### IV. 3. Autres applications :

En cosmétique: les produits naturels tels que l'huile essentielle de bergamote ont longtemps été utilisés comme photodynamisants dans le produit solaire (produit de brunissage). Ils augmentent le nombre de mélanocytes et accroissent la production de mélanine par ceux-ci ; c'est à ce titre qu'ils assurent une meilleure protection contre les radiations U.V. Aujourd'hui, la coumarine entre dans environ 90% des compositions et, à une concentration supérieure à 1% dans 60% des compositions. Ce succès est dû à la capacité de la coumarine à s'associer d'autres produits [105].

### V. Propriétés physico-chimiques des coumarines :

Les coumarines sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres de saveur généralement amère ; certaines sont sublimables (Cristallographie : solide formé de cristaux orthorhombiques). Les hétérosides sont assez solubles dans l'eau et solubles dans l'alcool. Les génines sont solubles dans l'alcool et les solvants organiques.

Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre U.V est également caractéristique et sert à leur identification.

Les propriétés chimiques sont principalement dues à la fonction lactone insaturée notamment l'ouverture de l'anneau lactonique au milieu alcalin. Avec les sels de plomb, on obtient des combinaisons insolubles.

### VI. Propriétés pharmacologiques et toxicité de coumarines :

Les coumarines augmentent la résistance et diminuent la perméabilité des veines et des capillaires (propriété vitamine P) ; les coumarines complexes sont surtout responsables d'accidents photosensibilisants. Cela se présente parfois par une hyper-pigmentation de la peau.

La coumarine n'est pas cancérigène aux doses habituelles dans la nourriture (0,25%). Cependant on a trouvé une toxicité hépatique et des tumeurs chez le rat à 100mg/kg/jour et une toxicité pulmonaire et des tumeurs chez la souris à 200mg/kg/jour et ceci a entraîné son interdiction dans les aliments. On n'observe aucun effet à des doses inférieures [106].

Les études sont compliquées par le fait que le métabolisme est différent selon les espèces animales et même selon les doses pour une espèce donnée. Les doses les plus faibles sont encore environ 100 fois supérieures à celle qui sont utilisées en parfumerie où l'on peut considérer la coumarine comme sans danger. Elle est cependant interdite dans les rouges à lèvres.

## **VII. Chimie sans solvant :**

### **VII.1. Pourquoi utiliser un solvant ?**

Les solvants sont des liquides généralement inertes qui dissolvent les réactifs, leur permettent d'entrer en contact, d'interagir et de réagir. Toutefois leur influence en synthèse peut être très importante car les interactions solvant-réactif et solvant-intermédiaire réactionnel, par des effets de stabilisation, permettent très souvent de contrôler l'issue et l'efficacité d'une synthèse chimique. Ces effets dépendent bien entendu de la structure du solvant (constante diélectrique, possibilité d'établir des liaisons hydrogène...).

Par ailleurs, la présence d'un solvant permet de contrôler, à l'échelle du laboratoire et surtout à l'échelle industrielle, les échanges thermiques au cours d'une réaction. Ainsi, par chauffage, le solvant peut amener par convection l'énergie nécessaire au milieu réactionnel pour que la réaction ait lieu. À l'opposé, dans le cas d'une réaction exothermique, le solvant pourra permettre une évacuation efficace de la chaleur résiduelle.

### **VII.2. Travailler sans solvant :**

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés, les coûts réduits. Un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs. À proprement parler, d'un point de vue scientifique et technique, ces réactions se font en présence d'un « solvant ». Mais elles ont la particularité de contribuer à la chimie verte en diminuant les masses mises en jeu, car on n'ajoute pas de solvant supplémentaire,

généralement utilisé en grande quantité. Les réactions solide-solide ou solide-gaz sont différentes de ce point de vue, car aucune solubilisation n'est possible. Des techniques particulières comme le broyage vont permettre d'amener les réactifs en contact pour entrer en réaction.

Les techniques de synthèse en absence de solvant peuvent faire appel à un appareillage classique, notamment dans le cas où l'un des réactifs est liquide. Par contre, les réactions solide-solide font appel à des appareillages plus spécifiques (qui peuvent, dans certains cas, être aussi utilisés avec des liquides), de type mortier ou broyeur. Des techniques d'activation autres qu'un effet thermique comme la photochimie ou les micro-ondes sont particulièrement adaptées puisqu'elles peuvent s'affranchir de l'utilisation de solvant comme activateur ou vecteur de chaleur [107].

### **VII.3. Limites de la technique :**

Les limites de la technique sont de deux ordres.

Tout d'abord fondamental : si les effets de solvants sont indispensables pour effectuer une synthèse, il sera impossible d'en éliminer l'utilisation pour cette étape. Il faudra alors reconsidérer le schéma de synthèse pour l'effectuer en absence de solvant.

D'autre part, d'un point de vue pratique, les difficultés techniques de la synthèse sans solvant sont liées à une distribution non uniforme de la chaleur, à la difficulté de mélanger de façon homogène les réactifs et à l'imprécision de mesure des températures de réaction surtout à large échelle. Le dernier aspect pratique à considérer est le problème de transports de matière pour amener les réactifs et retirer les produits du réacteur : si ces étapes sont facilement envisageables de façon classique avec des liquides ou des solides en solution dans un solvant, cela est beaucoup plus difficile dans le cas des solides, surtout dans une optique de réduction de volume de solvants utilisés (solvants qui pourraient permettre la récupération d'un produit en fin de réaction).

### **VIII. Synthèse sous Micro-ondes : Méthodes et appareillage :**

L'utilisation des micro-ondes (M.O) pour accélérer une réaction chimique est une alternative valable aux autres méthodes de chauffage (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés

conventionnels sont limités ou inopérants. Les micro-ondes sont un rayonnement électromagnétique à des longueurs d'onde  $\lambda$  (du spectre électromagnétique) comprises entre 1 cm et 1 m. Les interactions entre ce rayonnement électromagnétique issu des micro-ondes et le substrat (matériaux ou molécules) sont responsables de l'échauffement. La fréquence réglementaire, quel que soit l'usage (domestique, médical ou industriel), est de 2 450 MHz ( $\lambda = 12,2$  cm). Cette technique d'activation prend encore plus d'ampleur lorsque les réactions sont effectuées sans solvant en présence :

- d'oxydes minéraux en « milieu sec » (*dry media*) ou de catalyseurs supportés ;
- en conditions de transfert de phase ;
- ou en mettant en jeu seulement les réactifs, sans aucun catalyseur ni support (*neat*).

De façon générale, avant irradiation aux micro-ondes, la préparation de l'échantillon se réalise en mélangeant tous les réactifs, éventuellement en présence d'un catalyseur, ou par adsorption sur le support minéral insoluble. A la fin de la réaction, le produit désiré est récupéré par simple extraction avec un solvant approprié, suivi éventuellement d'une filtration, pour éliminer le support solide. Ce dernier peut ainsi être réutilisé et, dans certains cas, sans perte d'activité. La radiation électromagnétique est absorbée directement par les réactifs dans une réaction « *neat* », ou par les oxydes minéraux (très mauvais conducteurs de chaleur) dans des conditions de « *dry media* ». Il en résulte un chauffage très rapide, difficilement accessible par chauffage classique, et un effet micro-onde plus important. Les temps de réaction sont nettement réduits (le plus souvent quelques minutes d'irradiation micro-onde suffisent), du fait de l'obtention de températures élevées ; la conversion, le rendement, le degré de pureté des produits sont accrus et, parfois, la sélectivité des réactions est améliorée. Cela est dû à un court séjour des produits à haute température et à la simplification des modes opératoires par rapport aux méthodes classiques avec du solvant. Le contrôle et la maîtrise de la température (par fibre optique ou détection infrarouge) ainsi que de la puissance micro-onde émise du magnétron tout au long d'une réaction sont indispensables pour assurer une bonne fiabilité et reproductibilité.

Commercialement disponibles, le gel de silice, l'alumine, la *Celite*, le graphite ou des solides inorganiques mésoporeux (zéolites, montmorillonite, argiles) sont les supports (acides ou basiques) les plus souvent utilisés pour leur faible coût et facilité de manipulation.

Les réacteurs commerciaux utilisés au laboratoire sont de deux types : **multimodes** (fours à micro-ondes domestiques ou appareillages spécifiquement dédiés à la synthèse organique (par exemple, Milestone MicroSYNTH Labstation, AntonParr Synthos3000) ou **monomodes** (CEM Discover/Voyager, BIOTAGE Initiator) (figure 1).



Figure I. 1 - Exemples d'appareillages micro-ondes

- Les **réacteurs multimodes** ont des cavités larges et la puissance (800-1 000 W) est dispersée sur une surface ample. Le champ électromagnétique n'est pas homogène à cause des multiples réflexions des ondes sur les parois métalliques du four. La puissance ne peut pas être modulée, car les ondes sont émises de façon séquentielle, ce qui entraîne une exposition de l'échantillon toujours à des niveaux élevés de puissance. La température ne peut pas être mesurée avec précision et les résultats ne sont pas toujours reproductibles, surtout dans le cas de petites quantités. Ce type de réacteur est utilisé pour les réactions de laboratoire à plus grande échelle (multigrammes). L'appareil présente une ouverture supérieure dans laquelle un réfrigérant peut être inséré (figure *1b*). Celui-ci est branché sur des conteneurs en verre ouverts (tube à essai, béchers, ballons, etc.) et la température est mesurée au moyen d'un thermomètre placé dans le conteneur. La taille du réacteur doit être choisie de façon que la quantité de produit ne soit pas supérieure à 10 % du volume total du

réacteur. La puissance doit être bien contrôlée et, dans tous les cas, jamais supérieure à 600 W.

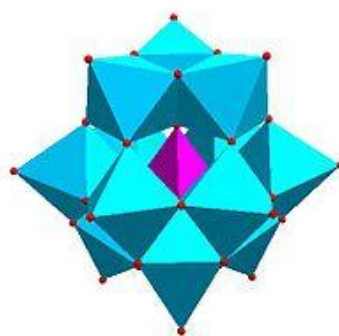
- Pour contrevenir à tous ces inconvénients, des **réacteurs monomodes** ont été développés. Ils présentent une cavité plus petite et la densité d'énergie est 30 à 40 fois plus élevée que dans les appareillages multimodes. Les ondes sont focalisées, le champ électromagnétique est homogène, ce qui permet d'utiliser une puissance d'irradiation moins importante, tout en gardant un haut rendement énergétique. De plus, la température peut être mesurée avec précision. Toutes avancées technologiques peuvent être suivies à travers la consultation d'ouvrages récents.

## IX. Les polyoxométallates :

### ➤ La structure de Keggin :

Sont des architectures chimiques singulières qui possèdent un oxyde métallique et des hétéroatomes comme les atomes de phosphore et dont l'organisation a été identifiée par Keggin en 1934 [108].

La structure la plus courante est l'ion phosphomolybdate  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ . Ce phosphore(V) peut être remplacé par Si(IV), B(III) ou un métal de transition. Une cinquantaine d'hétéroatomes différents ont déjà été décrits dans ces hétéropolyanions. Le molybdène peut être remplacé par son homologue dans la classification périodique, le tungstène.



**Figure I.2.** Structure de Keggin de l'acide phosphomolybdique  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\cdot 30\text{H}_2\text{O}$ . Les polyèdres bleus illustrent l'environnement de chaque Mo, et le polyèdre en rose celui de P.

À moins que l'hétéroatome ne participe pas à la couleur (ce qui peut être le cas avec les métaux de transition), ces polyanions sont jaune pâles. En présence de petits cations ( $\text{Na}^+$ ,

$K^+$ , etc.), le complexe est soluble dans l'eau. Il ne l'est en revanche pas en présence de gros cations tels que  $Cs^+$ ,  $Ba^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ .

Les structures de Keggin sont utilisables comme catalyseur de réaction d'hydratation, de polymérisation d'oxydation etc. [109]

### IX.1. Propriétés des polyoxométallates :

Les hétéropolyacides ( $H_n[XM_{12}O_{40}]$ ) de type Keggin sont des acides de Bronsted forts, leur force d'acidité est supérieure à celles des acides minéraux ( $H_2SO_4$ , HCl, HBr) [110], ils sont appelés super-acides.

La force d'acidité des hétéropolanions  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  (noté HPA) dépend de la nature de l'élément de transition M. Ainsi, les tungtates sont plus acides que les molybdates et la substitution d'un ou de plusieurs atomes de ces éléments (Mo et W) par le vanadium diminue la force d'acidité du POM. Les POMs de type Keggin à base du phosphore sont plus acides que leur homologue à base silicium [111]. En générale, l'acidité augmente avec la diminution de la charge négative de l'hétéropolyanion ou avec l'augmentation de la valence de l'hétéroatome [112] ( $P^V > Si^{IV}$ ).

D'autres propriétés, telles que le potentiel d'oxydation ainsi que la stabilité thermique et l'hydrolyse sont également des propriétés importantes pour les hétéropolyacides, résumées ci-dessous:

Force d'acidité             $PW_{12} > PW_{11V} > SiW_{12} \approx PMo_{12} > PMo_{11V} \approx SiMo_{12} > P_2W_{18}$

Potentiel d'oxydation     $PMo > SiMo > PMo_{11V} > PW > SiW > PW_{11V}$

Stabilité thermique      $PW > SiW > PMo > SiMo$

Stabilité hydrolytique    $SiW > PW > SiMo > PMo$

Habituellement, les hétéropolyacides à base de tungstène sont les catalyseurs de choix en raison de leur forte acidité, la stabilité thermique supérieure et le potentiel d'oxydation inférieur par rapport aux acides de molybdène. En général, si la vitesse de réaction est contrôlée par l'acidité du catalyseur,  $H_3PW_{12}O_{40}$  affiche la plus forte activité catalytique dans la série Keggin.

Les acides  $H_3PW_{12}O_{40}$  et  $H_3PMo_{12}O_{40}$  sont facilement accessibles et sont les plus fréquemment utilisés comme catalyseurs. Ces acides ont une stabilité thermique assez élevée et se décomposent à 465 et 375 ° C, respectivement [113].

## **IX.2. Utilisation des polyoxométallates (POMs) de type Keggin :**

L'utilisation des polyoxométallates de type Keggin dans la synthèse organique connaît une augmentation croissante, grâce à leurs propriétés acido-basique et oxydo-réductrices. Ils ont également l'avantage d'être non toxiques, non corrosifs et recyclables. Les polyoxométallates notamment les hétéropolyacides sont des catalyseurs efficaces pour la synthèse organique. Ils appartiennent à une classe de groupe d'anion métal-oxygène de taille nanométrique [114, 115]. La chimie des polyoxométallates [hétéropolyacides (HPA) et sels hétéropolycomposés], initiée par Berzelius en 1826 (l'ion phosphomolybdate a été préparé pour la première fois) et réétudiée par Blomstrand en 1892 (il a proposé la structure) [116].

L'application des POMs en synthèse organique est encore un domaine en développement rapide interconnecté avec beaucoup de disciplines [113]. Elle recouvre plusieurs domaines de recherche tels que la médecine, la biochimie, l'électrochimie, la chimie analytique et en particulier le domaine de la catalyse pour la protection de l'environnement [111].

La majorité des polyoxométallates ont des structures composées de molybdène et de tungstène polyèdres. D'autres éléments se produisent en petites quantités dans ces structures. Les polyoxotungstates et polyoxomolybdates se décomposent en milieu alcalin simple pour former les ions tungstate et molybdate [117- 128].

