

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### *THEME*

**Synthèse des coumarines-pyrazoles /  
coumarines-oxazoles**

*Présenté par :*

**IFREK  
FERRADJI**

**Nassima  
Zahra**

*Membres du jury :*

**HIKEM**      *Djamila*

**MAITRE DE CONFÉRENCES CLASSE A**

**PRESIDENTE**

**IGHILAHIZ**      *Karima*

**MAITRES DE CONFÉRENCES CLASSE B**

**ENCADREUR**

**BENAZZOUZ**      *Amina*

**MAITRE DE CONFÉRENCES CLASSE B**

**EXAMINATRICE**

## Remerciements

---

*Nous tenons à remercier en premier lieu **Mme IGHILAHRIZ Karima**, maître de conférences B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordée en réalisant ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nos remerciements vont aussi à **Mme HIKEM Djamila**, maître de conférence A à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant notre jury.*

*Nos remerciements vont aussi à **Mme BENZAZZOUZ Amina**, maître de conférence B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, nous sommes reconnaissantes à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*A tous et à toutes,  
Nos vœux de bonne santé  
À la mesure de votre grande et noble mission*

## *Dédicaces*

---

*Je dédie ce mémoire :*

*A mes très chers parents pour leurs dévouements, leurs amours, leurs sacrifices et, leurs encouragements. Que ce travail soit, pour eux, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse.*

*A mes sœurs : Naima, Lynda, Kahina et ses enfants (kawther, Ayoub)*

*A mon frère Samir.*

*A mon cher Sofiane.*

*A mon amie Warda .*

*A toutes mes amies de la promotion.*

*A ma très chère binôme Zahra.*

***Ifrek Nassima***

## *Dédicaces*

---

*Je dédie ce mémoire :*

*A mes très chers parents pour leurs dévouements, leurs amours, leurs sacrifices et, leurs encouragements. Que ce travail soit, pour eux, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse.*

*A mes sœurs : Malika, Farida, Samia et leurs enfants (Nelya, Léa, Ouais, Mayas, Dylane)*

*A mon frère Mamar et sa femme Nadia.*

*A Zakaria.*

*A mes cousines : Karima et Yamina.*

*A mes tantes, ma grand-mère, mes cousins, et mes beaux-frères.*

*A mes amies : Fella, Lydia, Lylia.*

*A toutes mes amies de la promotion*

*A ma très chère binôme Nassima*

***Ferradji Zahra***

## Sommaire

---

Liste des figures .....	I
Liste des schémas .....	II
Liste des abréviations .....	IV
Introduction générale.....	V

### Chapitre I : Les pyrazoles

I.1. Introduction.....	1
I.2. Intérêts biologiques des pyrazoles .....	1
I.2.1 Dérivés pyrazolinique .....	1
I.2. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole.....	6
I.2.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés .....	6
a. À partir de 1,3-dicétones .....	7
b. A partir de cétones acétyléniques .....	8
c. A partir de cétones vinyliques .....	8
I.1.2. En présence des époxydes.....	10
I.4. Réactivité des pyrazoles.....	12
I.4.1. Réaction acido-basique .....	12
I.4.2. Tautomérie annulaire .....	12
I.4.3. Réactions avec des réactifs électrophiles .....	13
I.4.4. Réactions avec des réactifs nucléophiles .....	14
I.5 Références bibliographique.....	15

### Chapitre II : Les oxazoles

II.1-Introduction .....	17
II.2-Activité biologique des oxazoles.....	17
II.2-Synthèse des oxazoles .....	21
a-Synthèse d'oxazoles sans métal de transition .....	22
b-Synthèse d'oxazoles fonctionnalisés par des réactions de Cyclocondensation.....	23
c-Construction générale d'oxazoles poly-fonctionnalisés par condensation intramoléculaire de systèmes $\beta$ -cétoamides .....	23
d-Construction générale d'oxazoles par formation d'une oxazoline suivie .....	25

d'une étape d'oxydation .....	25
II.4-Réactivité des oxazoles .....	27
➤Substitution électrophile .....	27
➤Déprtonation de l'oxazole .....	27
➤N-alkylation de l'oxazole .....	27
➤N- Acylation de l'oxazole .....	27
➤Substitution nucléophile de l'oxazole : .....	28
➤Cycloaddition .....	28
➤Acides de Lewis .....	28
➤Alcholyse .....	29
II.5 Références bibliographique.....	30

## Chapitre III : Les coumarines

III.1. Introduction .....	32
III.2. Activités biologiques et intérêts des coumarines.....	32
III.3. Synthèse des dérivées coumariniques .....	33
III.3.1-Réaction de Perkin .....	33
III.3.2. Réaction Pechmann .....	34
III.3.3. Réaction de Knoevenagel .....	34
III.4. Synthèse de coumarine-pyrazole.....	35
III.4.1 Réaction de pechmann.....	35
III.4.1. Synthèse de 5- aryl-3- (3-coumarinyl) -1phényl-2-pyrazolines .....	36
III.4.2. Synthèse de dérivés de 6-pyrazolinylcoumarine .....	37
III.4.3. Synthèse de quelques pyrano [2,3-c] pyrazol à substitutions coumarine .....	38
III.4.4. Synthèse de nouvelles arylpyrazoline-coumarines.....	39
III.4.5. Formation de la coumarine liée à la pyrazole-aniline.....	39
III.4.6. Synthèse d'aldéhyde dérivé de pyrazole à substitution coumarine.....	40
III.5. Synthèse de coumarine-oxazole .....	41
III.5.1. Synthèse d'oxazole fondu contenant des dérivés de coumarine .....	41
III.5.2 Oxydation de la coumarine en milieu alcalin .....	42
III.5.3. Réaction du bis hydroxylamine .....	42
III.5: Références bibliographique.....	44
Conclusion générale .....	46
Résumé .....	47

## Liste des figures

---

<b>Figure I.1</b> : Structure de la pyrazole.....	1
<b>Figure. I. 3</b> : La plante de withaniasomnifera .....	2
<b>Figure I.2</b> : Quelques dérivés de pyrazoles à activité biologique. ....	2
<b>Figure I.4</b> : Structure de phénazone et de phénylbutazone .....	3
<b>Figure I.5</b> : Structure de Celecoxib .....	3
<b>Figure I.6</b> : Structure de pyrazofurin.....	4
<b>Figure I.7</b> : Structure de 1 <i>H</i> -benzo[f]indazole-4,9-(3 <i>aH</i> , 9 <i>aH</i> )-dione .....	4
<b>Figure I.8</b> : Structure de fipronil .....	4
<b>Figure I.9</b> : Structure des pyrazolo[3,4- <i>d</i> ]pyridazine.....	5
<b>Figure I.10</b> : Structure de 3-Amino-pyrazolo[3,4- <i>b</i> ]quinoxaline.....	5
<b>Figure II.1</b> : Structure général d'oxazole .....	17
<b>Figure III.1</b> : structure générale de la coumarine.....	32
<b>Figure III.2</b> : Quelques dérivés de coumarine à activité biologique.....	33