## **X. Objectifs du mémoire :**

Comme nous l'avons cité précédemment, il existe plusieurs réactions qui permettent d'accéder à de nombreux composés possédant la structure des coumarines. Cependant, la réaction de **Pechmann** est la méthode la plus utilisée dans la préparation des coumarines en raison de son importance dans l'obtention soit du 3 ou du 4-hydroxycoumarine (benzopyran-(2 ou 4)-ones), ceci implique la condensation des substituants de phénols avec les  $\beta$ -cétoesters en présence de catalyseurs acides tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique et l'acide fluoroacétique sans oublier les acides de Lewis tels que:  $ZnCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,

$\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ , et  $\text{AlCl}_3$ . Les recherches récentes ont montré que la synthèse des coumarines peut s'effectuer efficacement sous irradiations micro-ondes en présence de catalyseurs acides.

S'affranchir de l'utilisation d'acides minéraux nocifs et corrosifs est d'un grand intérêt pour les chimistes, pour cela dans ce travail nous avons été amenés à utiliser des catalyseurs solides, recyclables et plus rentables sans utilisation de solvants en utilisant deux méthodes de chauffage différentes, par voie conventionnelle et sous irradiation dans un four à micro-onde de cuisine modifié, en l'équipant par un réfrigérant à fin d'éviter l'évaporation des constituants du mélange réactionnel. Les HPAs sont très peu utilisés dans la littérature pour la synthèse des coumarines. A notre connaissance, aucune étude comparative des HPAs dans la synthèse de Pechmann n'est reportée dans la littérature. Nous nous sommes alors intéressés à l'utilisation de quelques hétéropolyacides (HPAs) à base du molybdène et du tungstène (avec Si et P), dans le but de comparer les rendements en fonction du potentiel acide du catalyseur, pour lesquels nous avons fait varier les quantités catalytiques et le mode de chauffage pour rechercher la quantité efficace pour avoir un bon rendement.



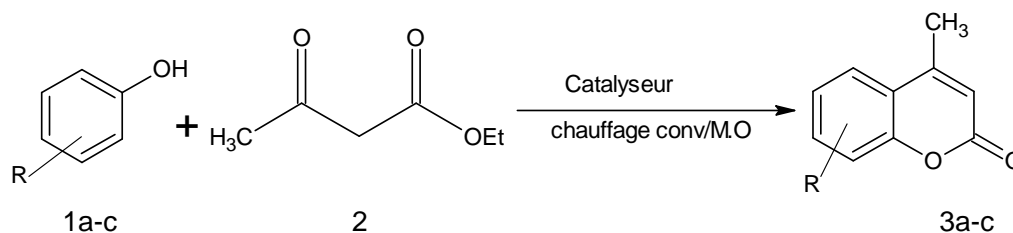
**Chapitre II:**

**HPA de type Keggin pour la Synthèse de  
coumarines par la réaction de Pechmann**

## *HPA type Keggin pour la Synthèse de coumarines par réaction de Pechmann*

### I. Introduction

Les coumarines et leurs dérivés sont des molécules constituant des principes actifs de plusieurs médicaments comme anticoagulants, anti-HIV, antibactériens, anticancéreux, antioxydants...etc. Leurs synthèses sont obtenues par plusieurs chemins incluant les réactions de condensation de Pechmann, Perkin, Knoevenagel...etc. La réaction de Pechmann est l'une des réactions la plus utilisée, cette dernière nécessite l'utilisation d'un milieu acide tel que  $H_2SO_4$ , APTS,...etc, qui sont nocifs toxiques et corrosifs. Cette réaction consiste en une condensation d'un dérivé phénolique avec un  $\beta$ -cétoester (acétoacétate d'éthyle) en milieu acide (la présence d'un catalyseur). Pour s'affranchir de leur utilisation dans ce travail nous proposons l'utilisation d'acides solides, recyclables, économiques, et écologiques sans utilisation de solvants, avec chauffage conventionnel et sous irradiation micro-ondes. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma II.1.



1	Structure de 1
<b>1a</b> (resorcinol $C_6H_6O_2$ , R= 3-OH)	
<b>1b</b> (2-Naphtol $C_{10}H_8O$ , R= $C_6H_4$ )	
<b>1c</b> (4-aminophenol $C_6H_7NO$ , R=4- $NH_2$ )	

**Schéma II.1** Synthèse de coumarine par réaction de Pechmann

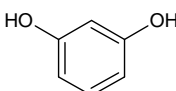
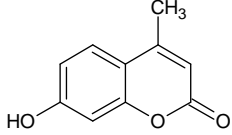
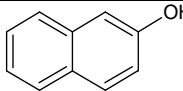
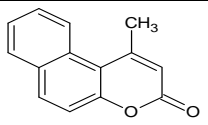
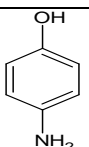
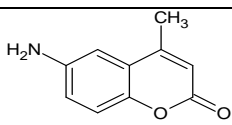
## II. Synthèse des coumarines

### II.1. En utilisant H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et APTS comme catalyseurs

Nous avons initié notre réaction en respectant les conditions de Pechmann, en faisant réagir un équivalent de résorcinol et un équivalent d'acétoacétate d'éthyle en présence de cinq gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (acide minérale). En parallèle une autre réaction est effectuée en présence de l'APTS (acide parotoluènesulfonique, acide organique puissant). Ces deux dernières réactions sont chauffées par deux modes, voie conventionnelle à 60-70 °C pendant dix minutes et sous irradiation micro-ondes à 100 W pendant cinq minutes.

Dans les mêmes conditions de travail, nous avons substitué le résorcinol par deux autres dérivés phénoliques, le 2-naphtol et le 4-aminophénol ; les coumarines (**3a-c**) sont isolées avec des rendements faibles à bons qui sont résumés dans le tableau II.1.

**Tableau II.1** Rendements et points de fusion des coumarines obtenus avec APTS et H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> comme catalyseurs

Entrée	Réactif	Coumarines	catalyseur	Conditions	Rdt (%)	Pf(°C)	
						mesuré	litt
1	 <b>1a</b>	 <b>3a</b>	APTS	Conv, 10min T=60-70 °C	47	181	184-186 [129]
				M-O, 5min 100W	80	183	
			H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Conv, 10min T=60-70 °C	65	181	
				M.O, 5min 100W	50	182	
2	 	 <b>3b</b>	APTS	Conv, 10min T=60-70 °C	64	179	180-184 [129]
				M.O, 5min, 100W	90	179	
			H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Conv, 10min T=60-70 °C	83	176	
				M.O, 5min, 100W	74	176	
3	 	 <b>3c</b>	APTS	Conv, 10min T=60-70 °C	78	82	
				M.O, 5min, 100W	83	80	
			H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Conv, 10min T=60-70 °C	68	80	
				M.O, 5min, 100W	83	80	

Le meilleur rendement est de 90% obtenu avec le 2-naphtol sous irradiations M.O et en présence de l'APTS. Ce résultat est dû à la présence du deuxième noyau aromatique qui augmente la polarisabilité de la liaison O-H, suivi de 83% avec le 4-aminophenol dû à la présence du groupement  $\text{NH}_2$ . Le résorcinol donne un rendement plus faible à cause de la présence des deux groupements hydroxyles en position méta qui n'est pas préférable pour la substitution électrophile.

Les rendements les plus élevés sont obtenus avec le chauffage sous irradiations micro-ondes avec le catalyseur APTS, cela peut être expliqué par le chauffage rapide et la présence d'un acide organique très puissant (APTS) ce qui n'est pas le cas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

## **II.2. En utilisant les polyoxométallates (POMs) de type Keggin (hétéropolyacides, HPAs) comme catalyseurs**

Dans le but de rechercher un meilleur catalyseur économique, écologique et réutilisable ou recyclable, nous avons remplacé les acides forts APTS et  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , qui sont toxiques et nocifs pour la santé, par des acides solides. Ces derniers sont non toxiques, facilement récupérables et réutilisables sans perdre leur efficacité, et ils présentent une forte acidité et une grande stabilité. La réaction est menée en gardant les mêmes conditions opératoires telles décrites précédemment, et en changeant à chaque fois la quantité du catalyseur (2mol%, 5mol% et 8mol%) afin de rechercher la quantité catalytique donnant un meilleur rendement.

Les hétéropolyacides sont très peu utilisés dans la littérature pour la synthèse de Pechmann, à notre connaissance seul  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  est décrit dans la littérature [130] et selon les auteurs, l'utilisation de ce catalyseur donne de très bons rendements et seulement à 2% mol. Nous nous sommes alors intéressés d'élargir le nombre de POMs à utiliser et déduire le meilleur catalyseur donnant un meilleur rendement ainsi que d'étudier l'influence du caractère acide de Bronsted et/ou de Lewis sur le rendement des produits qui se forment.

Cinq HPA synthétisés par Mazari et all. [131] ont été choisis pour cette réaction,  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  et  $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$ .

A titre de comparaison, nous avons réuni dans trois tableaux (tableaux II.2, II.3 et II.4) les résultats des cinq catalyseurs utilisés avec les deux méthodes, conventionnelles et

sous irradiations micro-ondes pour les trois réactifs utilisés, le résorcinol **1a**, le 2-naphtol **1b** et le 4-aminophénol **1c**.

**Tableau II.2** Rendements de la coumarine obtenue avec le résorcinol en utilisant les HPAs

Entrée	Réactif	Coumarine	Catalyseur	Qtte du catalyseur (%mol)	Conditions	Rdt (%)	Pf (°C)
1	1a	3a	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	2	Conv, 10min T=60-70 °C	10	182
					M.O, 5min P=100W	70	180
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	30	181
					M.O, 5min P=100W	86	184
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	50	184
					M.O, 5min P=100W	88	181
2	1a	3a	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	2	Conv, 10min T=60-70 °C	13	184
					M.O, 5min P=100W	71	182
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	25	184
					M.O, 5min P=100W	84	180
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	41	182
					M.O, 5min P=100W	87	180
3	1a	3a	H <sub>4</sub> SiMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	2	Conv, 10min T=60-70 °C	42	180
					M.O, 5min P=100W	79	180
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	63	180
					M.O, 5min P=100W	88	180
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	97	180
					M.O, 5min P=100W	99	180
4	1a	3a	H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	2	Conv, 10min T=60-70 °C	42	184
					M.O, 5min P=100W	73	181
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	60	184
					M.O, 5min P=100W	84	181
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	94	181
					M.O, 5min P=100W	98	181
5	1a	3a	H <sub>4</sub> PMo <sub>11</sub> VO <sub>40</sub>	2	Conv, 10min T=60-70 °C	97	183
					M.O, 5min P=100W	58	182
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	4	182
					M.O, 5min P=100W	6	183
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	2	183
					M.O, 5min P=100W	8	180

De très bons rendements sont obtenus avec le benzène-1,3-diol et avec les différents catalyseurs (PMo, PW, SiMo, SiW) qui augmentent avec l'augmentation de la quantité catalytique en passant de 2 à 8 % mol, sauf pour  $H_4PMo_{11}VO_{40}$  le meilleur rendement est obtenu à 2% mol ensuite il diminue avec l'augmentation de la quantité du catalyseur, cela peut être expliqué par sa faible acidité et le pouvoir oxydant élevé du vanadium.

Il est connu que les HPAs phosphotungstiques et silicotungstiques sont plus acides que les phosphomolybdiques et les silicomolybdiques et donc les rendements devaient être comme suit:  $Rdt H_3PW_{12} > Rdt H_4SiW_{12} > Rdt H_3PMo_{12} > Rdt H_4SiMo_{12} > Rdt H_4PMo_{11}V$ , ce qui n'est pas le cas pour nos résultats qui montrent un meilleur rendement avec  $H_4SiW_{12}$  et  $H_4SiMo_{12}$ , cela peut être expliqué que la réaction de Pechmann nécessite l'acidité de Bronsted donc la présence de protons  $H^+$  et non pas l'acidité de Lewis du métal présent dans l'HPA et pour ces derniers, le nombre de protons libérés est de quatre  $H^+$  contrairement à  $H_3PW_{12}$  et  $H_3PMo_{12}$  qui ne libèrent que trois protons. La meilleure valeur du rendement 98-99% est obtenue avec  $H_4SiMo$  et  $H_4SiW$  à 8% mol.

L'introduction du vanadium dans  $H_4PMo_{11}V$  augmente le pouvoir oxydant de l'HPA ce qui oxyde donc le résorcinol avant sa réactivité avec l'acétoacétate d'éthyle ce qui résulte le faible rendement.

**Tableau II.3** Rendements de la coumarine obtenue avec le 2-Naphtol en utilisant les HPAs

Entrée	Réactif	Coumarine	Catalyseur	Qté du catalyseur (% mol)	Conditions	Rdt (%)	Pf(°C)
1	1b	3b	$H_3PMo_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	23	180
					M.O, 5min P=100W	56	179
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	67	178
					M.O, 5min P=100W	73	177
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	83	181
					M.O, 5min P=100W	90	180
2	1b	3b	$H_3PW_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	58	177
					M.O, 5min P=100W	57	178
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	65	180
					M.O, 5min P=100W	70	182
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	75	176
					M.O, 5min P=100W	88	176
3	1b	3b	$H_4SiMo_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	72	176

				5	M.O, 5min P=100W	72	178	
					Conv, 10min T=60-70 °C	73	176	
					M.O, 5min P=100W	87	177	
					8	Conv, 10min Tp=60-70 °C	80	177
					M.O, 5min P=100W	96	176	
					4	1b	3b	$H_4SiW_{12}O_{40}$
					M.O, 5min P=100W	54	180	
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	65	176	
					M.O, 5min P=100W	70	177	
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	86	178	
					M.O, 5min P=100W	95	178	
5	1b	3b	$H_4PMo_{11}VO_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	32	176	
					M.O, 5min P=100W	45	176	
					5	Conv, 10min	23	177
						M.O, 5min P=100W	19	182
					8	Conv, 10min	22	178
						M.O, 5min P=100W	13	178

De très bons rendements sont obtenus avec le 2-naphtol et avec les différents catalyseurs (PMo, PW, SiMo, SiW) qui augmentent avec l'augmentation de la quantité catalytique en passant de 2 à 8 % mol, sauf pour  $H_4PMo_{11}VO_{40}$ , le meilleur rendement est obtenu à 2% mol et sous irradiations micro-ondes, ensuite il diminue avec l'augmentation de la quantité du catalyseur, cela peut être expliqué à sa faible acidité et le pouvoir oxydant élevé du vanadium.

En passant de 2 à 8 % mol, les catalyseurs SiMo et SiW offrent les meilleurs rendements et avec la méthode sous irradiations micro-ondes.