## Liste des schémas

---

<b>Schéma I.1</b> : Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués carbonyles. ....	6
<b>Schéma I.2</b> : Cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonylés avec les dérivés de l'hydrazine.....	7
<b>Schéma I.3</b> : Mécanisme d'accès au pyrazole. ....	7
<b>Schéma I.4</b> : la synthèse 3-aryl-5-phenylpyrazoles .....	8
<b>Schéma I.5</b> : cyclocondensation de l'hydrazine. ....	8
<b>Schéma I.6</b> : synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques .....	9
<b>Schéma I.7</b> : synthèse de pyrazoles fluorés.....	9
<b>Schéma I.8</b> : synthèse de 6-chloro-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrimidine .....	9
<b>Schéma I.9</b> : synthèse des dérivés de 3, 5-diphénylpyrazole .....	10
<b>Schéma I.10</b> : synthèse de pyrazole par le dichloroépoxy méthane avec l'hydrazine.....	10
<b>Schéma I.11</b> : synthèse des dérivés de 1H-pyrazolo[3, 4-b] quinoléine .....	11
<b>Schéma I.12</b> : synthèse de 1H-pyrazolo[3, 4-b] quinoléine .....	11
<b>Schéma I.13</b> : synthèse du noyau pyrazolique .....	12
<b>Schéma I.14</b> : la substitution des pyrazoles .....	14
<b>Schéma I.15</b> : la méthylation du pyrazole .....	14
<b>Schéma II.1</b> : Mécanisme de synthèse de l'oxazole de <b>Gabriel</b> . ....	21
<b>Schéma II.2</b> : Utilisation de PPh <sub>3</sub> I <sub>2</sub> pour affecter la cyclisation et la formation d'oxazole.....	22
<b>Schémas II.3</b> : Synthèse d'oxazole sans métal de transition. ....	22
<b>Schéma II.4</b> : Synthèse d'oxazole et de thiazole par condensation. ....	23
<b>Schéma II.5</b> : Construction d'oxazoles fonctionnalisés .....	24
<b>Schéma II.6</b> : Synthèse d'oxazole-4-carboxylates substitués en position 2. ....	25
<b>Schéma II.7</b> : Synthèse du muscoride A.....	25
<b>Schéma II.8</b> : Synthèse d'éthyl-2-alkyloxazole-4-carboxylate. ....	26
<b>Schéma II.9</b> : Synthèse du bistatramide C.....	26
<b>Schéma II.10</b> : Substitution électrophile sur oxazole. ....	27
<b>Schéma II.11</b> : Déprotonation de l'oxazole. ....	27
<b>Schéma II.12</b> : alkylation de l'oxazole.....	27

<b>Schéma II.13</b> : Acylation de l'oxazole.....	28
<b>Schéma II.14</b> : Substitution nucléophile de l'oxazole.....	28
<b>Schéma II.15</b> : cycloaddition sur oxazole.....	28
<b>Schéma II.17</b> : Réaction d'oxazole par l'acide de lewis .....	28
<b>Schéma II.18</b> : Alcholyse de l'oxazole .....	29
<b>Schéma III.1</b> : Réaction de Perkin .....	34
<b>Schéma III.2</b> : Réaction de Pechmann .....	34
<b>Schéma III.3</b> : Mécanisme réactionnel de la condensation de Knoevenagel .....	35
<b>Schéma III.4</b> : synthèse de nouveaux dérivés de la coumarine.....	36
<b>Schéma III.5</b> : Synthèse des 5- aryl-3- (3-coumarinyl) -1phényl-2-pyrazolines substituées.....	37
<b>Schéma III.6</b> : Synthèse de dérivés de 6-pyrazolinylcoumarine .....	38
<b>Schéma III.7</b> : Synthèse de divers pyrano [2,3-c] pyrazol à substitutions coumarine. ....	38
<b>Schéma III.8</b> : Synthèse des arylpyrazoline-coumarines .....	39
<b>Schéma III.9</b> : Mécanisme de réaction plausible .....	40
<b>Schéma III.10</b> : Synthèse d'aldéhyde dérivé de pyrazole à substitution coumarine.....	40
<b>Schéma III.11</b> : Méthodes de synthèse de divers oxazoles fondus à la coumarine.....	41
<b>Schéma III.12</b> : Réarrangement de l'3-aminoisoxazolo [4,5- c] coumarines.....	42
<b>Schéma III.13</b> : Synthèse des dérivés de la coumarine-isoxazole.....	43
<b>Schéma III.14</b> : Synthés de 3-benzoxazol-coumarine .....	43

## Liste des abréviations

---

<b>CDK</b>	cyclin-dependent kinase
<b>COX-2</b>	Cyclooxygénase 2
<b>DABCO</b>	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
<b>DAST</b>	Diéthylaminosulfure
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DMF</b>	Diméthyleformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DUB</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
<b>Et</b>	Ethyle
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	Acide Gama AminoButyrique
<b>GSK-3</b>	Glycogénesynthase kinase-3
<b>HMPA</b>	Hexaméthylphosphoramide
<b>Me</b>	Méthyle
<b>Ph</b>	Phényle
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>TBHP</b>	Hydroperoxyde de tert-butyle
<b>THF</b>	Tétrahydroxytrine
<b><math>\Delta</math></b>	Chauffage au reflux

## Introduction générale

Les composés hétérocycliques comportant des hétéroatomes comme l'azote, soufre et l'oxygène sont présents dans plusieurs structures douées d'activité biologique et pharmacologique très intéressante, on les retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides et même dans l'agrochimie et dans les composés destinés à la protection des métaux contre la corrosion.

Les pyrazoles sont des hétérocycliques très importants et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs. Ces hétérocycles sont également très présents dans les médicaments et les colorants.

Les oxazoles représentent une classe importante d'hétérocycles car ils se trouvent dans une multitude de produits naturels et possèdent un large spectre de propriétés biologiques en chimie médicinale. Ils sont également considérés comme des motifs hétérocycliques privilégiés dans de nombreux intermédiaires synthétiques et pharmaceutiques.

Les coumarines constituent une classe importante d'agents pharmacologiques possédant une gamme de différentes activités physiologiques, elles font objet de la recherche intense dont la possibilité que cette classe de molécules pourrait être une source de médicaments pour le traitement de plusieurs maladies.

Le travail que nous présentons dans ce mémoire est réparti en trois chapitres :

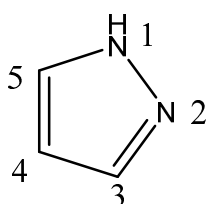
- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les dérivés pyrazoliniques un bref aperçu est donné sur l'importance, et les propriétés biologiques des pyrazoles. Nous présentons par la suite les différentes méthodes d'accès au noyau pyrazole.
- Le second chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les dérivés des oxazoles et leurs méthodes de synthèse, activité biologique et réactivité.
- Dans le troisième chapitre nous avons fait une étude bibliographique des coumarines, leurs différentes méthodes de synthèse, activité biologique. Cette étude nous a permis de mettre en évidence la synthèse des coumarines fusionnées à un cycle à cinq chaînons : (coumarine-pyrazole coumarine-oxazole).

Enfin nous terminons ce travail par une conclusion générale récapitulative de notre travail.

## I.1. Introduction

Pyrazole réfère à la classe des composés organiques à cycle aromatique simple, caractérisés par une structure d'un cycle à 5-membre dont trois atomes de carbone et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Vu leur composition et ayant des effets pharmacologiques sur l'être humain, ils sont classés comme des alcaloïdes, même qu'ils sont rares dans la nature. En 1959, le premier pyrazole, 1-pyrazolyl-alanine, a été isolé à partir des grains du watermelons [1].

En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole (**Figure I.1**).



**Figure I.1** : Structure de la pyrazole

Les pyrazoles diversément substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatique possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants.

Les différentes voies d'accès au noyau pyrazole ont subi de nombreuses modifications depuis les premières synthèses décrites par Knorr, Pechmann et Huisgen [2-4].

## I.2. Intérêts biologiques des pyrazoles

### I.2.1 Dérivés pyrazolinique

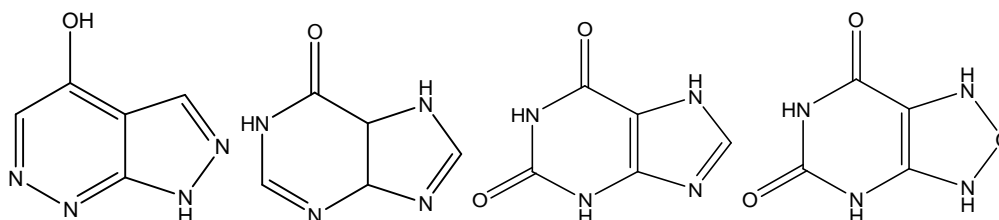
Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans des composés biologiquement actifs (**Figure I.2**) [5]. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le trouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides [6]. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante *Withania somnifera* (**Figure I.3**) utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement des troubles légers (effets analgésique antidépresseurs) [7].



**Figure. I. 3 :** La plante de withaniasomnifera

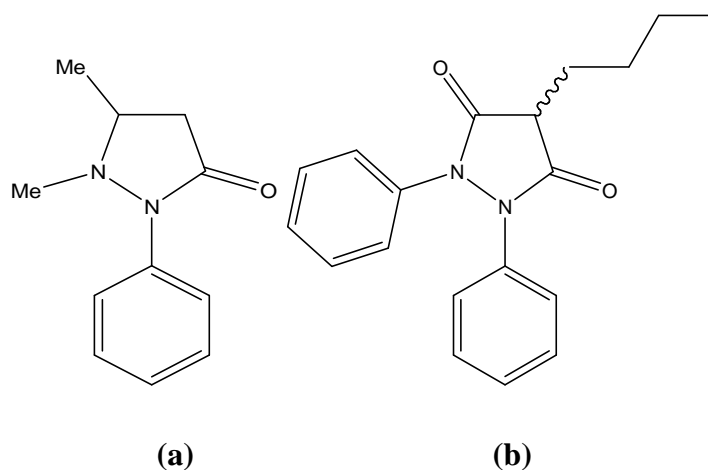
Les dérivés des pyrazoles, présentent un grand intérêt sur le plan biologique, on leur attribue un pouvoir anti-inflammatoire [8], anti-dépresseur [9], contre le rhumatisme articulaire [10], anti-bactérienne [11], anti-convulsant [12] et leur utilisation comme herbicides [13], fongicides [14], pesticides [15], insecticides [9] et colorants [16].

Les pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives (**Figure I.4**) comme l'Allopurinol qui est utilisé dans le traitement de maladies liées aux articulations comme la goutte, l'Allopurinol inhibe l'enzyme Xanthine oxydase (XO) qui transforme l'Hypoxanthine et la Xanthine en acide urique, il possède également une activité anticancéreuse et antibactérienne [17].



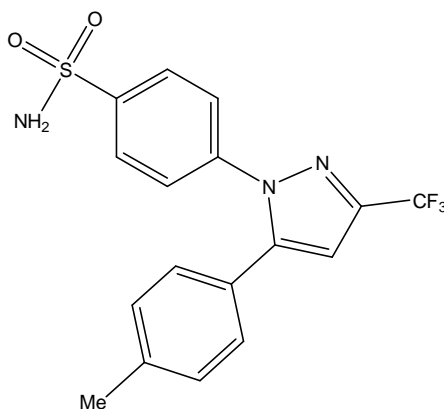
**Figure I.2 :** Quelques dérivés de pyrazoles à activité biologique.

Les pyrazolynones et pyrazolidine-3,5-diones sont des dérivés largement utilisés dans le domaine pharmaceutique. La Phénazone, par exemple, est un antipyrétique utilisé dans le traitement de rhumatismes et contre la fièvre, alors que la Phénylbutazone est un agent antiphlogistique utilisée contre les maladies inflammatoires (**Figure I.4**) [8].



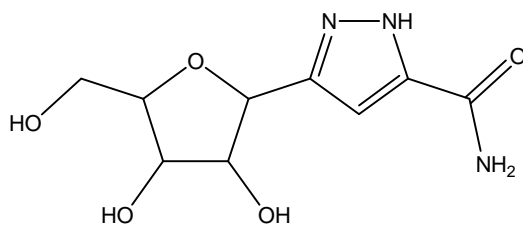
**Figure I.4 :** Structure de phénazone (a) et de phénylbutazone (b)

Parmi les inhibiteurs COX-2 déjà lancés sur le marché le Celecoxib (**Figure I.5**) occupe une position unique en tant qu'agent anti-inflammatoire efficace [18].



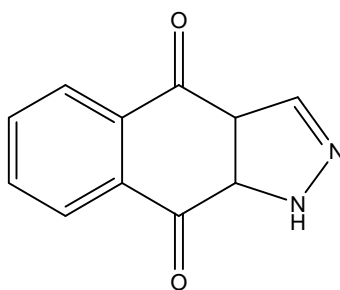
**Figure I.5:** Structure de Celecoxib

D'une autre part, beaucoup d'attention a été focalisée vers les pyrazoles comme antimicrobiennes [19,20], agents antivirale [21] et anticancéreux [22], après la découverte de Pyrazofurin (**Figure I.6**). Cet antibiotique qui possède une activité anti-microbienne et antivirale en plus d'être actif contre plusieurs variétés de cellule tumorale [23].



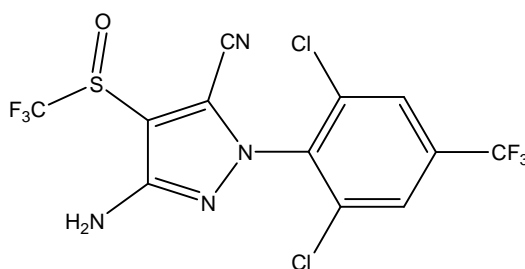
**Figure I.6 :** Structure de pyrazofurin

Le composé ci-dessous (**Figure I.7**) a montré une activité antifongique significative in vitro, contre *C. albicans* et *C. neoformans*. Ainsi qu'une activité anti-bactérienne marquée contre *K.pneumoniae* et *Escherichia coli*. Plusieurs recherches sont entretenues sur ce produit et tous ses dérivés[24].



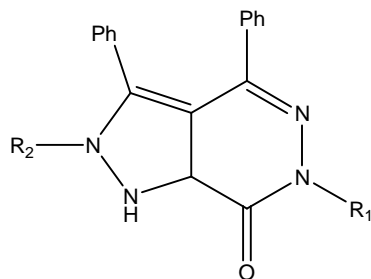
**Figure I.7:** Structure de 1*H*-benzo[*f*]indazole-4,9-(3*aH*, 9*aH*)-dione

Le Fipronil (**Figure I.8**) est un insecticide très actif [25], qui vise le récepteur de l'acide aminobutyrique (GABA), il est employé comme pesticide sur des parasites d'une grande variété de récolte vivrière [26]. Dans des applications non agricoles, le Fipronil est employé pour contrôler les parasites vétérinaires [27]. Des inquiétudes pour des effets secondaires du Fipronil sur la santé publique ont été soulevées en raison d'éventail utilisations de ce pesticide.



**Figure I.8 :** Structure de fipronil

Plusieurs nouveaux dérivés de la pyrazolo[3,4-d]pyridazine (**Figure I.9**) ont été préparés, ces composés ont été examinés pour leurs activités antimicrobiennes contre les bactéries et les mycètes a gram négatif et a gram positif. Les composés (a) et (b) ont montré une activité sélective et efficace contre deux bactéries gram positif (*cierge*, et *s.doré*), et une bactérie à gram négatif (*putida*) [28].

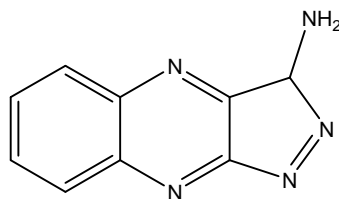


(a): R<sub>1</sub>= 2,5-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=Pyr.

(b) : R<sub>2</sub>= 2,4,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>.

**Figure I.9** : Structure des pyrazolo[3,4-d]pyridazine

A la recherche des inhibiteurs pour le CDK (cyclin-dependent kinase) et GSK-3 (glycogensynthase kinase-3), de nouveaux pyrazolo[3,4-b]quinoxalines ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de CDK/cyclinB. Une étude préliminaire du rapport structure-activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le composé 3-amino-pyrazolo [3,4-b]quinoxaline (**Figure I.10**) qui a été testé contre les kinase CDK5/p25 et GSK-3 du cerveau [29].