**Tableau II.4** Rendements de la coumarine obtenue avec le 4-aminophénol en utilisant les HPAs

Entrée	Réactif	Coumarine	Catalyseur	Qté du catalyseur (% mol)	Conditions	Rdt (%)	Pf(°C)
1	1c	3c	$H_3PMO_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	83	81
					M.O, 5min P=100W	50	83
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	93	79
					M.O, 5min P=100W	60	77
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	98	77
					M.O, 5min P=100W	77	77
2	1c	3c	$H_3PW_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	78	80
					M.O, 5min P=100W	73	81
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	85	80
					M.O, 5min P=100W	84	79
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	84	79
					M.O, 5min P=100W	93	79
3	1c	3c	$H_4SiMO_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	93	79
					M.O, 5min P=100W	87	79
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	94	81
					M.O, 5min P=100W	97	81
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	99	84
					M.O, 5min P=100W	98	89
4	1c	3c	$H_4SiW_{12}O_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	61	82
					M.O, 5min P=100W	54	83
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	63	71
					M.O, 5min P=100W	76	–
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	87	81
					M.O, 5min P=100W	99	–
5	1c	3c	$H_4PMO_{11}VO_{40}$	2	Conv, 10min T=60-70 °C	33	79
					M.O, 5min P=100W	42	79
				5	Conv, 10min T=60-70 °C	02	–
					M.O, 5min P=100W	–	–
				8	Conv, 10min T=60-70 °C	–	–
					M.O, 5min P=100W	–	–

Comme dans les cas précédents, de très bons rendements sont obtenus avec le 4-aminophénol et avec les différents catalyseurs  $\text{PMo}_{12}$ ,  $\text{PW}_{12}$ ,  $\text{SiMo}_{12}$  et  $\text{SiW}_{12}$ , qui augmentent légèrement avec l'augmentation de la quantité du catalyseur, sauf pour  $\text{PMo}_{11}\text{V}$ , le produit coumarinique **3c** est obtenu uniquement à 2% mol.

Nous observons que les rendements obtenus par voie de chauffage sous micro-ondes sont plus faibles que ceux obtenus par la voie conventionnelle. Cette différence peut être interprétée par le fait que le 4-aminophénol est très peu soluble dans l'acétoacétate d'éthyle et le manque d'agitation diminue l'homogénéité de la réaction ce qui diminue le contact entre les réactifs.

### III. Analyse par chromatographie sur couche mince

La pureté de chaque produit obtenu a été confirmée par la chromatographie sur couche mince (CCM). C'est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse. Dans notre cas, nous avons utilisé des plaques de gel de silice 60 F254 (phase stationnaire) à support en aluminium prêtent à l'emploi, la phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou ternaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité.

L'étude en chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée dans un éluant constitué d'un mélange de solvants chloroforme-méthanol (X ml /Y gouttes). Nous avons obtenu une seule tache différente de celle du produit de départ dont le  $R_f$  obtenu est donnée par la relation suivante :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par le composé}}{\text{Distance parcourue par le solvant}}$$

La CCM n'est pas utilisée pour identifier un produit mais elle apporte des renseignements susceptibles d'orienter vers une hypothèse de structures, par exemple la fluorescence, la coloration, rapport frontal( $R_f$ ), pureté des produits.

Tableau II.5 Les rapports frontaux des différents composés

produit	Catalyseur	Eluant (ml/gouttes)	Rf
<b>3a</b>	APTS	1/1	0,63
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1/1	0,63
	HPA	1/2	0,63
<b>3b</b>	APTS	1/2	0,53
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1/2	0,53
	HPA	1/2	0,53
<b>3c</b>	APTS	1/2	0,44
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1/2	0,44
	HPA	1/2	0,44

Les rapports frontaux des produits obtenus par les deux modes de chauffage et par tous les catalyseurs utilisés sont identiques pour chaque réactif de départ, ce qui confirme qu'un même produit est obtenu dans chaque cas. L'obtention d'une seule tache confirme la pureté des produits.

#### IV. Analyses spectroscopiques

La structure de chaque produit obtenu a été confirmée par les méthodes spectroscopiques suivantes :

##### IV.1. Etude par spectroscopie UV/visible

La spectrophotométrie UV-visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique et la longueur d'onde d'absorption maximale d'une substance chimique donnée, généralement en solution.

Les spectres d'absorptions des composés **3a**, **3b**, **3c** ont été réalisés juste après dissolution dans le chloroforme, montrent une longueur d'onde d'absorption correspondant au groupement C=O de la coumarine qui apparaît habituellement entre **300** et **400 nm**.

Tableau II.6 Résultats spectroscopiques UV/vis des dérivés coumarines synthétisées.

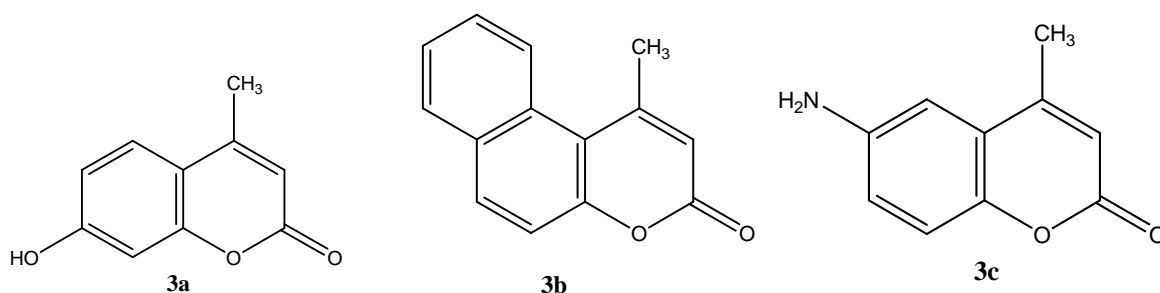
Produit	Catalyseur	$\lambda_{\text{abs}}$ nm(C=O)
<b>3a</b>	APTS	321
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	321
	HPA	323
<b>3b</b>	APTS	328
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	328
	HPA	328
<b>3c</b>	APTS	300
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	300
	HPA	300

## IV.2. Etude par spectroscopie I.R

La spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie qui traite dans la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Une table de corrélation de spectroscopie infrarouge présente dans la littérature scientifique est utilisée pour déterminer les bandes caractéristiques.

Les spectres I.R sont réalisés dans un appareil de type BRUKER de marque TENSOR 27 I.R spectrometer et sans utilisation de KBr.

Les bandes principales enregistrées pour **3a**, **3b** et **3c** sont données dans le tableau II.7 suivant:



7-hydroxy-4-méthyl-2H-chromèn-2-one    1-méthyl-3H-benzof[chromen]-3-one    6-amino-4-méthyl-2H-chromèn-2-one

**Tableau II.7** Résultats de la spectroscopie I.R des composés synthétisés

Produit	Catalyseur	Bandes caractéristiques enregistréesv (cm <sup>-1</sup> )
<b>3a</b>	APTS	3513 (OH), 1672 (C=O), 1596 (C-H aromatiques), 1268, 1281 (C-O)
	Litt : [129]	3376, 3234 (OH), 1610, 1512, 1493 (C-H aromatiques), 1636 (C=O), 1286, 1170 (C-O)
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3501(OH), 1684 (C=O), 1608 (C-H aromatiques), 1268, 1281 (C-O)
	HPA	3261(OH), 1672 (C=O), 1281, 1205 (C-O), 1596 (C-H aromatiques)
<b>3b</b>	APTS	1637 (C=O), 1583, 1206 (C-H aromatiques), 1154 (C-O)
	Litt : [129]	1512, 1466 (C-H aromatiques), 1631 (C=O), 1277, 1216 (C-O)
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1637 (C=O), 1583, 1205 (C-H aromatiques), 1154 (C-O)
	HPA	1634 (C=O), 1167 (C-O), 1583, 1205 (C-H aromatiques)
<b>3c</b>	APTS	3248-3047 (N-H), 1634 (C=O), 1180 (C-O), 1508, 1205 (C-H aromatiques), 2959 (CH <sub>3</sub> )
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3261-3059 (N-H), 1634 (C=O), 1508, 1280 (C-H aromatiques), 1180 (C-O), 2959 (CH <sub>3</sub> )
	HPA	3488-3425 (N-H), 1596 (C=O), 1508, 1285 (C-H aromatiques), 2959 (CH <sub>3</sub> ), 1142 (C-O)

## V. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de Pechmann [11] nécessite la présence de proton H<sup>+</sup> pour la protonation du carbonyle du composé bêta-cétoester, l'intermédiaire formé réagit avec le dérivé phénolique par le processus de substitution électrophile pour offrir un dérivé coumarinique après élimination d'une molécule d'eau (schéma II.2) .

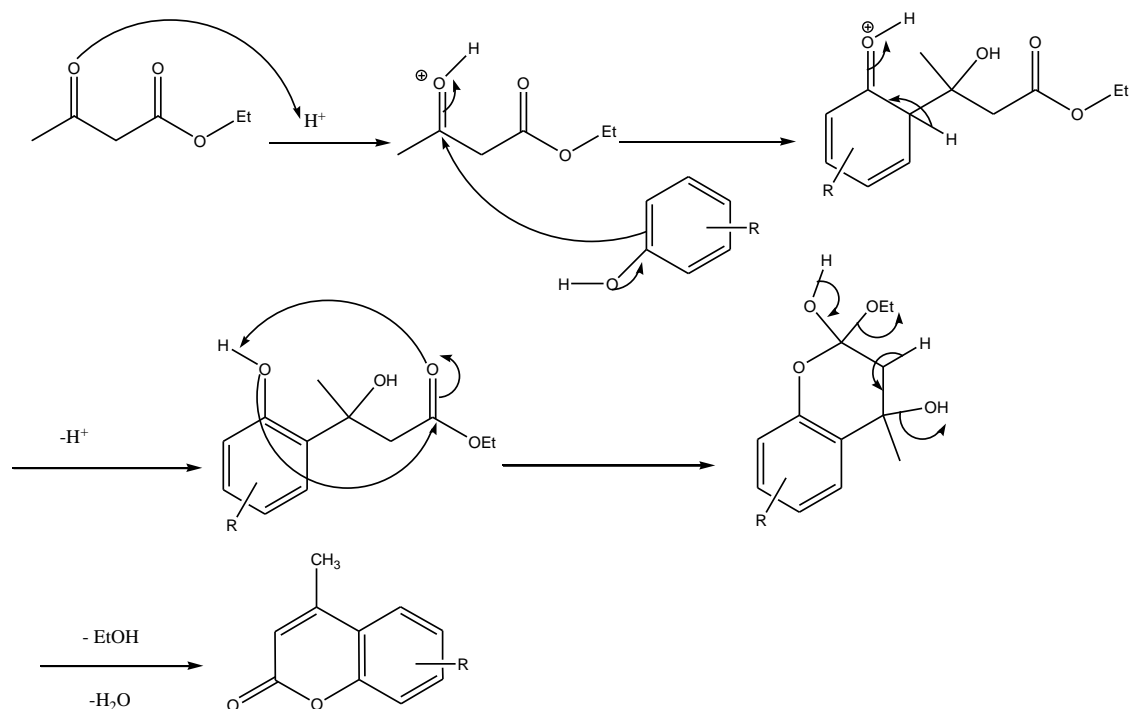


Schéma II. 2 Mécanisme de Pechmann [11]

## VI. Conclusion

Dans cette partie, le but que nous étions fixé est de synthétiser des dérivés coumariniques, par les POMs de type Keggin en utilisant deux voies de chauffage différentes, conventionnelle et sous irradiations micro-ondes sans utilisation de solvant, et de comparer les résultats a été atteint.

Les meilleurs rendements ont été observés avec les HPAs type  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$  et  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  à 8% mol et avec le chauffage sous irradiation micro-ondes.

Le potentiel d'acidité de Brosted du catalyseur influe sur les rendements de la synthèse des coumarines et leurs dérivés.

Les produits obtenus ont été bien identifiés par leurs propriétés physiques en mesurant leurs points de fusion et en utilisant les différentes techniques d'analyses usuelles (CCM, UV/vis et I.R). Ces résultats ont été comparés à la littérature.

## Partie expérimentale

### I. Appareillages :

*Au cours de ce travail l'appareillage suivant été utilisé :*

- **Point de fusion :**

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM30 équipé d'un microscope réalisés au laboratoire de Chimie Pharmaceutique de pédagogie du Département de Chimie de L'UMMTO

- **Chromatographie sur couche mince :**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée à l'aide des plaques de gel de silice 60 F254 prêtent à l'emploi à support en aluminium.

Les produits obtenus sont dissous dans le Méthanol et l'éluant utilisé est un mélange Chloroforme-Méthanol.

Pour la révélation, les plaques sont introduites dans une boîte qui contient de l'iode. La présence d'une seule tache confirme la pureté de nos produits.

- **Spectrométrie Infrarouge :**

Les résultats de l'**I.R** ont été obtenus à l'aide d'un Spectrophotomètre BRUKER TENSOR 27 I.R spectrometer réalisés au niveau du laboratoire LPCM de l'UMMTO. Les nombres d'ondes ( $\nu$ ) sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ .

- **Spectrophotométrie UV/visible :**

Les mesures en spectrophotométrie UV-visible sont réalisées dans le laboratoire de LPCM de l'UMMTO. Les bandes d'absorption ont été enregistrées sur un appareil scientifique de marque Thermo Scientific EVOLUTION 220, U.V-Visible spectrophotomètre. Les produits ont été dissous dans du chloroforme.

### II. Matières :

Le solvant utilisé pour la recristallisation, l'éthanol est issu du laboratoire SIGMA-ALDRICH, les dérivés phénoliques utilisés sont commerciaux.

### III. Manipulation :

#### III.1. Procédure générale de la synthèse des dérivés de la coumarine :

##### III.1.1. En présence de $H_2SO_4$ et de l'APTS :

###### a. Voie conventionnelle :

Dans un ballon de 50mL, sont introduits 1,26 mL d'acétoacétate d'éthyle (10 mmol), 10 mmol d'un dérivé phénolique et 0,18g (1,05 mmol) d'APTS (ou 5 gouttes de  $H_2SO_4$ ). Ensuite ce dernier est relié à un réfrigérant et placée dans un bain-marie à une température de 60-70°C sous agitation magnétique jusqu'à dissolution totale et on obtient une solution homogène jaunâtre. Après 10min de chauffage, 15mL d'eau distillée glacée sont ajoutés au ballon tout en agitant. Il se forme un solide, ce dernier est récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un mélange éthanol-eau (7ml/3ml) pour donner un produit pur.

###### b. Sous irradiation micro-ondes :

Dans un ballon de 50mL, ont introduits 1,26 mL d'acétoacétate d'éthyle (10 mmol), 10 mmol d'un dérivé phénolique et 0,18g (1,05 mmol) d'APTS. Ce ballon est placé dans un four à micro-ondes domestique modifié, muni d'une ouverture pour relier le ballon à un réfrigérant et éviter toute perte de matière. Le mélange réactionnel est ensuite irradié pendant 5min de temps à une puissance de 100W. On retire le ballon, 15mL d'eau distillée glacée sont ajoutés tout en agitant. Il se forme un solide, ce dernier est récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un mélange éthanol-eau (7ml/3ml) pour donner un produit pur.

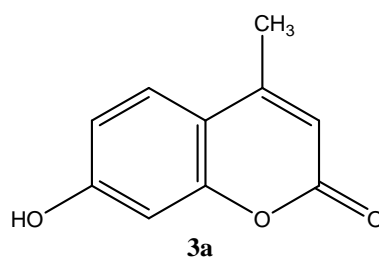
##### III.1.2. En présence des polyoxométallates type Keggin (HPAs) :

###### a. Voie conventionnel :

Dans un ballon de 50mL, sont introduits 1,26 mL d'acétoacétate d'éthyle (10 mmol), 10 mmol d'un dérivé phénolique et un HPA comme catalyser à X% mol (X= 2- 5 et 8). Ensuite ce dernier est relié à un réfrigérant et placée dans un bain marie à une température de 60-70°C sous agitation magnétique jusqu'à dissolution totale et on obtient une solution limpide jaunâtre. Après 10min de chauffage, 15mL d'eau distillée glacée sont ajoutés au ballon tout en agitant. Il se forme un solide, ce dernier est récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un mélange éthanol-eau (7ml/3ml) pour donner un produit pur.