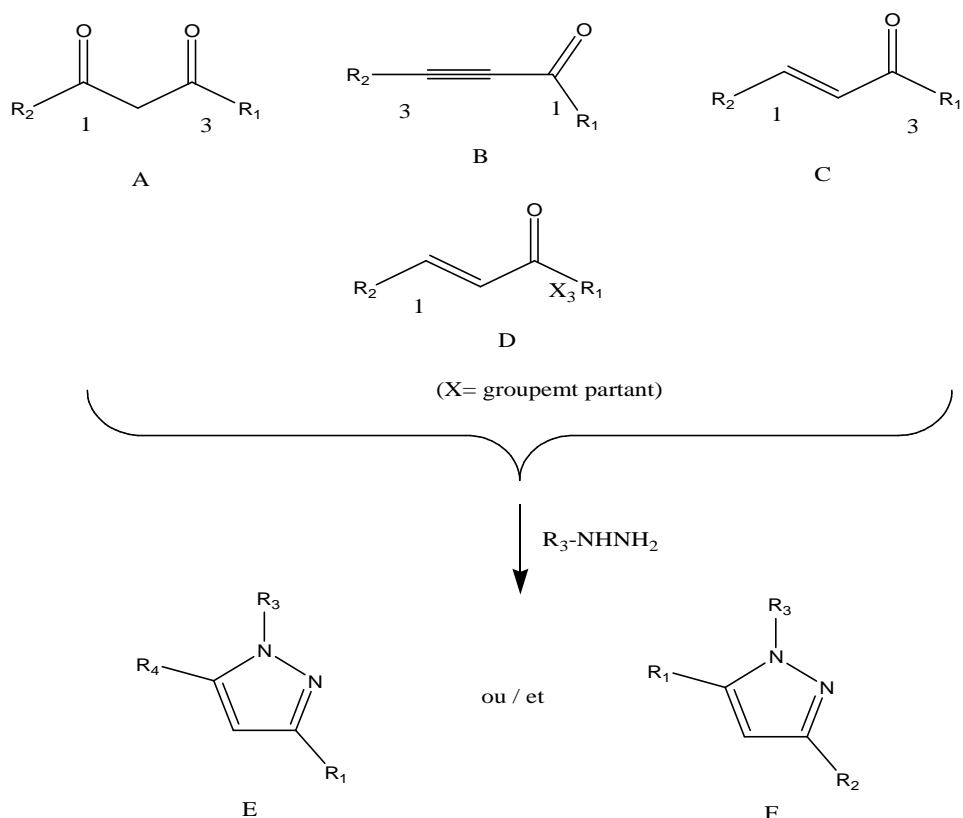
**Figure I.10** : Structure de 3-Amino-pyrazolo[3,4-b]quinoxaline

## I.2. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole

Comme nous l'avons vu, les pyrazoles diversement substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatiques possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants. Pour cela plusieurs méthodes de synthèse des pyrazoles ont été décrites dans la littérature. Dans cette étude nous exposons quelques exemples.

### I.2.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés

La méthode la plus utilisée pour obtenir les pyrazoles substitués consiste en une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée jouant le rôle d'un nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en positions 1, 3 comme un dérivé 1,3-dicarbonylé (A) ou une cétone  $\alpha$ - $\beta$ -insaturée (B, C, D) (Schéma I.1).

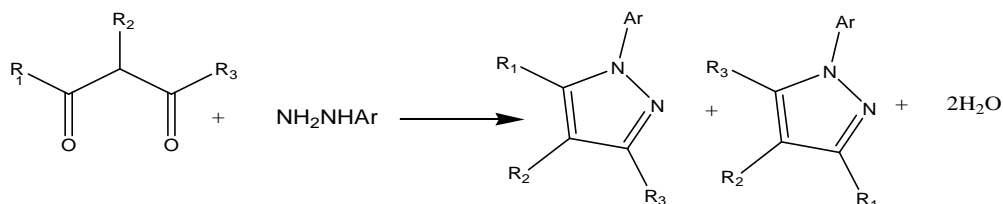


**Schéma I.1 :** Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués carbonylés.

Lors de l'utilisation de substrats électrophiles non symétriques ( $R_1 \neq R_2$ ), un mélange de deux régioisomères **E** et **F** est alors souvent obtenu si  $R_3 \neq H$ . Lorsque  $R_3 = H$  un réarrangement prototropique rend le pyrazole **E** équivalent à **F**.

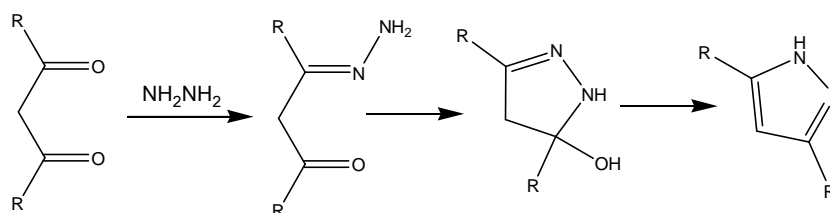
### a. À partir de 1,3-dicétones

La première synthèse de pyrazole a été effectuée en 1883 par Knorr et *coll.* qui ont fait réagir la  $\beta$ -dicétone avec les dérivés de l'hydrazine (**Schéma I.2**) [30].



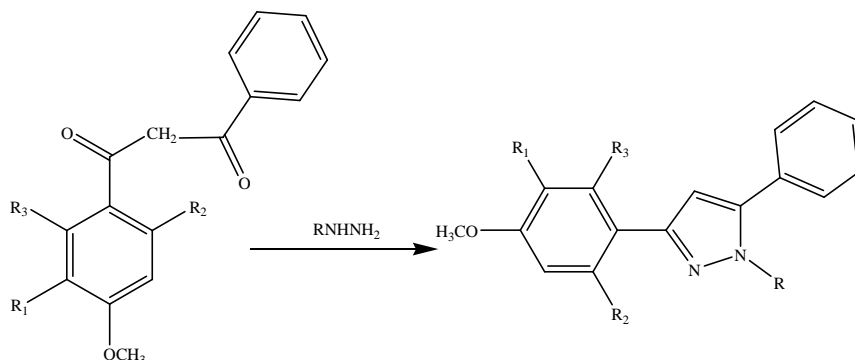
**Schéma I.2 :** Cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonylés avec les dérivés de l'hydrazine.

Le mécanisme de la réaction passe d'abord par la formation d'une imine suivie d'une cyclisation intramoléculaire déshydratante pour former le pyrazole (**Schéma I.3**)



**Schéma I.3 :** Mécanisme d'accès au pyrazole.

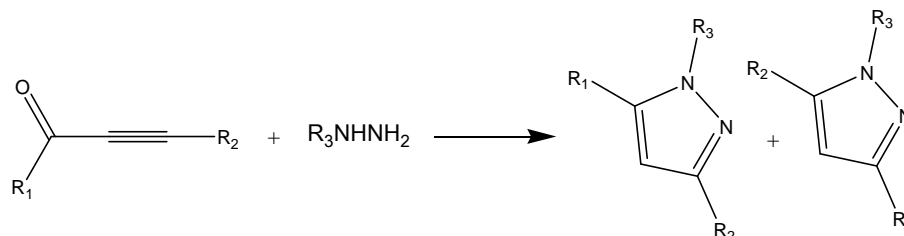
Ahluwalia et *coll.* ont reporté la synthèse et les activités antimicrobiennes de quelques nouveaux 3-aryl-5-phénylpyrazoles (**Schéma I.4**) substitués par la condensation des  $\beta$ -cétones avec l'hydrazine hydratée et des hydrazines substitués [31].



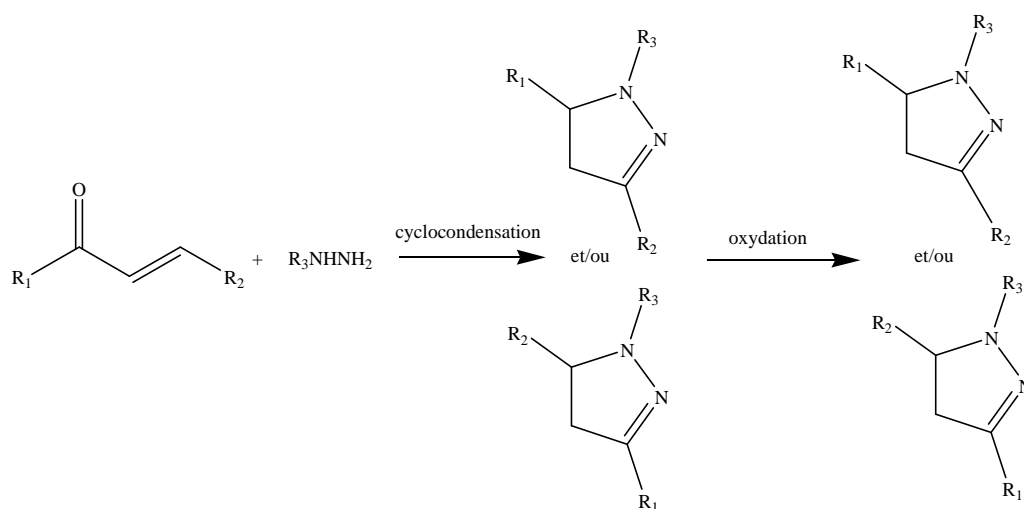
**Schéma I.4 :** Synthèse de l'3-aryl-5-phénylpyrazoles

**b. A partir de cétones acétyléniques**

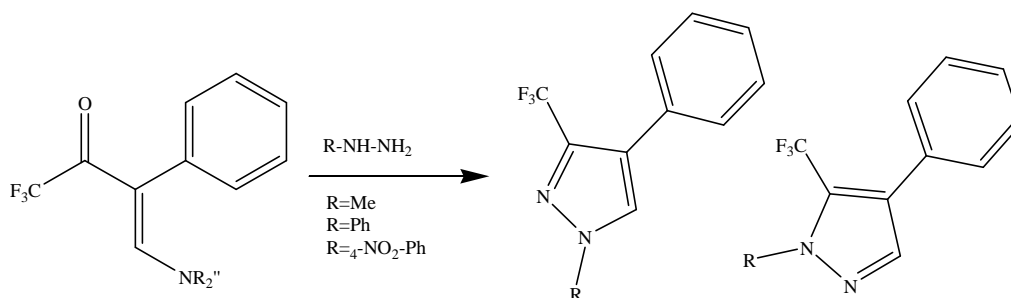
La réaction de cyclocondensation de l'hydrazine sur les cétones acétyléniques pour former des pyrazoles est connue depuis plus de 100 ans. [32] Toutefois, la réaction aboutit à un mélange de régioisomères (**Schéma I.5**).