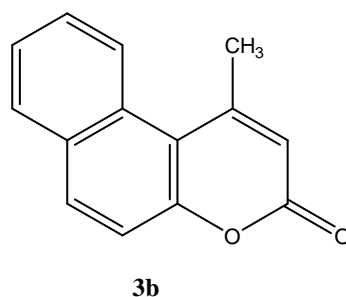
**b. Condensations sous irradiation micro-ondes :**

Dans un ballon de 50mL, sont introduits 1,26 mL d'acétoacétate d'éthyle (10 mmol), 10mmol d'un dérivé phénolique et un HPA comme catalyser à X% mol (X= 2- 5 et 8). Ce ballon est placé dans un four à micro-ondes domestique modifié, muni d'une ouverture pour relier le ballon à un réfrigérant et éviter toute perte de matière. Le mélange réactionnel est ensuite irradié pendant 5min de temps à une puissance de 100W. On retire le ballon, 15mL d'eau distillée glacée sont ajoutés tout en agitant. Il se forme un solide, ce dernier est récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un mélange éthanol-eau (7ml/3ml) pour donner un produit pur.

**IV. Résultats spectroscopiques :****7-hydroxy-4-méthyl-2H-chromèn-2-one (3a)**

7-hydroxy-4-méthyl-2H-chromèn-2-one

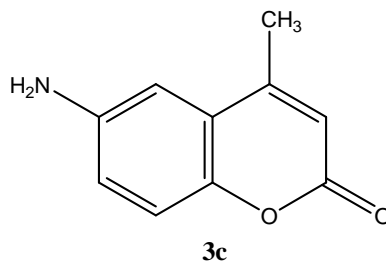
Le composé **3a** est obtenu sous forme d'aiguilles blanches ; **I.R**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3513 (OH), 1672 (C=O), 1596 (C aromatiques), 1268, 1281 (C-O). **Pf**= 181°C; **Rf** = 0,63 ; **UV**:  $\lambda_{\text{abs}}$ = 323nm (dans le CHCl<sub>3</sub>).

**Composé 1-méthyl-3H-benzo[f]chromèn-3-one (3b)**

1-méthyl-3H-benzo[f]chromèn-3-one

Le composé **3b** est obtenu sous forme de cristaux fins beiges; **I.R**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1637 (C=O), 1583, 1206 (C aromatiques), 1154 (C-O) ; **Pf**= 178-181 °C; **R<sub>f</sub>** = 0,53 ; **UV**:  $\lambda_{\text{abs}}$ =328 nm (dans le  $\text{CHCl}_3$ ).

**Composé 6-Amino-4-méthyl-2H-chromèn-2-one (3c)**



6-amino-4-méthyl-2H-chromèn-2-one

Le composé **3c** est obtenu sous forme d'une poudre beige ;  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3248-3047 (N-H), 1634 (C=O), 1180 (C-O), 1508, 1205 (C aromatiques), 2959 ( $\text{CH}_3$ ) ; **Pf**= 82-85°C; **R<sub>f</sub>**= 0,44 **UV**:  $\lambda_{\text{abs}}$ = 300 nm (dans le  $\text{CHCl}_3$ ).

A decorative border of small black asterisks surrounds the entire page. In the center, there is a light green rectangular box with a white border and a slight 3D effect. Inside this box, the chapter title is written in bold black text.

## **Chapitre III :**

# **Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de la coumarine**



# **Introduction générale**

## Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de la coumarine

### I. Introduction :

Certaines recherches scientifiques récentes ont mis en évidence l'existence de facteurs communs responsables, aussi bien du vieillissement que de maladies liées au stress oxydant, comme le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies neuro-dégénératives (Parkinson et Alzheimer), et aussi certaines allergies et autres maladies chroniques. Ces diverses maladies auraient entre autres, la même composante qui permet au bois de brûler, à l'huile de rancir, à l'aliment d'altérer ou au fer de rouiller. L'un des principaux acteurs de tout cela est l'oxydation de l'oxygène [132].

L'oxydation est l'une des plus importantes manifestations à l'origine du vieillissement des produits alimentaires et cosmétiques...etc. Les dégradations oxydatives affectent les qualités nutritionnelles et sensorielles des aliments et peuvent avoir des répercussions sur la santé du consommateur. Elles sont également mises en causes dans le vieillissement des tissus biologiques et des organismes ainsi que dans de nombreuses pathologies.

Les principaux agents oxydants sont les espèces réactives de l'oxygène, des enzymes (lipoxygénase, peroxydase), des ions métalliques (Cu, Fe) et les peroxydes lipidiques, qui concourent tous à la formation en chaîne de radicaux libres. Ceux-ci attaquent les protéines, les acides nucléiques, les acides gras insaturés, les vitamines ou d'autres constituant.

L'homme et les animaux ont développé des systèmes de défense contre ces agressions: Enzymes de détoxification (glutathion peroxydase, catalase, superoxyde dismutase, glutathion réductase), complexation du fer et du cuivre par des protéines, agents antioxydants.

L'alimentation apporte une grande variété d'antioxydants: vitamine E et C, polyphénols, pigments caroténoïdes.

## II. Radicaux libres

### II.1. Définition des radicaux libres

Un radical libre se définit comme tout atome, groupe d'atomes ou molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés dits célibataires sur l'orbitale externe. Cette caractéristique rend les radicaux libres très électrophiles car ils vont tenter de ré-apparier leur électron célibataire en agressant toute molécule susceptible de se faire arracher un électron; leur durée de vie est ainsi très courte. L'espèce agressée est rendue à son tour radicalaire initiant de cette façon un processus de réaction en chaîne. Les radicaux libres sont des

composés caractérisés par une structure électronique déséquilibrée qui leur confère une grande réactivité sur les constituants organiques et sur les structures cellulaires [133].

## II.2 Stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme étant le déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène et la capacité du corps à neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs.

## II.3. Définition des antioxydants

Dans les systèmes biologiques, un antioxydant est une substance qui, en faible concentration comparativement à la quantité des substances oxydables telles les espèces oxygénées réactives (ERO), retarde significativement ou prévient l'oxydation des substrats comme les lipides, les protéines, les DNA et les carbohydrates. Son rôle est d'intercepter les radicaux libres avant qu'ils ne réagissent avec le substrat [134].

Les antioxydants incluent le système de réparation, les enzymes antioxydantes, les facteurs affectant l'homéostasie vasculaire, le signal de la transduction et l'expression des gènes. Les antioxydants empêchent globalement l'apparition du stress oxydatif [135].

Les antioxydants les plus connus sont : l'acide ascorbique (vitamine C), la vitamine E, les polyphénols, les caroténoïdes [136], ...etc

Les antioxydants sont des composés très divers qui regroupent des protéines à activité enzymatique (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) et non enzymatique (séquestrant des métaux) et des petites molécules liposolubles (vitamine E,  $\beta$ -carotène) ou hydrosolubles (vitamine C, acide urique) la définition large du terme antioxydant est : « toute substance qui, présente à faible concentration comparée à celle du substrat oxydable, retarde ou prévient de manière significative l'oxydation de ce substrat ».

## II.4. Types d'antioxydants

Selon leur mode d'action, les antioxydants sont classés en deux catégories [137] :

- **un système de défense primaire** : composé d'enzymes et de substances antioxydantes :
  - Le superoxyde dismutase (SOD) : diminue la durée de vie de l'anion superoxyde  $O_2^-$ .
  - La catalase : transforme le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en molécule simple d'eau.

-La glutathion peroxydase(GPx) : détruit le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques.  
 - Les molécules piègeurs : le glutathion(GSH), l'acide urique, les protéines à groupements thiols, ubiquinone, ...etc.

- **un système de défense secondaire** : composé d'enzymes protéolytiques, des phospholipides, des ADN endonuclease et ligase, des macroxyprotéinases [137].

## II.5. Mode d'action des antioxydants :

**Tableau III.1:** Mode d'action de quelques antioxydants [137].

	Nature	Mode d action
Défenses non enzymatiques	Vitamine E	Fixation des métaux de transition
	Vitamine C	
	Béta carotène	
	Ubiquinone, acide urique...	
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde
	Catalase	Métabolise H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Glutathion peroxydase	Action réductrice sur H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> et les hydroperoxydes

## II.6. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la détermination de l'activité antioxydante. Les principales méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant d'un composé sont regroupées selon leur principe :

### ➤ Evaluation de produits résultant de l'oxydation

Comme exemples nous avons l'évaluation des peroxydes et le dosage d'hydroperoxydes.

### ➤ Evaluation de l'aptitude du composé à piéger des radicaux libres

La capacité du produit à piéger les radicaux libres implique la création de radicaux. Nous citons la méthode du radical DPPH<sup>•</sup> (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [138], méthode d'ABTS (2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate) [139], méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants) [140]...

## II.6.1. Les sources d'antioxydants

### II.6.1.1. Les antioxydants synthétiques

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques sont utilisés pour empêcher les aliments gras de rancir et pour protéger les vitamines liposolubles (A, D, E et K) contre l'oxydation. Les esters d'acides galliques, le butylhydroxytoluène et le butylhydroxyanisole appartiennent à cette catégorie. Les vitamines C et E ont également des propriétés antioxydantes et ont l'avantage d'augmenter la valeur nutritive des aliments [141]. Ils sont généralement préparés au laboratoire, et principalement à partir de composants chimiques.

### II.6.1.2. Les antioxydants naturels

Plusieurs substances peuvent agir en tant qu'antioxydants in vivo ont été proposés. Elles incluent le bêta carotène, l'albumine, l'acide urique, les oestrogènes, les polyamines, les flavonoïdes, l'acide ascorbique, les composés phénoliques, la vitamine E...etc. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres [137].

#### a. La vitamine C

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes  $O_2^-$ , du peroxyde d'hydrogène, des radicaux hydroxyles  $HO\cdot$ , et de l'oxygène  $O_2$ . Le rôle antioxydant de la vitamine C est basé sur sa réaction avec les radicaux peroxydes aqueux, le produit formé étant le radical ascorbyle. En piégeant les radicaux peroxydes dans la phase aqueuse avant qu'ils initient la peroxydation lipidique, la vitamine C protège les biomembranes et les lipoprotéines [142].

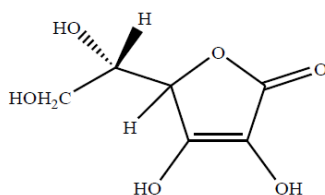


Figure III.1 : Structure de la vitamine C ( Acide L-ascorbique)

### b. La vitamine E

Est un antioxydant important qui protège les cellules contre les dommages associés aux radicaux libres et par conséquent, prolonge la vie cellulaire tout en ralentissant le processus de vieillissement et la diminution de l'athérosclérose. La vitamine E joue un rôle important dans l'agrégation de la  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ), d'ailleurs, les données cliniques ont prouvé que les patients d'Alzheimer obtiennent des avantages remarquables au traitement par la vitamine E. Il a été déterminé que la vitamine E naturelle, semble être deux fois plus bio disponible que la vitamine E synthétique. La vitamine E est rencontrée surtout dans les huiles végétales, les noix et les germes de diverses graines [137].

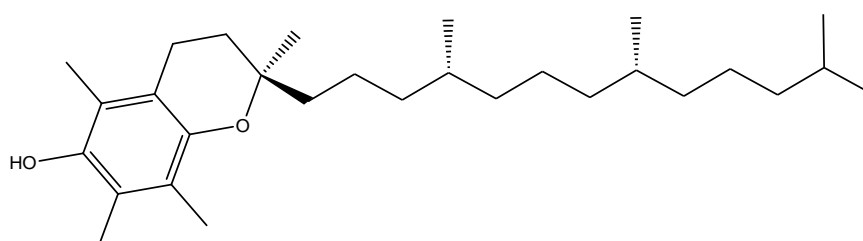


Figure III.2 : Structure de la vitamine E

### c. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des constituants membranaires des chloroplastes et forment un groupe de pigments liposolubles. Ils contribuent à la coloration jaune, orange ou rouge des fruits et légumes. Ils sont souvent retrouvés dans les plantes alimentaires. Les caroténoïdes réagissent avec l'oxygène singlet, les radicaux peroxy et alkyles en capturant les radicaux libres [143].

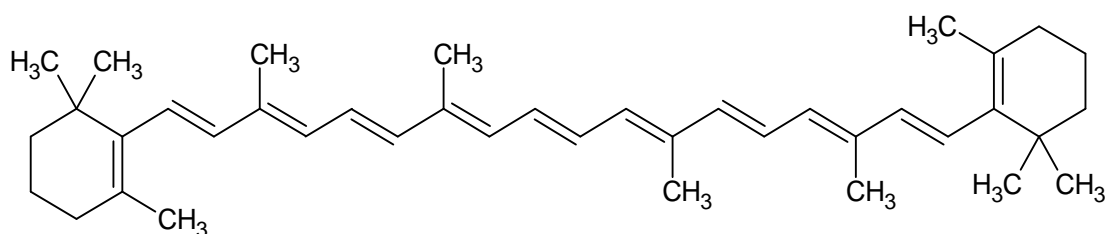


Figure III.3:  $\beta$ -carotène

#### d. Les composées phénoliques

Les polyphénols végétaux entre autres les flavonoïdes, les tanins,... on trouve parmi leurs nombreux intérêts potentiels de plus, une synergie peut être observée entre leur action et celle de la vitamine C [144] :

##### - Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes agissent par deux mécanismes d'action :

- Soit par chélation des métaux (quercétine, catéchine).
- Soit par capture des radicaux hydroxyles, superoxydes, alkoxydes et peroxydes.

Elles contribuent aussi à l'inhibition de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) qui sont impliquées dans l'athérogenèse [143].

##### - Les tanins :

Les tanins inhibent la peroxydation lipidique des mitochondries du foie et des microsomes mais aussi l'oxydation de l'acide ascorbique et du linoléate. Lors de la peroxydation les tanins donnent des protons face aux radicaux libres et ainsi des radicaux tanniques stables sont formés. Ce qui permet de stopper la réaction en chaîne de l'auto-oxydation lipidique [145,143].

##### - Les lignanes :

Les lignanes les plus étudiés du point de vue de leur activité antioxydante sont les dérivés bifuranyles des graines de sésame (*Sesamum indicum* DC., *Pedaliaceae*). La forte résistance à la détérioration oxydative de l'huile de sésame a suscité depuis plusieurs années de nombreuses recherches sur les graines de sésame. Les lignanes diarylfuranofuraniques tels que le sésaminol, ont démontré des propriétés antioxydantes expliquant ainsi la stabilité de cette huile [143].

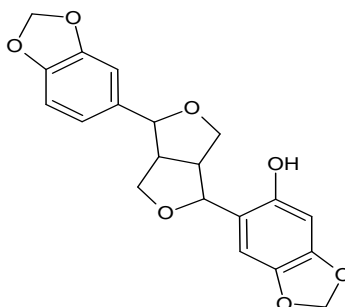
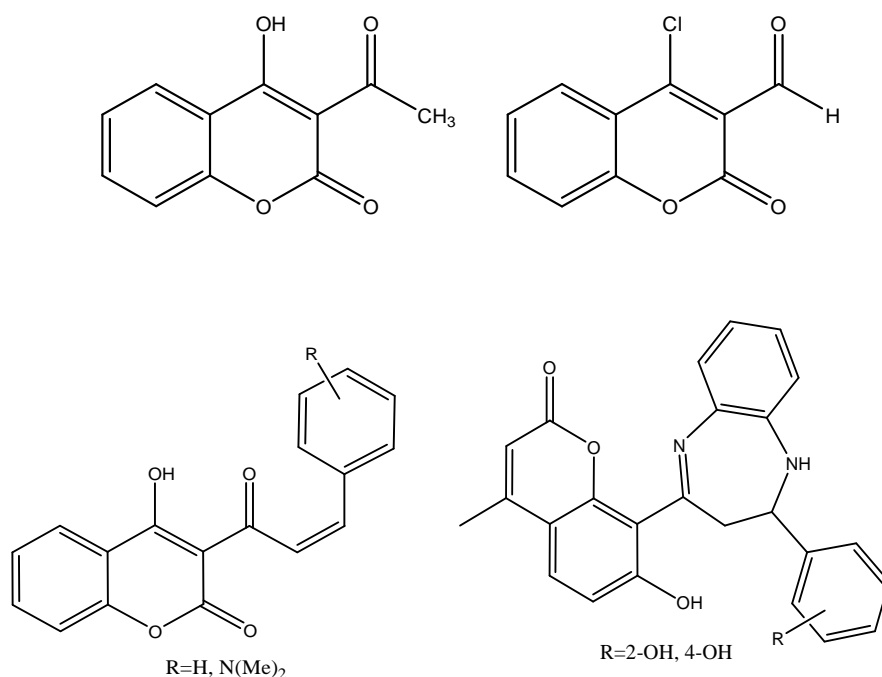


Figure III.4 : Sésaminol

### - Les coumarines

Les coumarines sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Plusieurs coumarines simples, ou fusionnées à des chalcones ou à des benzodiazepines..., ont montré une activité antioxydante nettement supérieure ou similaire à celle de la vitamine E ou de la vitamine C [143,146].

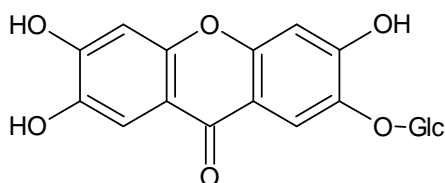
Les conditions structurales requises pour l'activité antioxydant des coumarines sont similaires à celles signalées pour les flavonoïdes [143].



**Figure III.5 : Quelques coumarines simples ou fusionnées, à activité antioxydante.**

### -Les xanthones

Les propriétés pharmacologiques reconnues des xanthones sont l'inhibition de la monoamine oxydase, leur activité antimicrobienne, et leur cytotoxicité. La manguférine est une xanthone qui possède la propriété inhibition envers la peroxydation des lipides ainsi que des propriétés de capteur de radicaux libres contre les anions superoxydes [143].



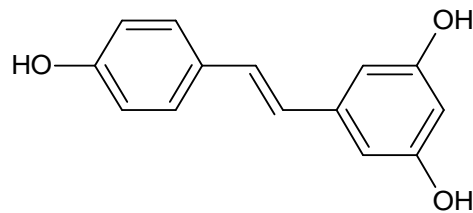
**Figure III.6 : Manguférine**

### - Les dérivés d'acide phénolique

On les retrouve dans de nombreux fruits, légumes, le café, les prunes les myrtilles, le raisin et les pommes. Les composés possédant les activités antioxydantes et anti radicalaires sont l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide chlorogénique. La plupart de ces composés sont issus de l'acide hydroxycinnamique, de l'acide coumarique, de l'acide férulique et de l'acide chlorogénique.

Il ne faut cependant pas ignorer leur propriété antitumorale car ils ont la capacité de bloquer la nitrosation des amines. Cette nitrosation se fait par réduction du nitrite en oxyde nitrique ou encore par formation des dérivés C-nitroso linoléique et la peroxydation lipidique microsomale. Il inhibe aussi la peroxydation lipidique dépendante du fer dans les mitochondries et possède une forte capacité de capter le radical libre DPPH.

Comme exemple de dérivés phénoliques possédant une activité antioxydante, le résvératrol est le plus cité. Ce stilbène qu'on retrouve dans le raisin, inhibe le développement des lésions pré néoplasiques de la souris et est connu comme agent chimio préventif potentiel chez l'être humain [145].



**Figure III.7 :résvératrol**

#### e. -Le sélénium

Le sélénium (Se) joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases sélénodépendantes, et à l'activité biologique anti radicalaire des scléroprotéines [142].

#### f. Le zinc

Le zinc (Zn) joue un rôle antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD (superoxyde dismutases).

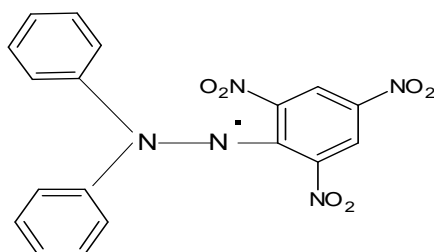
- le zinc inhibe la production des espèces radicalaires de l'oxygène ERO par les métaux de transition, en entrant en compétition avec le fer et le cuivre

- le zinc protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer, en empêchant la formation de ponts disulfure intramoléculaires.
- l'activité antioxydant du zinc pourrait également passer par l'induction de metallothionéines pouvant piéger les ERO. [142]

### III. Evaluation du pouvoir antiradicalaire par la méthode de DPPH

#### III.1.Principe

Le DPPH est un radical libre stable violet en solution, avec une absorption UV/VISIBLE maximale de 515-517 nm. La structure du DPPH est indiquée dans la figure ci-dessous :



**Figure III.8 : Structure du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH).**

Sa couleur disparaît rapidement lorsque le DPPH<sup>•</sup> est réduit en diphényle picrylhydrazine par un composé à propriété anti radicalaire, entraînant ainsi une décoloration. Un antioxydant aura la capacité de donner un électron singulet au radical synthétique DPPH<sup>•</sup> de coloration violette pour le stabiliser en DPPH de coloration jaune. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la capacité de l'antioxydant à donner des protons [146]. On peut résumer la réaction sous la forme de l'équation:



Où: (AH) représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH<sup>•</sup> (violet) pour le transformer en diphényle picrylhydrazine (jaune) [147].

Les produits testés (**3a**, **3b**, **3c**) sont préparés à des concentrations de 10<sup>-1</sup> mol/l puis dilués à un demi pour avoir des concentrations de 0,05 ; 0,025 et 0,0125 M dans le DMSO.

### III.2. Mode opératoire

Un volume de 40µl, de chaque échantillon de chacune des concentrations 0.1, 0.05, 0.025 et 0.0125mol/l, est ajouté à 2ml d'une solution de radicaux DPPH· dissout dans l'éthanol. Le mélange est secoué énergétiquement et laissé pendant une heure à température ambiante et à l'abri de la lumière. L'absorbance du DPPH· est déterminée par colorimétrie à 517nm.

Les résultats obtenus pour chaque produit testé sont comparés à ceux obtenus pour l'acide ascorbique pris comme control positif.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante en utilisant la méthode DPPH est exprimée en pourcentage d'inhibition selon la relation (1) suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(A_0 - A_1)/A_0] * 100. \quad (1)$$

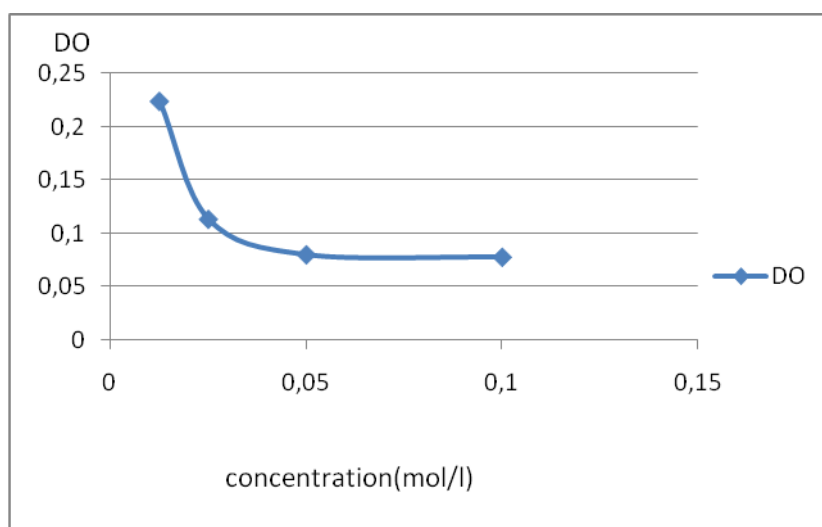
Avec :  $A_0$  : Absorbance à 517nm du standard (contient tous les éléments mais sans aucun échantillon).

$A_1$  : Absorbance à 517nm de l'échantillon.

Le pourcentage d'inhibition est exprimé ensuite par la valeur d'IC50, sachant que la IC50 est la concentration d'extrait nécessaire pour l'obtention de 50% de la forme réduite du radical DPPH.

### III-3-Résultats et discussion

Les résultats obtenus par ce test sont représentés dans la figure II.9, qui représente la Densité Optique du produit **3a** testé en fonction de la concentration. Les produits **3a** et **3b** ne présentent aucune activité antioxydante envers le radical DPPH.

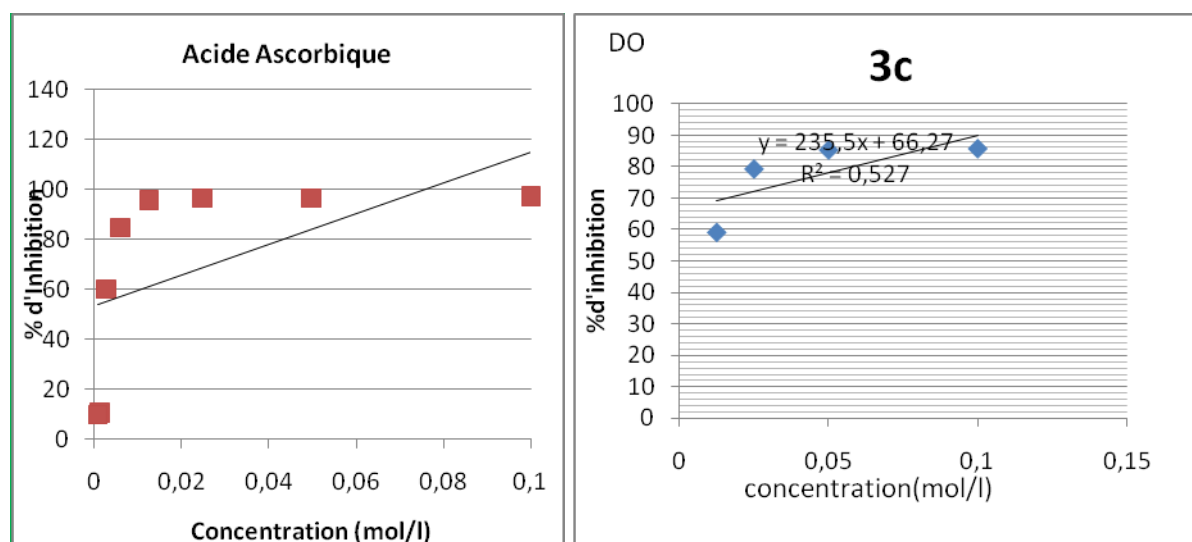


**Figure III.9: Densité Optique en fonction de la Concentration du composé 3c**

Le produit **3c** s'avère le produit le plus actif de cette série de produits testés. En effet, à la plus grande concentration ( $10^{-1}$  mol/l) il présente le pourcentage d'inhibition le plus important avec une valeur de 85.72%, un résultat pas très loin de l'acide ascorbique, est pour la dilution la plus petite l'inhibition est presque 60%. Les résultats sont calculés par la relation (1) et donnés dans le tableau III.2 et la figure III.10.

**Tableau III.2 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH du produit 3c et de l'acide ascorbique.**

% d'inhibition				
Dilutions / Produit	Solution mère $10^{-1}$ M	1 <sup>ème</sup> dilution $5 \times 10^{-2}$ M	2 <sup>ème</sup> dilution $2.5 \times 10^{-2}$ M	3 <sup>ème</sup> dilution $1.25 \times 10^{-2}$ M
<b>3c</b>	85.72	85.30	79.23	59.03
<b>Acide Ascorbique</b>	96,89	96,71	96,62	95,27



**Figure III.10 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de l'acide ascorbique et du produit 3c.**

Pour le produit **3a**, la présence du groupement hydroxyle n'a aucun effet sur le pouvoir de piégeage du radical libre DPPH. L'activité antioxydante du composé **3c** est due probablement au groupement  $\text{NH}_2$ .

La concentration efficace ( $\text{IC}_{50}$  ou bien  $\text{CE}_{50}$ ) est inversement liée à la capacité antioxydante d'un composé, car elle exprime la quantité d'antioxydant nécessaire pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur de  $\text{IC}_{50}$  est basse plus l'activité antioxydante est grande.

A la concentration ( $1,25 \times 10^{-2}$  mol/l) le pourcentage de capture du radical est de 59.03% dépasse les 50%, donc la quantité nécessaire pour piéger 50% du DPPH est inférieure à  $1,25 \times 10^{-2}$  mol/l.

#### IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué l'activité biologique des composés coumariniques synthétisés. L'activité antioxydante de ces composés a été évaluée par la méthode de DPPH. Les résultats obtenus ont montré que la réduction de DPPH est enregistrée que pour le composé **3c** qui était très proche de celle de la référence utilisée vitamine C.

L'ensemble de ces résultats obtenus, ne constitue qu'une partie de nos travaux sur la recherche de substances synthétiques biologiquement actives, nous aurons donc à compléter la série et rechercher d'autres activités pour ces produits.



# **Conclusion générale**

### Conclusion générale

La synthèse des composés organiques a attiré l'attention des chimistes depuis les temps anciens à cause de sa grande importance dans de nombreux domaines.