**Schéma I.5** : Cyclocondensation de l'hydrazine**c. A partir de cétones vinyliques**

La réaction de cyclocondensation entre une cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine aboutit à la synthèse de pyrazolines qui, après oxydation, fournissent le noyau pyrazole (**Schéma I.6**).

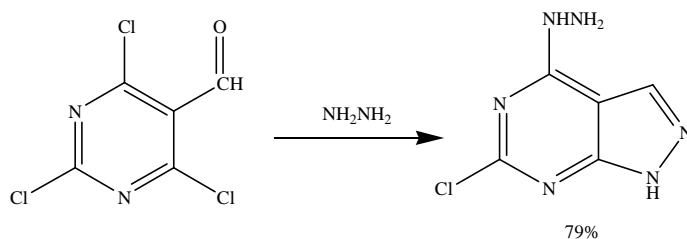
**Schéma I.6** : Synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques.

A. Touzoute et *coll.* ont étudié cette réaction (**Schéma I.7**), ils ont conclu que le trifluorométhénylamine est une énamino-cétone efficace pour la synthèse de pyrazoles fluorés. La réaction est plus régiosélective avec la phénylhydrazine qu'avec la méthylhydrazine [33].



**Schéma I.7** : Synthèse de pyrazoles fluorés

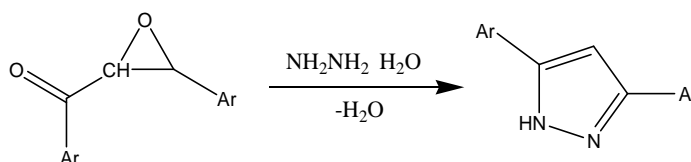
Nagamatsu et *coll.* ont préparé la 6-chloro-4-hydrazino-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrimidine avec de bons rendements, par l'action de l'hydrazine sur la trichloropyrimidine-5-carbaldéhyde (**Schéma I.8**) [30].



**Schéma I.8** : Synthèse de 6-chloro-4-hydrazino-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrimidine

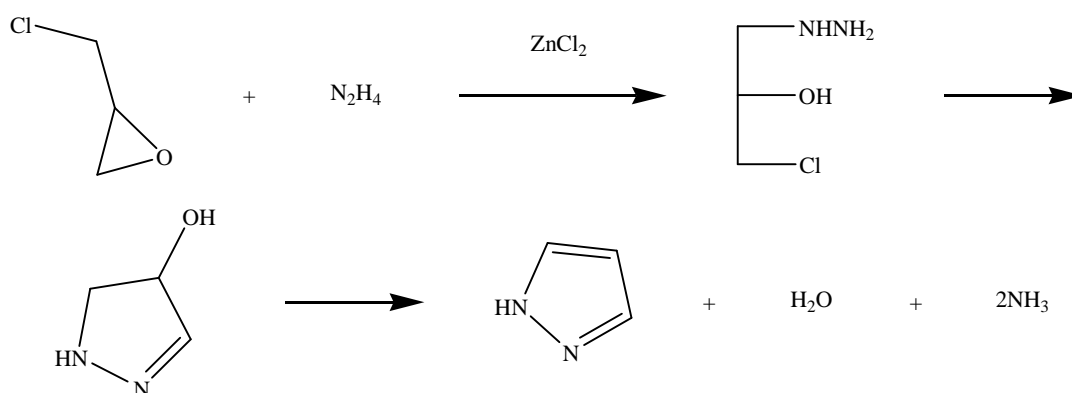
### I.1.2. En présence des époxydes

L'hydrazine hydratée réagit également avec les époxydes activés selon une réaction d'addition sélective pour conduire à des dérivés de 3, 5-diphénylpyrazole (**Schéma I.9**) [30].



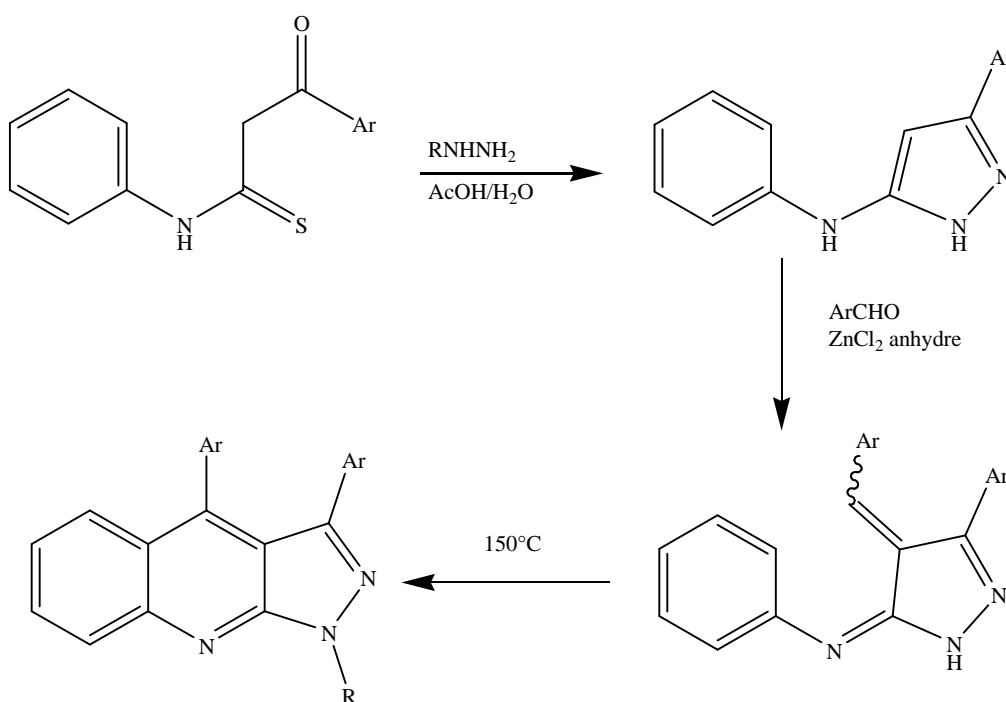
**Schéma I.9** : Synthèse des dérivés de 3, 5-diphénylpyrazole

Selon le même procédé, le chauffage du chloroépoxy méthane avec l'hydrazine en présence de dichlorure de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ) comme catalyseur conduit au pyrazole correspondant (**Schéma I.10**) [30].



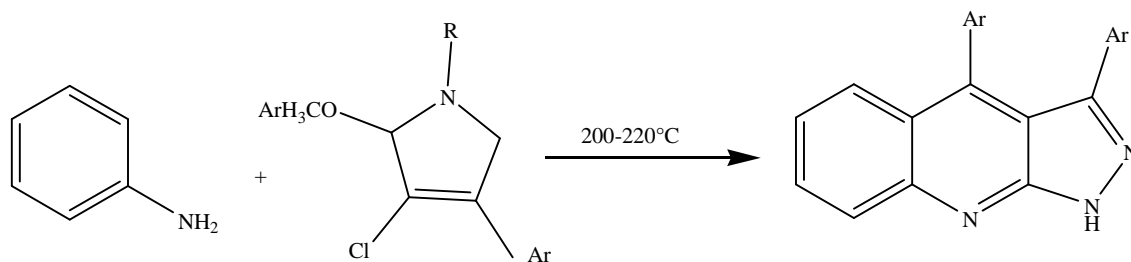
**Schéma I.10** : Synthèse de pyrazols par le dichloroépoxy méthane avec l'hydrazine

Danel et *coll.* ont préparé des dérivés de 1*H*-pyrazolo[3, 4-*b*] quinoléine par l'action du benzaldéhyde sur les dérivés du pyrazoles en présence de  $\text{ZnCl}_2$  dans un micro-onde pendant 7-8 min (**Schéma I.11**)[30].