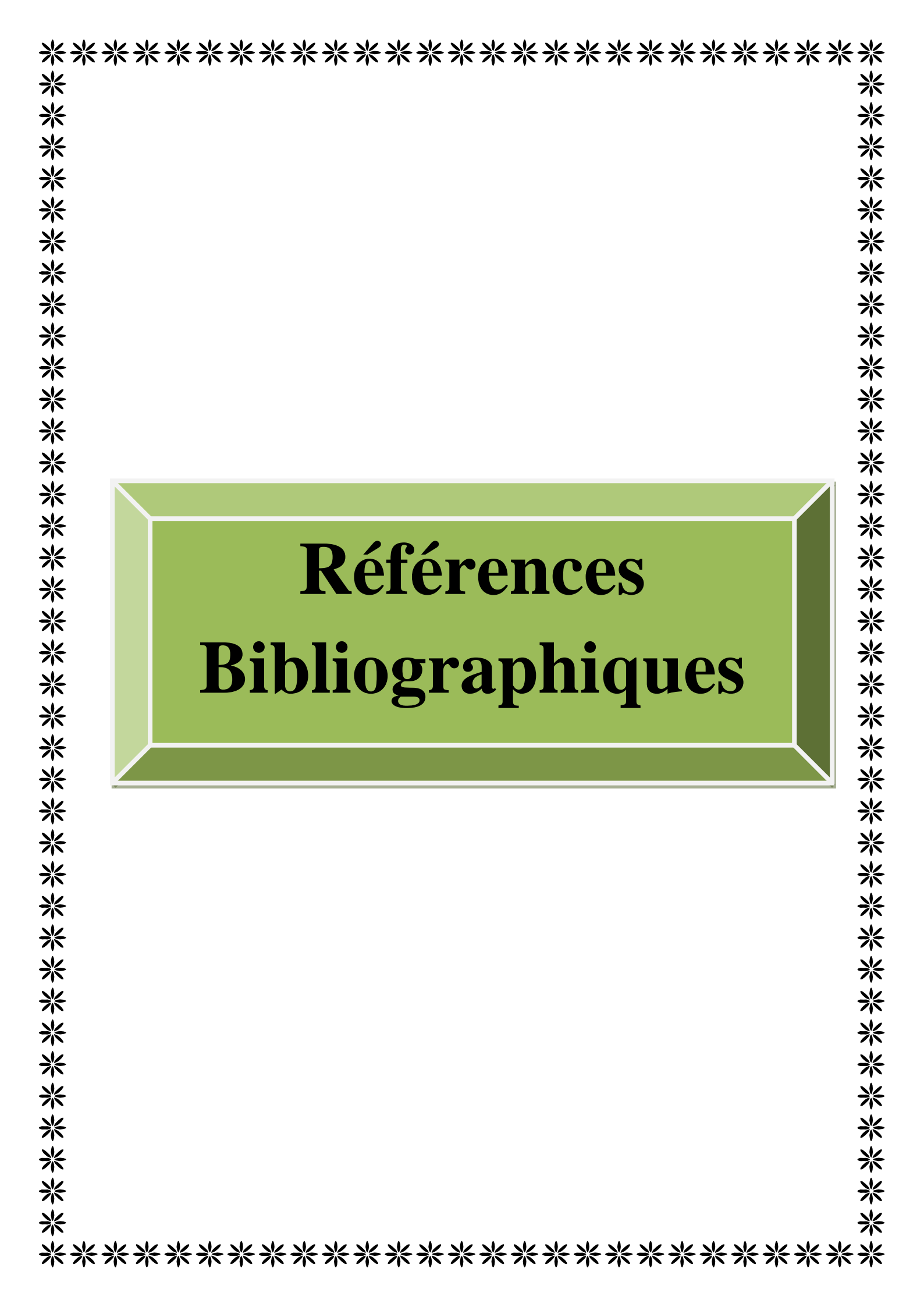
Au terme de ce mémoire, le but que nous étions fixé, à savoir la maîtrise des méthodes conventionnelles à reflux et sous irradiation micro-ondes dans la synthèse en chimie organique, a été atteint.

La réaction de condensation de Pechmann est une réaction importante en synthèse organique elle permet d'offrir une classe de produits possédant des activités biologiques très intéressantes. Nous avons dans ce travail, réalisé cette condensation en utilisant de nouveaux catalyseurs (des acides solides, recyclables économiques et écologiques) notant que les conditions réactionnelles appliquées sont relativement simples et économiques et les rendements sont globalement plus importants avec  $H_4SiMo_{12}O_{40}$  et  $H_4SiW_{12}O_{40}$ .

La synthèse des coumarines **3a**, **3b**, **3c** a été confirmée par les différents points de fusion et différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (CCM, IR, et UV-visible).

L'étude de l'activité anti-oxydante des composés **3a**, **3b**, **3c** en utilisant le radical DPPH a montré que seul le composé **3c** est actif.

Ce travail fera l'objet d'une publication internationale après avoir réalisé et compléter toutes les autres études spectroscopiques en RMN du proton et du carbone-13 ainsi que la spectrométrie de masse.



**Références  
Bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- [1] Spath, E. *Ber.*, 70a, 1937, 53.
- [2] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 53; **1877**, 388.
- [3] Schiff, H. *Ber.*, 6, **1872**, 665.
- [4] Tiemann, F.; Herzfeld, H. ; *Ber.*, 10, **1877**, 283.
- [5] Taeye, C. *Ber.*, 20, **1877**, 2109.
- [6] Yanagisawa, H.; Kondo, H. *J. Pharm. Soc. Japan*, 472, **1921**, 498.
- [7] Dyson, G. *J. Chem. Soc.* **1887**, 63.
- [8] Dey, B.B.; Sankaranarayanan, Y. *J. Indian Chem. Soc.*, 8, **1931**, 819.
- [9] (a) Perkin, W. H.; Henry Sr., W. *J. Chem. Soc.*, 28, **1875**, 10.  
(b) Perkin, W.H. *J. Chem. Soc.*, 31, **1887**, 388.  
(c) Johnson, J. R. *Org. React.*, 1, **1942**, 210.
- [10] Vijayan, K.K. *Ind. J. Het. Chem.*, 8, **1998**, 01.
- [11] Pechmann, H. *Ber.*, 17, 1884, 929.
- [12] Pechmann, H.; Duisberg, C.; *Ber.*, 16, **1883**, 2119.
- [13] (a) von Pechmann, H. *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 929.  
(b) Horning, E. *C.Organic Synthesis*, vol. 3, p.281, Wiley, New York, **1955**.  
(c) John, E. V. O.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26.  
(d) Bose, A.K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 8351.  
(e) Singh, P. R.; Singh, D. U.; Samant, S. D.; *Synlett.*, 11, **2004**, 1909.
- [14] Singh, V.; Singh, J.; Kaur, K. P.; Kad, G. L. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 58.
- [15] Canter, F. W.; Curd, F. H.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1931**, 1255.
- [16] Woods, L. L.; Sapp, J. *J. Org. Chem.*, 27, **1962**, 3703.
- [17] Gupta, D. A. K.; Chatterje, R. M.; Das, K.R.; Green, B. *J. Chem. Soc.*; **1969**, 29
- [18] Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synth. Commun.*, 34, **2004**, 3997
- [19] Valizadeha, H.; Shockravi, A. *Tetrahedron Lett.*, 46, **2005**, 3501

## Références bibliographiques

---

- [20] Bose, D. S.; Rudradas, A.P.; Babu, M. H. *Tetrahedron Lett.*, **43**, **2002**, 9195.
- [21] Sun, P.; Hu, Z. *Synth. Commun.*, **35**, **2005**, 1875.
- [22] Wang, L.; Xia, J.; Tian, H.; Qian, C.; Ma, Y. *Ind. J. Chem. B.*, **42**, **2003**, 2097.
- [23] Sugino, T.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 110.
- [24] Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2002, 1127
- [25] Singh, V.; Kaur, S.; Sapehiyia, V.; Singh, J.; Kad, G. L. *Catal. Commun.*, **6**, **2005**, 57.
- [26] Gu, Y.; Zhang, J.; Duan, Z.; Deng, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, **2005**, 512
- [27] Sabou, R.; Hoelderich, W. F.; Ramprasad, D.; Weinand, R. *J. Catal.*, **232**, **2005**, 34
- [28] Gunnewegh, E. A.; Hoefnagel, A. J.; van Bekkum, H. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **100**, **1995**, 87.
- [29] Hoefnagel, A. J.; Gunnewegh, E. A.; Downing, R. S.; van Bekkum, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 225.
- [30] Li, T. S.; Zhang, Z. H.; Yang, F.; Fu, C. G. *J. Chem. Res. (S)*. **1998**, 38.
- [31] Palaniappan, S.; Shekhar, R. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **209**, **2004**, 117.
- [32] Palaniappan, S.; Saravanan, C.; Rao, V. J. *Polym. Adv. Technol.*, **16**, **2005**, 42
- [33] Romanelli, G.P.; Bennardi, D.; Ruiz, D. M.; Baronetti, G.; Thomas, H.J.; Autino, J.C. *Tetrahedron Lett.*, **45**, **2004**, 8935.
- [34] Laufer, M.C.; Hausmann, H.; Holherich, W. F. *J. Catal.*, **218**, **2003**, 315.
- [35] Tyagi, B.; Mishra, M. K.; Jasra, R. V. *J. Mole. Cata. A: Chemical* ; **276**, **2007**, 47.
- [36] Frere, S.; Thiery, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.*, **42**, **2001**, 279.
- [37] De la Hoz, A.; Moreno, A.; Vazquez, E. *Synlett* **1999**, 608.
- [38] Patil, S. B.; Bhat, R. P.; Raje, V. P.; Samant, S. D. *Synth. Commun.*, **36**, **2006**, 25.
- [39] Knoevenagel, E. *Ber.*, **31**, **1898**, 2585; **37**, **1904**, 4461.
- [40] Borsche, W.; Streitberger, F.; *Ber.*, **37**, **1904**, 3165
- [41] Ghosal, S. C. *J. Indian Chem. Soc.*, **3**, **1926**, 105.

## Références bibliographiques

---

- [42] Khan, A. A.; Kurien, P. N.; Pandya, K. C. *Proc. Indian Acad.Sci.IA*, **1935**, 440.
- [43] Kiewiet, T.; Stephens, H. *J. Chem. Soc.* **1931**, 639.
- [44] Kurien, N. P.; Andyka, C.; Surangev, R. *J. Indian Chem. Soc.*, **11**, **1934**, 823.
- [45] Pandya, K. C.; Sodhi, T. S. *J. Univ. Bombay*, **8**, **1939**, 173.
- [46] Shah, H. A.; Shah, R. C. *J. Chem. Soc.*, **132**, **1939**, 949; **1940**, 245.
- [47] (a) Knoevenagel, E. *Chem. Ber.*, **29**, **1896**, 172.  
(b) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **37**, **1904**, 446.  
(c) Bogdal, D. *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 468.  
(d) Shockravi, A.; Sharghi, H.; Valizadeh, H.; Heravi, M. M. *Relat. Elem.*, **177**, **2002**, 555.  
(e) Song, A.; Wang, X.; Lam, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **44**, **2003**, 1755.
- [48] Sonn, A. *Ber.*, **60**, **1917**, 1292.
- [49] Hoesch, K. *Ber.*, **48**, **1915**, 1122.
- [50] Anschutz, R. *Ann.*, **367**, **1909**, 169.
- [51] Anschutz, R. *Ann.*, **368**, **1910**, 23
- [52] Heilbron, I. M.; Hill, D. W. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1705.
- [53] Pauli, H.; Lockemann, K. *Ber.*, **48**, **1915**, 28.
- [54] Stahmann, M. A.; Wolff, I.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, **1943**, 2285.
- [55] Weiss, R.; Merksammer, E. *Monatsh.*, **60**, **1928**, 115.
- [56] Weiss, R.; Kratz, A. *Monatsh.*, **61**, **1929**, 386.
- [57] Badhwar, I. C.; Baker, W.; Menon, B. K.; Venkatraman, K. *J. Chem. Soc.* **1931**, 541.
- [58] Smith, L. I.; Dobrovolny, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, **1926**, 1693.
- [59] Smith, L. I.; Austin, F. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, **1942**, 528.
- [60] Smith, L. I.; Byers, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, **1941**, 612.
- [61] Smith, L. I.; Denyes, R. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, **1936**, 304.
- [62] Smith, L. I.; Nichols, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, **1943**, 1739.

## Références bibliographiques

---

- [63] Chakravarti, D.; Majumdar, B. *J. Indian Chem. Soc.*, *15*, **1938**, 136; *16*, **1939**, 389.
- [64] Shriner, R. L. *Org. React.*, *1*, **1942**, 1.
- [65] Bert, L. *Compt. Rend.*, *214*, **1942**, 230.
- [66] Kostanecki, S.; Rozycki, A. *Ber.*, *34*, **1901**, 102.
- [67] Nagai, N. *Ber.*, *26*, **1892**, 1254.
- [68] Tahara, Y. *Ber.*, *26*, **1892**, 1292.
- [69] Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1924**, 2192.
- [70] Cairns, N.; Harwood, L. M.; Astles, D. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3101.
- [71] (a) Maercker, A. *Org. Synth.*, *14*, **1934**, 270.
- (b) Wittig, G.; Hagg, W. *Chem. Ber.*, *88*, **1955**, 1654.
- (c) Yavari, I.; Hekmat-shoar, R.; Zonouzi, A. *Tetrahedron Lett.*, *39*, **1998**, 2391.
- (d) Shockravi, A.; Valizadeh, H.; Heravi, M. M.; Ghadim, H. A. *J. Chem. Res. (S)*. **2003**, 718.
- [72] Saidi, M. R.; Bigdeli, K. *J. Chem. Res. (S)*. **1998**, 800.
- [73] Van, T. N.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.*, *44*, **2003**, 4199.
- [74] Chatterjee, A. K.; Toste, F. D.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.*, *75*, **2003**, 421.
- [75] Polito, L.; Cravini, M.; Poletti, L.; Lay, L. *Synth. Commun.*, *36*, **2006**, 2203.
- [76] Iranshahi, M., Askari, M., Sahebkar, A. and Adjipavlou-Litina, D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU J. Pharm. Sci.*, *17*, **2009**, 99–103.
- [77] Venugopala, K.N., Rashmi, V. and Odhav, B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Res. Int.*, **2013**, 963248.
- [78] Brown, S.A. Biosynthesis of the coumarins IV. The formation of coumarin and herniarin in lavender. *Phytochemistry*, *2*, **1963**, 137–144.
- [79] Miller, K.G., Poole, C.F. and Pawlowski, T.M.P. Classification of the botanical

## Références bibliographiques

---

origin of cinnamon by solid-phase microextraction and gas chromatography. *Chromatographia*, 42, **1996**, 639–646.

[80] Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat, R., Doerper, S., Gontier, E., Kellner, S. and Matern, U. Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochem. Rev.*, 5, **2006**, 293–308.

[81] Seigler, D.S. *Plant secondary metabolism*, Boston, MA: Springer US **1998**.

[82] Miftakhova, A.F., Burasheva, G.S., Abilov, Z.A., Ahmad, V.U. and Zahid, M. Coumarins from the aerial part of *Halocnemum strobilaceum*. *Fitoterapia*, 72, **2001**, 319–321.

Mignotte, B. and Vayssiere, J. L. Mitochondria and apoptosis. *Eur. J. Biochem. FEBS*, 252, **1998**, 1–15.

[83] Bourgaud, F., Allard, N., Guckert, A. and Forlot, P. Natural sources for furanocoumarins. In T. Fitzpatrick, P. Forlot, M. Pathak, and F. Urbach, eds. *Psoralens: past, present and future of photochemoprotection and other biological activities*. Paris: John Libbey Eurotext, **1989**, pp. 301–306.

[84] Heinke, R., Franke, K., Michels, K., Wessjohann, L., Ali, N.A.A. and Schmidt, J. Analysis of furanocoumarins from Yemenite *Dorstenia* species by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom. JMS*, 47, **2012**, 7–22. Hellín, P., Manso, A., Flores, P. and Fenoll, J. Evolution of aroma and phenolic compounds during ripening of “superior seedless” grapes. *J. Agric. Food Chem.*, 58, **2010**, 6334– 6340.

[85] a) Christie, R.M. *Review of Progress in Coloration.*, 23, **1993**, 1.

b) O'-Kennedy, R. *Coumarins*; John Wiley: New York, **1997**

[86] Yoneda, E.; Sugioka, T.; Hirao, K.; Zhang, S. W.; Takahashi, S. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I.* **1998**, 477.

[87] (a) Zahradnik, M. *The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents*, Wiley & Sons, **1992**.