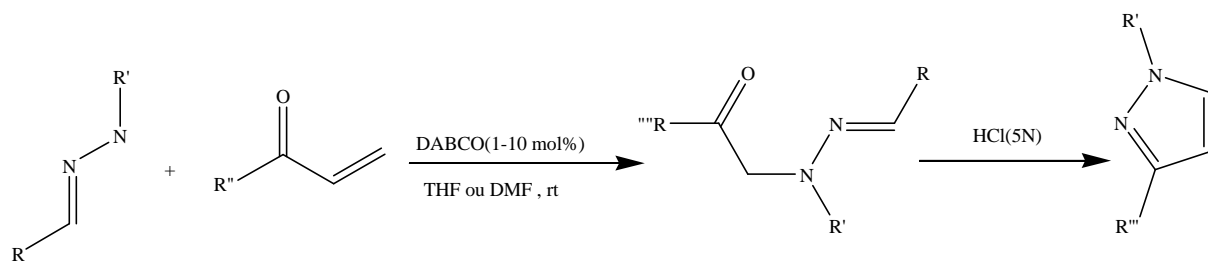
**Schéma I.11** : Synthèse des dérivés de 1*H*-pyrazolo[3, 4-*b*] quinoléine

Ces derniers ont préparé le même composé par le chauffage à 220°C d'un mélange d'aniline et de 4-aryl-5-chloropyrazole (**Schéma I.12**) [30].

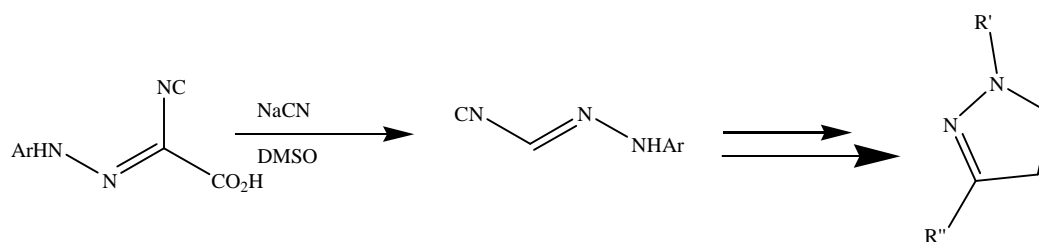


**Schéma I.12** : Synthèse de 1H-pyrazolo[3,4-b]quinoléine

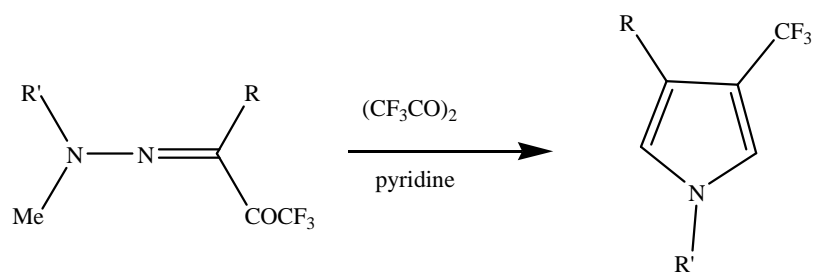
Récemment les hydrazones se trouvent parmi les composés les plus utilisés dans la synthèse du noyau pyrazolinique, on peut citer parmi ces méthodes : celle de L. Zhao et M. Shi(**a**), la synthèse de J. E. Ancel *et coll.* (**b**), et la synthèse de Y. Kamitori(**c**) (**Schéma I.13**) [30].



(a)



(b)



(c)

**Schéma I.13** : la synthèse du noyau pyrazolinique

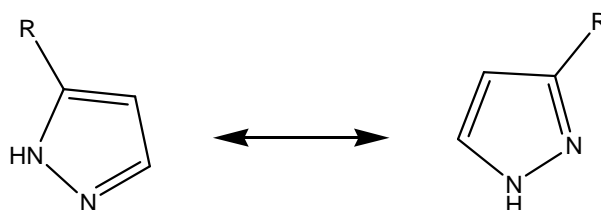
## I.4. Réactivité des pyrazoles

### I.4.1. Réaction acido-basique

Les pyrazoles sont des bases beaucoup plus faibles que les imidazoles, mais peuvent être précipités sous forme de picrates. L'acide conjugué du pyrazole a un pKavaleur de 2,52. La différence est due au fait que la charge positive dans l'ion pyrazolium est moins délocalisée que dans l'ion imidazolium. La basicité en phase gazeuse (basicité intrinsèque) des pyrazoles et des imidazoles a été déterminée, ainsi que leurs basicités thermodynamiques et cinétiques et leurs affinités protoniques [40].

### I.4.2. Tautomérie annulaire

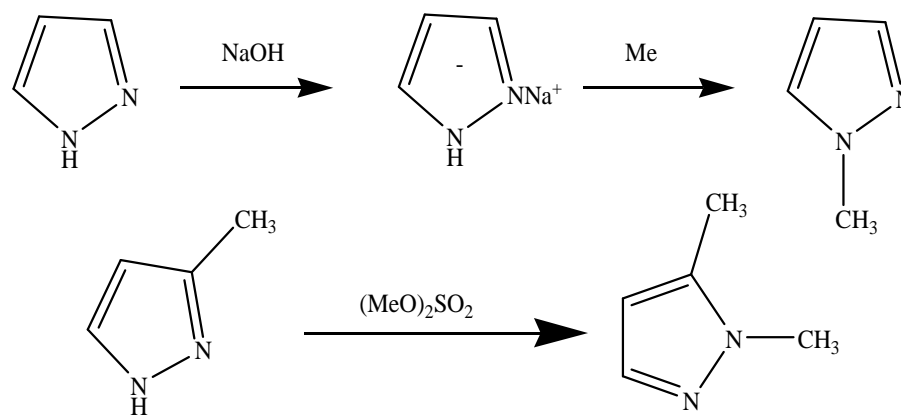
Pyrazoles non substitués dans la position 1, 2 subissent une tautomérie. En solution, l'équilibre est atteint si rapidement que l'existence de deux tautomères, qui ne peut être démontrée que par RMN 13C et RMN15N. Autre que pour R = CH<sub>3</sub>, l'équilibre se situe à gauche c'est à dire l'isomère 3-substitué prédomine (**Schéma I.16**)[40].

**Schéma I.14** : la substitution des pyrazols

### I.4.3. Réactions avec des réactifs électrophiles

La meilleure procédure pour la méthylation du pyrazole (**Schéma I.17**) par l'intermédiaire du sel de sodium qui réagit avec l'iodométhane ou le diméthylsulfate, la benzoylation, l'acétylation, la benzoylation, la méthylsulfonation, la méthoxycarbonylation et la triméthylsilylation du pyrazole sont affectées par des méthodes analogues. Mélanges des pyrazoles 1,3- et 1,5-disubstitués sont formés à partir de pyrazoles 3 et 5 substitués en raison de la nature ambiante de l'anion pyrazolyle, par exemple : La substitution électrophile sur les atomes C du pyrazole se déroule plus lentement que pour le pyrrole et à environ le même taux que pour le benzène. L'anion pyrazole réagit plus rapidement et l'ion pyrazolium beaucoup plus lentement. Les 4-halopyrazoles correspondants sont produits par l'action du chlore ou du brome dans l'acide acétique. L'acide de nitration donne des 4-nitropyrazoles et, en fonction des substituants dans le cycle pyrazole, la réaction a lieu soit avec le pyrazole lui-même, soit avec l'ion pyrazolium.

La sulfonation implique l'ion pyrazolium. Pour cette raison, un chauffage dans l'oléum est nécessaire, ce qui conduit à l'acide pyrazole-4-sulfonique. Les pyrazoles avec des substituants en position 1 donnent du pyrazole-4-carbaldéhydedans [40].