## Références bibliographiques

---

- (b) Rao, C. P.; Krupadanam, G. L. D.; Srimannarayanna, G.; *Ind. J. Chem. Sec. B.*, **30**, **1991**, 666.
- (c) Majumdar, K. C.; Chatterjee, P. *J. Chem. Res. (S)*. **1996**, 462.
- [88] Kuznetsova, N. A.; Kaliya, O. L. *Russ. Chem. Rev.*, **61(7)**, **1992**, 683.
- [89] Musgrove, E.; Rugg, C.; Hedley, D. *Cytometry*, **7**, **1986**, 347.
- [90] Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry*; Wiley: New York, **1982**.
- [91] Nowakowska, M.; Smoluch, M.; Sendor, D. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **40**, **2001**, 213.
- [92] Some current references: (a) Curini, M.; Cravotto, G.; Epifano, F.; Giannone, G. *Curr. Med. Chem.*, **13**, **2006**, 199. (b) Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.*, **12**, **2005**, 887. (c) Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Curr. Pharm. Design.*, **10**, **2004**, 3813. (d) Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M.; McPhail, A. T.; Lee, K. -H. *J. Med. Chem.*, **44**, **2001**, 664. (e) Yang, Z. Y.; Xia, Y.; Xia, P.; Brossi, A.; Cosentino, L. M.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, **2000**, 1003.
- [93] (a) Hermodson, M. A.; Barker, W. M.; Link, K. P. *J. Med. Chem.*, **14**, **1971**, 167.
- (b) Conlin, G. M.; Gear, J. R. *J. Nat. Prod.*, **56(8)**, **1993**, 1402.
- (c) *Chem. Abstr.*, **95**, **1981**, 1914.
- [94] Cravotto, G., Nano, G.M., Palmisano, G. and Tagliapietra, S. An asymmetric approach to coumarin anticoagulants via hetero-Diels–Alder cycloaddition. *Tetrahedron Asymmetry*, **12**, **2001**, 707–709.
- [95] (a) Periers, A. M.; Laurin, P.; Benedetti, Y.; Lachaud, S.; Ferroud, D.; Iltis, A.; Haesslein, J. L.; Klich, M.; L’Hermite, G.; Musicki, B. *Tetrahedron Lett.*, **41**, **2000**, 867.
- (b) Peixoto, C.; Laurin, P.; Klich, M.; Dupuis-Hamelin, C.; Mauvais, P.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Musicki, B. *Tetrahedron Lett.*, **41**, **2000**, 1741.

## Références bibliographiques

---

- [96] Fuller, R. W.; Bokesch, H. R.; Gustafson, K. R.; McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Cragg, G. M.; Soejarto, D.D.; Boyd, M. R. *Bioinorg. Med. Chem. Lett.*, **4** (16), **1994**, 1961.
- [97] Majumdar, K. C.; Guptha, A. K. *Ind. J. Chem. Sec. B.* **1990**, *29*, 752
- [98] Bennett, F. A.; Barlow, D. J.; Dodoo, A. N. O.; Hider, R. C.; Lansley, A. B.; Lawrence, M. J.; Marriott, C.; Bensal, S. S. *Tetrahedron Lett.* **38**(42), **1997**, 7449
- [99] Ferrer, J. M.; Leiton, M. J.; Zaton, A. M. L. *J. Protein Chem.*, **17**(2), **1998**, 115.
- [100] Sastry, S. *Biophys. Chem.*, **91**, **2001**, 191.
- [101] Lv, H.-N., Wang, S., Zeng, K.-W., Li, J., Guo, X.-Y., Ferreira, D., Zjawiony, J.K., Tu, P.-F. and Jiang, Y.; Anti-inflammatory coumarin and benzocoumarin derivatives from *Murraya alata*. *J. Nat. Prod.*, **78**, **2015**, 279–285.
- [102] Ramesh, B. and Pugalendi, K.V.; Impact of umbelliferone on erythrocyte redox status in STZ-diabetic rats. *Yale J. Biol. Med.*, **78**, **2005**, 133–140.
- [103] Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Nakamura, Y., Ohto, Y., Ohigashi, H. and Koshimizu, K.; Auraptene, a citrus coumarin, inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion in ICR mouse skin, possibly through suppression of superoxide generation in leukocytes. *Jpn. J. Cancer Res. Gann*, **88**, **1997**, 443–452.
- [104] Sashidhara, K.V., Kumar, A., Chatterjee, M., Rao, K.B., Singh, S., Verma, A.K. and Palit, G.; Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, **2011**, 1937–1941.
- [105] <http://fr.wikipedia.org/wiki/coumarine>.
- [106] S.P. Felter, J.D. Vassallo, B.D. Carlton, G.P. Daston, « A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 44, 2006, p. 462-475 (ISSN 0278-6915)

## Références bibliographiques

---

- [107] [pedagogie.ac-limoges.fr/physique-chimie/.../Chimie\\_sans\\_solvant.doc](http://pedagogie.ac-limoges.fr/physique-chimie/.../Chimie_sans_solvant.doc).
- [108] J.C. Bailar, Jr. The Chemistry of the Coordination Compounds, Reinhold Publishing Corporation, 1956, pp 472-482.
- [109] Greenwood N.N. & Earnshaw A (1997). Chemistry of the Elements. Elsevier p.1014.
- [110] I. V. Kozhevnikov, K. I. Matveev, USP. Khim., 51, **1982**, 1985.
- [111] M. Moudjahed, thèse de Magistère Université Houari Boumediene, **2012**.
- [112] (a) C. Hu, Hashimoto, T. Okuhara, M. Misono, J. Catal, 143, **1993**, 437.
- (b) T.Okuhara, C. Hu, M. Hshimoto, M. Misono, Bull. Chem. Soc. Jpn., 67, **1994**, 1186.
- [113] I. V. Kozhevnikov, Catalysis by Polyoxometalates, Wiley: England, **2002**.
- [114] P. Souchay, Ions Minéraux Condensés, Masson: Paris. 886 Fazaeli et al. Asian J. Chem., **1969**.
- [115] M. T. Pope, Heteropolyacid and Isopoly Oxometalates, Springer: Berlin, **1983**.
- [116] [http://fr.wikipedia.org/wiki/structure\\_de\\_Keggin](http://fr.wikipedia.org/wiki/structure_de_Keggin).
- [117] M. T. Pope, Heteropoly and Isopolyoxometalates. Springer-Verlag, New York, **1983**.
- [118] M. T. Pope and A. Muller, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1991**, 30, 34.
- [119] A. Muller and M. T. Pope, Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity. Kluwer, Dordrecht, **1994**.
- [120] D. E. Katsoulis, Chem. Rev., 98, **1998**, 359.
- [121] C. S. Turchi and D. F. Ollis, J. Catal., 122, **1990**, 178.
- [122] A. Mylonas, E. Papaconstantantinou, J. Mol. Catal., 92, **1994**, 261.
- [123] U. Stafford, K. A. Gray and P. V. Kamat, J. Catal., 167, **1997**, 25.
- [124] C. Hu, B. Yue and T. Yamase, Appl. Catal. A., 194, **2000**, 99.
- [125] T. Okuhara, H. Watanabe, T. Nishimura, K. Lnumaru and M. Misono, Chem. Mater., 12, **2000**, 2230.
- [126] M. Misono, Chem. Commun., 13, **2001**, 1141.

## Références bibliographiques

---

- [127] T. Okuhara, Chem. Rev., 102, **2002**, 3641.
- [128] H. Hayashi and J. B. Moffat, Talanta, 29, **1982**, 943.
- [129] Amoozadeh, A.; Ahmadzadeh, M.; Kolvari, E. Easy access to coumarin derivatives using alumina sulfuric acid as an efficient and reusable catalyst under solvent-free conditions. J. Chem. **2013**, doi:10.1155/2013/767825.
- [130] B. China, T.Hari Baru and J. Madhusudana Rao; “H3PW12O40 catalysed efficient synthesis of 4-substituted coumarins”. Indian Journal of chemistry; 48B, **2009**, 120-123
- [131] Mazari Tassadit, Thèse de Doctorat en Chimie Organique Appliquée, Faculté de Chimie U.S.T.H.B, **2010**.
- [132] Le Cren F., Les antioxydants, la révolution du XXI<sup>e</sup> siècle, 2<sup>ème</sup> édition, **2004**.
- [133] Djamilia Djemoui, Mémoire de Master, Université Kasdi Merbah Ouargla, **2012**.
- [134] Tiwari A. K., Antioxydants: New-generation therapeutic base for polygenic disorders, Curr. Sci., 86 (8), **2004**, 1092-1102
- [135] Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z. Z., Jore D. D., Espèces réactives de l’oxygène: Comment l’oxygène peut-il devenir toxique ? L’actualité chimique, **2003**, 91-96.
- [136] Justine « intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l’alimentation des carnivores domestiques », Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Université Paul-Sabatier de TOULOUSE, **2005**.
- [137] Mohemmedi Z, « Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen », Thèse pour l’obtention du diplôme de magister Université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen, **2006**.
- [138] Ammar R. B., Bhourri W., Sghaier M. B., Boubaker J., Skandrani I., Neffati A., Bouhleb I., Kilani S., Mariotte A. M., Chekir-Ghedira L., Dijoux-Franca M. G. D., Ghedira K., Antioxidant and freeradical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves

## Références bibliographiques

---

of *Rhamnus alaternus* L.(Rhamnaceae) : A structure-activity relationship study, *Food Chem.*, 116, **2009**, 258-264.

[139] Attou A., Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques des extraits de la plante *Ruta chalepensis* (Fidjel) de la région d'Ain Témouchent, 47, **2011**.

[140] Benzie I. F. F., Strain, J. J., The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay, *Analytical Biochemistry*, 239, **1996**, 70-76.

[141] Maamri S., « Etude de *Pistacia atlantica* de deux régions de sud algérien : dosage des lipides, dosage des polyphénols, essais antileishmaniens », Thèse pour l'obtention du diplôme de magister Université Boumerdes, **2008**.

[142] Bouldjadj R., « étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Asso », Université de Constantine, **2009**.

[143] Mogode D., « Etude phytochimique et pharmacologique de *Cassia nigricans* vahl (Caesalpinaceae) utilisé dans le traitement des dermatoses au Tchad ». Université de Bamako, **2005**.

[144] Boudjemaa N et Ben Guegua H, « l'effet antibactérien de *Nigella sativa* », Mémoire de fin d'étude d'ingénieur Université de Ouargla **2010**.

[145] Boubacar S., « Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Combretum glutinosum* Perr. Ex DC (Combretaceae) ». Université de Bamako, **2005**.

[146] Al-Ayed A. S., Synthesis of New Substituted Chromen [4,3-c]pyrazol-4-ones and Their Antioxidant Activities *Molecules*, 16, **2011**, 10292-10302.

[147] Patil R. B, Sawant S. D., Reddy K. V., Shirsat M., Synthesis, Docking Studies and Evaluation of Antioxidant Activity of Some Chromenone Derivatives, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6 (2), **2015**, 381 -391.

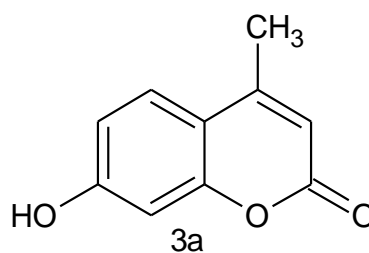
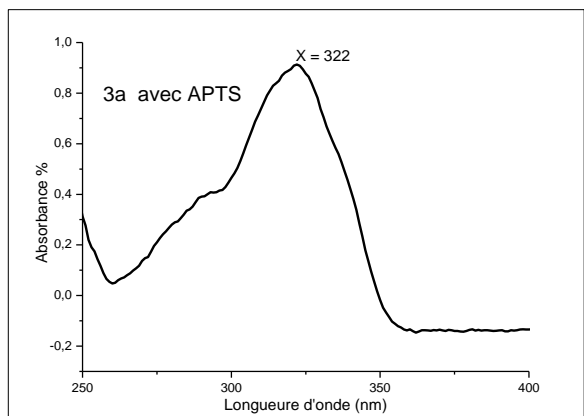
## Références bibliographiques

---

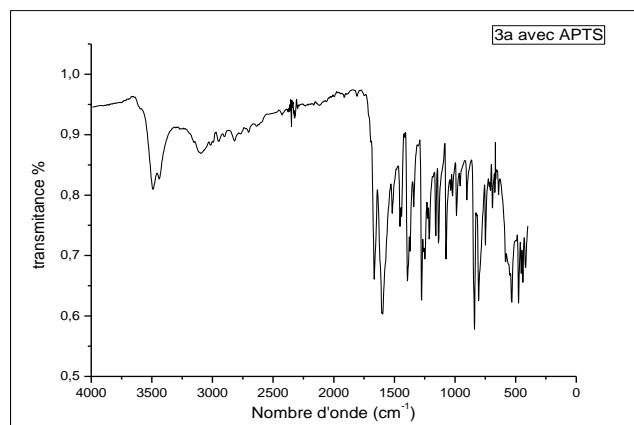
A decorative border of small black floral motifs surrounds the entire page. In the center, there is a light green rectangular box with a white border and a slight 3D effect. Inside this box, the word "Annexes" is written in a bold, black, serif font.

# **Annexes**

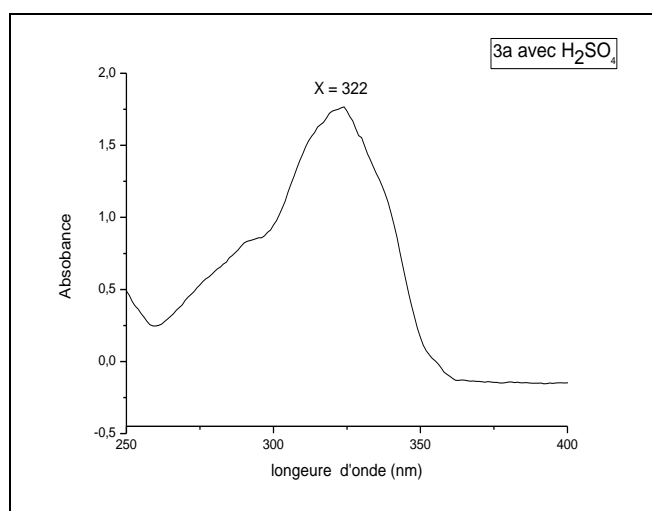
# Annexes



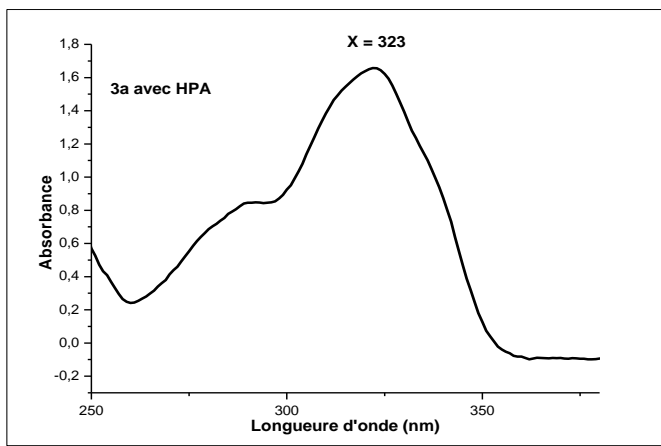
**Spectre UV/vis du composé (3a) obtenu en présence du catalyseur APTS**



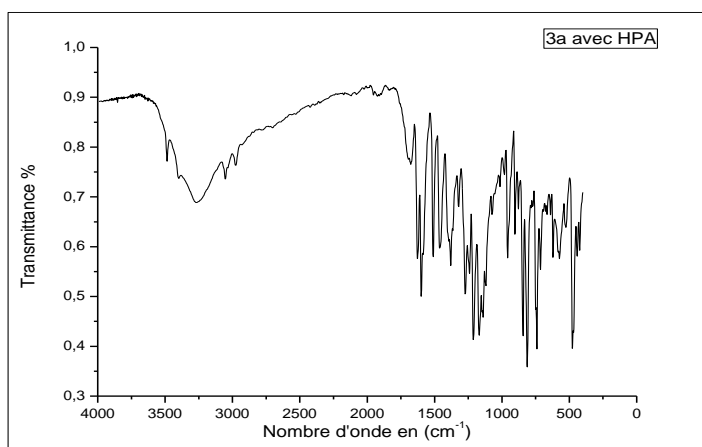
**Spectre IR du composé (3a) obtenu en présence du catalyseur APTS**



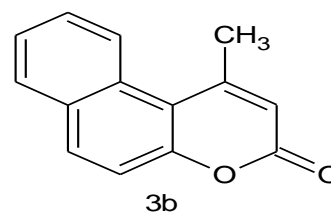
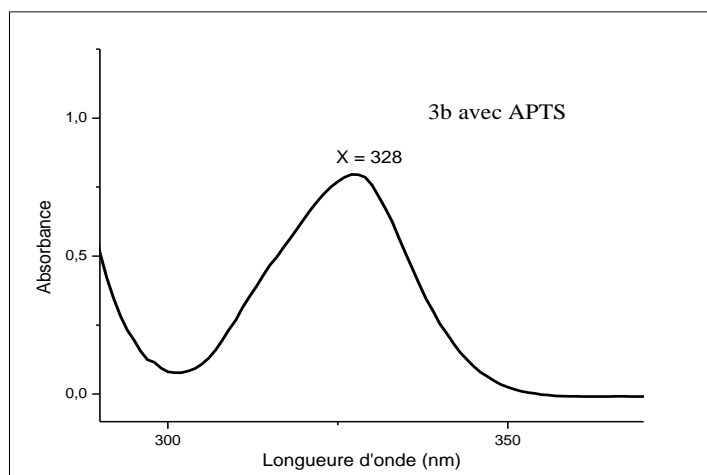
**Spectre UV/vis du composé (3a) obtenu en présence du catalyseur H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**



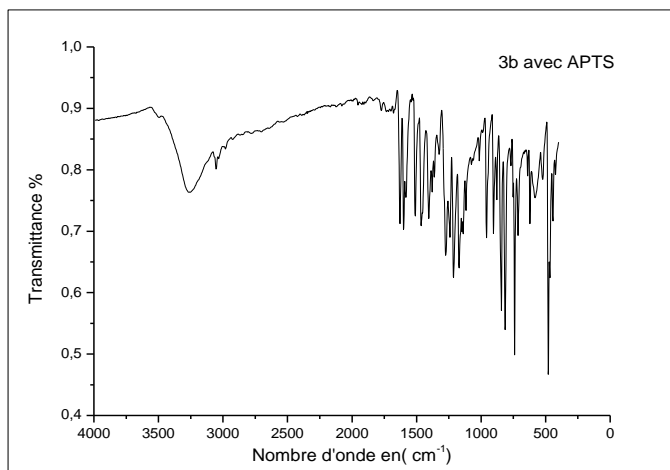
Spectre UV/vis du composé (3a) obtenu en présence du catalyseur  $H_4SiMo_{12}O_{40}$



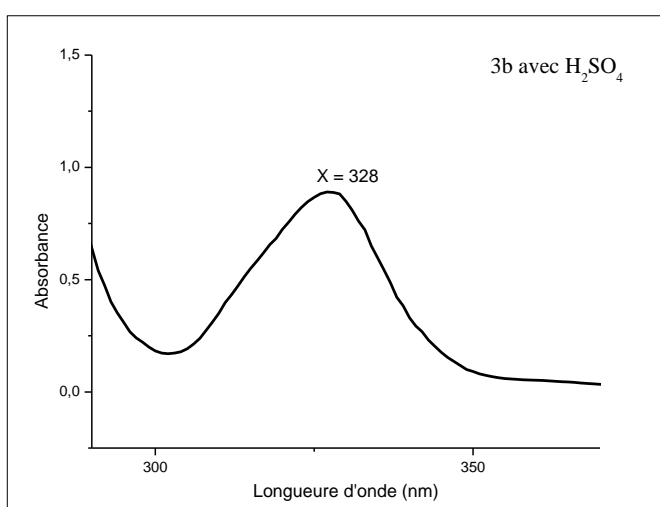
Spectre IR du composé (3a) obtenu en présence du catalyseur  $H_4SiMo_{12}O_{40}$



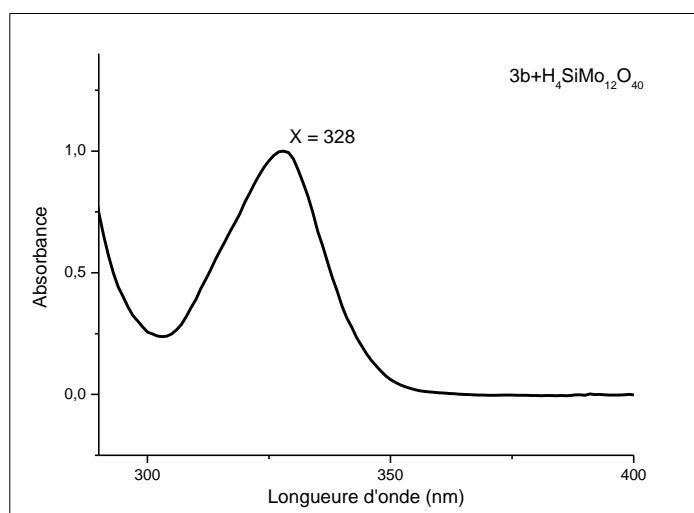
Spectre UV/vis du composé (3b) obtenu en présence du catalyseur APTS



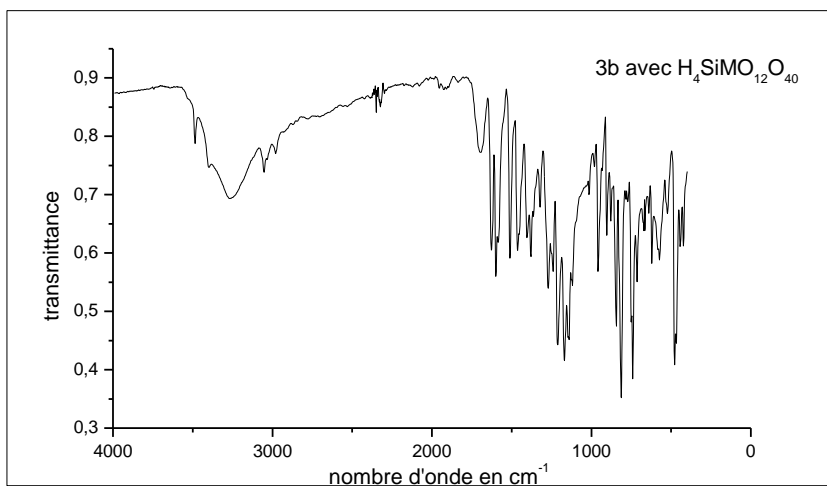
**Spectre IR du composé (3b) obtenu en présence du catalyseur APTS**



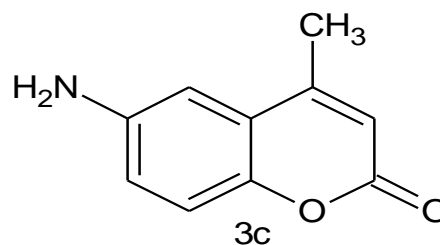
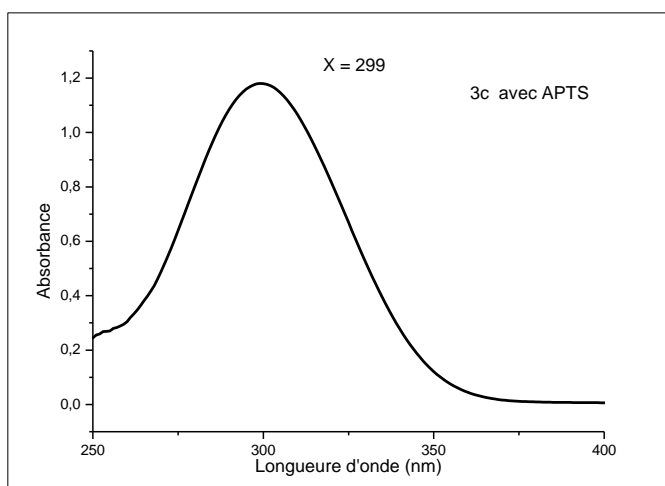
**Spectre UV/vis du composé (3b) obtenu en présence du catalyseur H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**



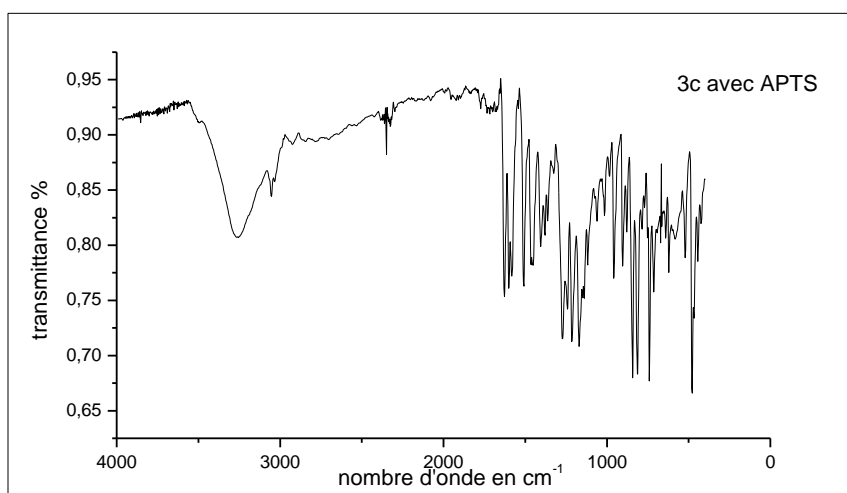
**Spectre UV/vis du composé (3b) en présence du catalyseur H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>**



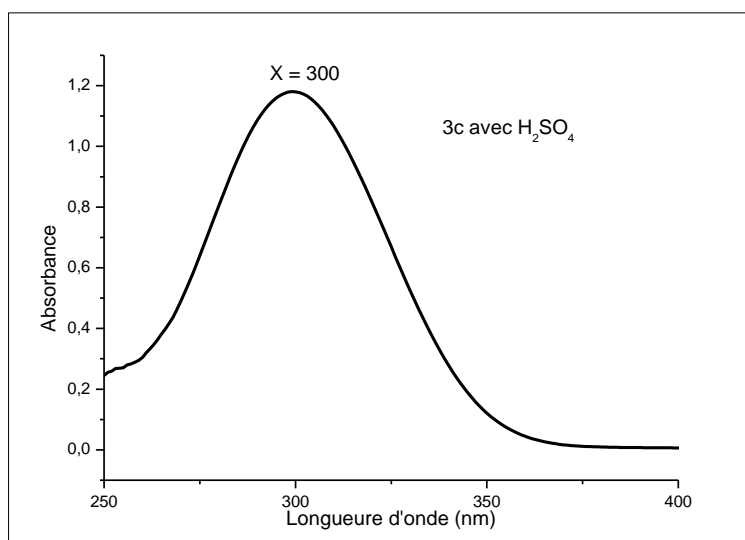
**Spectre IR du composé (3b) en présence du catalyseur  $H_4SiMO_{12}O_{40}$**



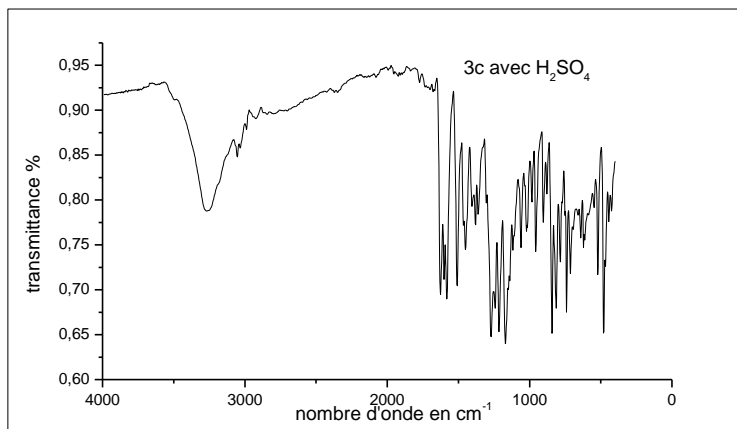
**Spectre UV/vis du composé (3c) en présence du catalyseur APTS**



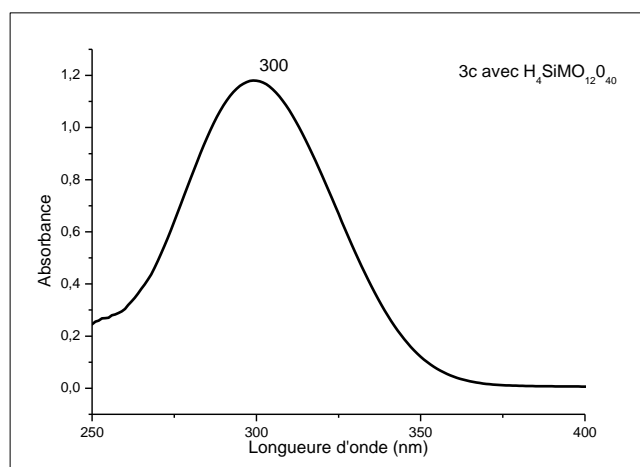
**Spectre IR du composé (3c) en présence du catalyseur APTS**



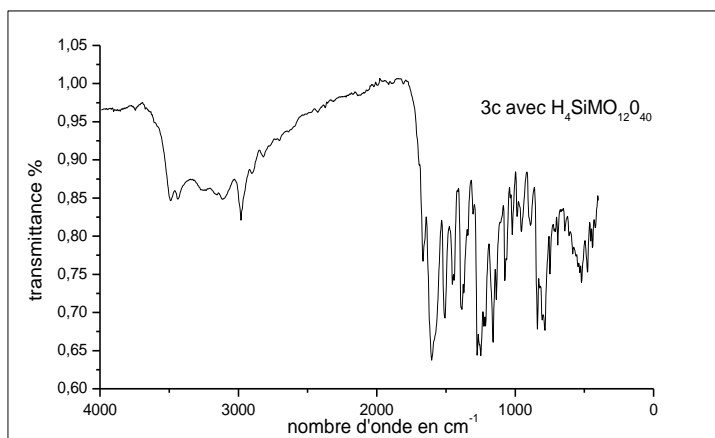
**Spectre UV/vis du composé (3c) en présence du catalyseur H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**



**Spectre IR du composé (3c) en présence du catalyseur  $H_2SO_4$**



**Spectre UV/vis du composé (3c) en présence du catalyseur  $H_4SiMO_{12}O_{40}$**



**Spectre IR du composé (3c) en présence du catalyseur  $H_4SiMO_{12}O_{40}$**