**Schéma I.15** : la méthylation du pyrazole

**I.4.4. Réactions avec des réactifs nucléophiles**

Les pyrazoles ne réagissent pas avec les nucléophiles ou ne réagissent avec eux que très lentement. Par exemple, les pyrazoles non substitués en position 3 subissent une ouverture de cycle lors du chauffage avec des hydroxydes alcalins. La substitution nucléophile d'un halogène dans des halopyrazoles est également difficile [40].

## I.5 Références bibliographiques

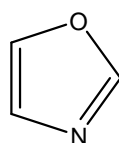
- [1] T. Ficher, Hauptmann, S, Ed 2<sup>nd</sup>, ChemHeterocycl, Wiley-VCH, ISBN,2003, 3527307206.
- [2] L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1883, 16, 2597.
- [3] H. v. Pechmann, ChemBer, 1898, 31, 2950.
- [4] (a) R. Huisgen, R. Grashley, H. Gotthardt, R. Schmidt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 48. (b) J. S. Clovis, W. Fliege, R. Huisgen, Chem. Ber, 1983, 116, 3062.
- [5](a) N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, J. Med. Chem., 2001, 44, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. J. Med. Chem., 2006, 49, 3332.
- [6] C. Lamberth, Heterocycle, 2007, 71, 1467.
- [7] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, Tetrahedron, 1966, 22, 2895.
- [8] H. J. Roth A. Liemann, Pharma. Chem. Ed 2<sup>nd</sup>, 1, 1988, 213.
- [9] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, M. E. Feigenson, J. Med.Chem.1985, 28, 256.
- [10] F. H. H. Leenen, D. L. Smith, W. P. Unger, Br. J. Clin.Pharmacol., 1988, 26, 481.
- [11] R. N. Mahajan, F. H. Havaldar, P. S. Fernandes, J. Indian Chem. Soc., 1991, 68, 245.
- [12] F. Lepage, B. Hubiot, Eur. Pat. Appl. EP., 459, 887; Chem. Abstr., 1992, 116, 128914.
- [13] G. A. Dutra, B. C. Hamper, D. A. Mischke, K. Moedritzer, M. D. Rogers, PCT Int. Appl., WO 8206, 962;[Chem. Abstr., 1992, 117, 69859].
- [14] B. Natsume, N. Kyomura, K. Kikutake, T. Fukuch, Eur. Pat. Appl. EP., 462, 573; [Chem. Abstr., 1992, 116,128-916].
- [15] M. Londershausen, Pestic. Sci., 1996, 48, 269.
- [16] M. Windholz . The Merk Index, Ed9<sup>th</sup>.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, 1976,.8851.
- [17]T. Nagametsu; T. Fujita; K. Endo;J.Chem. Soc. Perkin Trans., 2000, 1, 33.
- [18]A. Palomer, F. Cabre, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Callo, L. Garcia, D. Mauleon, A. Espinosa, J. Med. Chem., 2002, 45, 1402.
- [19] S.G. Kucukguzel, S. Rollas, H. Erdeniz, M. Kiraz, A. C. Ekinci, A. Vidin, Eur. J. Med. Chem., 2000, 35,761.
- [20] M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, R. Michael, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D.R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, J. Robert, C. W. Ford, G. E.Zurenko, E. Gray, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Ronda, D. Stapert, B. H. Yagi, J. Med. Chem., 2000, 43, 953.

- [21] M. J. Genin, C. Biles, B. J. Keiser, S. M. Poppe, S. M. Swaney, W. G. Tarpley, Y. Yagi, D. L. Romero, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1034.
- [22] G. Daidone, B. Maggio, S. Plescia, D. Raffa, C. Musiu, C. Milia, G. Perra, M. E. Marongiu. *Med.Chem.*, 1998, 33, 375.
- [23] R. N. Comber, R. J. Gray, J. A. Secrist, *Carbohydrate Research*, 1991, 216, 441.
- [24] V. K. Tandon, D. B. Yadav, A. K. Chaturvedib, P. K. Shukla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 3288.
- [25] L. M. Cole, R. A. Nicholson, J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1993, 46, 47.
- [26] A. M. Hosie, H. A. Baylis, S. D. Buckingham, D. B. Sattelle, *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 115, 909.
- [27] M. E. Scharf, B. D. Siegfried, *Arch. Insect. Biochem.*, 1999, 40, 150.
- [28] E. Akbas, I. Berber. *Med. Chem.*, 2005, 40, 401.
- [29] M. A. Ortega, M. E. Montoya, B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijerc, A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, 2002, 10, 2177.
- [30] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1883, 16, 2597.
- [31] F. Gosselin, P.D. O'Shea, R.A. Webster, R.A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, 2006, 3267.
- [32] C. Moureu, R. Delange, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1901, 25, 302
- [33] A. Touzot, M. Soufyane, H. Berber, L. Toupet, C. Mirand, *J. Fluorine Chem.* 2004, 125, 1299
- [34] *J. Asian. Research Chem.* 2012, 5, 12.

## II.1 Introduction

Les oxazoles (**Figure II.1**) sont considérés comme une classe importante de composés hétérocycliques car ils sont des sous-unités structurales de divers produits naturels biologiquement actifs, des précurseurs synthétiques et des produits pharmaceutiques précieux [1].

Les dérivés d'oxazole ont également été utilisés comme luminophores efficace pour les liquides et plastiques scintillateurs et sondes fluorescentes pour systèmes biologiques [1].



**Figure II.1** : Structure général d'oxazole

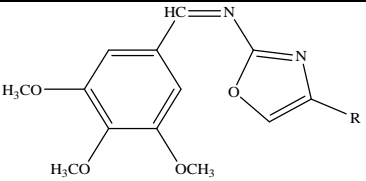
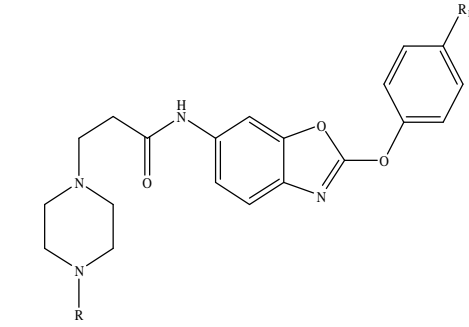
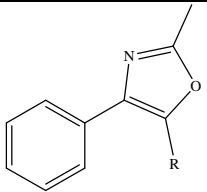
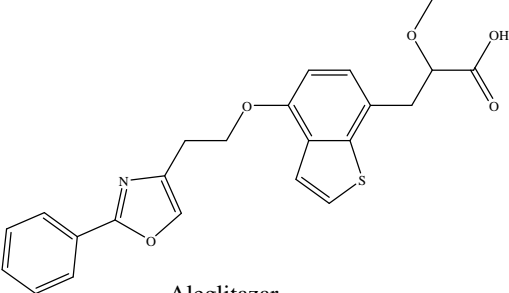
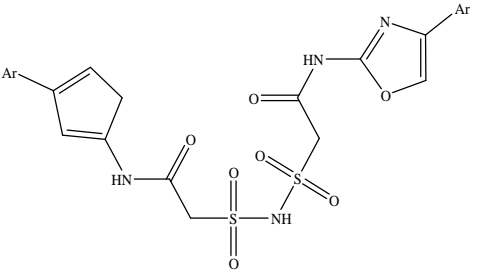
## II.2 Activité biologique des oxazoles

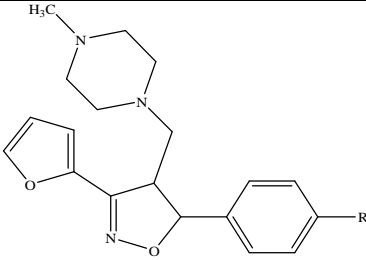
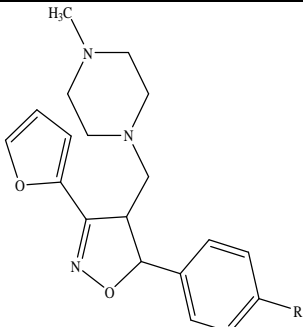
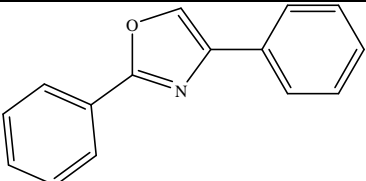
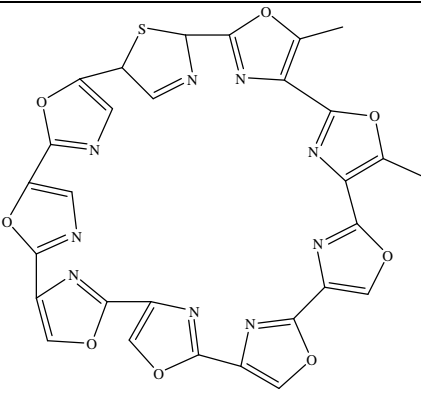
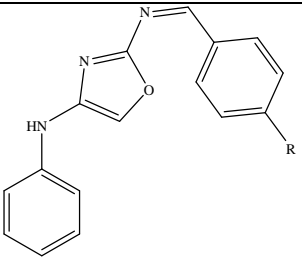
L'oxazole présente des activités photophysiques et photochimiques potentielles, ils sont donc utilisés dans des dispositifs à semi-conducteurs comme les photorécepteurs électrophotographiques et dans des matériaux optiques non linéaires. L'oxazole a une propriété inhibitrice de la cyclooxygénase-2 et une propriété inhibitrice de la tyrosinase [2].

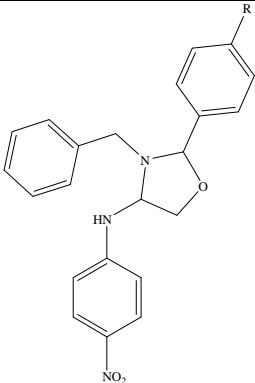
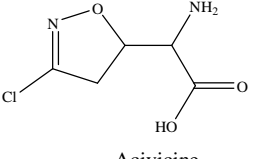
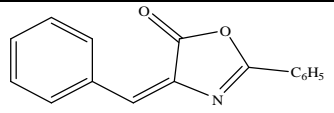
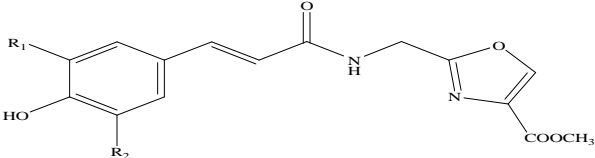
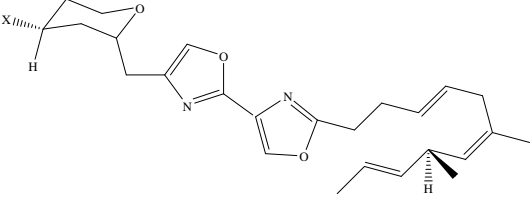
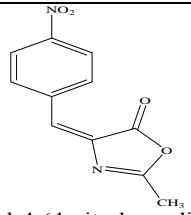
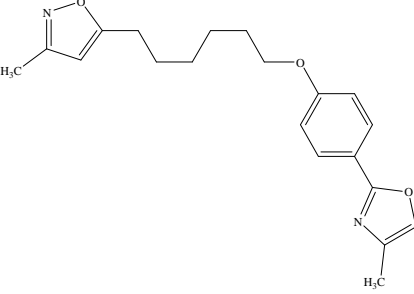
Ils sont utilisés dans la polymérisation et la condensation primaire aux homopolymères, peptides, réactifs de condensation, télomères, herbicides, pesticides, fongicides et agrochimique intermédiaires [2].

Les oxazoles jouent un rôle fondamental dans la synthèse de nombreux médicaments biologiquement actifs tels que les analgésiques, les anti-inflammatoires, les antimicrobiens, les anticancéreux, les antidépresseurs, les antidiabétiques et l'anti-obésité [3].

**Tableau II -1** : Composés pharmacologiques actifs et leurs structures

Nom	Structure	Activité	Composé
1		Antibactérien, antifongique, anthelminthique [5]	R = H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl, CO <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>
2	 <p>2-(<i>p</i>-phényl/benzyl substitué)-5-[3-[4-[<i>p</i>-chlorophényl-1-yl]propionamido]-benzoxazole</p>	Antibactérien [7]	X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , Y = CH <sub>2</sub> , R <sub>1</sub> = <i>p</i> -Cl, R = Cl et X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , Y = CH <sub>2</sub> , R <sub>1</sub> = <i>p</i> -Cl, R = CH <sub>3</sub>
3	 <p>R=phényle ou hétéroaryle substitué aryl (ou hétéroaryl) -2-méthyl-4-phényloxazole substitué en 5</p>	Antipaludéen, antibactérien, antifongique [8].	R = 4-F-phényle, R = 3-CF <sub>3</sub> Phényl
4	 <p>Aleglitazar</p>	Diabète de type 2 [9]	R = OH, R'=H
5	 <p>liaison hétérocycles amido-sulfonamidométhane bis</p>	Antimicrobien, anticancéreux [10]	R = Ar

6	 <p>1-[[3-(furan-2-yl)-5-substitué phényl]-4,5-dihydro-1,2-oxazol-4-yl]méthyl]-4-méthyl pipérazine</p>	Anti-stress [11]	R = H, OH, Cl.
7	 <p>1-[[3-(furan-2-yl)-5-substituéphényl]-4,5-dihydro-1,2-oxazol-4-yl]méthyl]-4-méthyl pipérazine</p>	Antidépresseur [11]	R = H, 4CH <sub>3</sub> , 2Cl, 4Br, 4Cl, 4OH, 4OCH <sub>3</sub>
8	 <p>Biphényloxazole</p>	Antituberculeux [12]	R = H
9	 <p>Télomestatine</p>	Anticancer [13]	R = R' = CH <sub>3</sub>
10	 <p>N-phényl-N-[(Z)-phénylméthylidène]-1,3oxazol-2,4-diamine</p>	Anti léprotique [14]	R = CH <sub>3</sub> , Cl, LCO <sub>3</sub> , N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

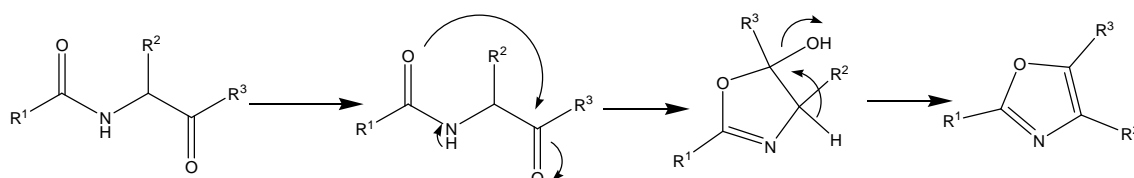
<p>11</p>	 <p>3-benyl-2-(phényl4'-substitué)- 4(5H)-(4'' -nitrophénylamino) 1,3-oxazolidines</p>	<p>Anticonvulsivant , analgésiques, Anti-inflammatoire et antitumeur [15]</p>	<p>R = H, OH, Cl.</p>
<p>12</p>	 <p>Acivicine</p>	<p>Leucémies, carcinome et la xénogreffe de tumeur mammaire humaine [16].</p>	<p>R = O</p>
<p>13</p>	 <p>Benzylidène-2-phényl-4H-Oxazol-5-one</p>	<p>Pesticide [17]</p>	<p>R = H, F</p>
<p>14</p>	 <p>Amides d'acide hydroxycinnamique</p>	<p>Antioxydant [18]</p>	<p>R = LCO<sub>3</sub>, OH</p>
<p>15</p>	 <p>Henzoxazole</p>	<p>Anti Herpès [19]</p>	<p>R = H, CH<sub>3</sub></p>
<p>16</p>	 <p>2-méthyl-4-(4-nitrobenzylidène)-4H-oxazol-5-one</p>	<p>Immunomodulateur [21]</p>	<p>R = NON<sub>2</sub> O R '= CH<sub>3</sub></p>
<p>17</p>	 <p>Méthyl-2-thiénylcétopolyméthylène oxyphényl 4,5-dihydro-2-(alkyl) oxazoles</p>	<p>Picornavirus anti-humain [11]</p>	

## II.2 Synthèse des oxazoles

Les oxazoles constituent un système hétérocyclique utile dans la préparation de nouvelles molécules biologiquement actives, bien que, de manière surprenante, ils aient vu une utilisation limitée dans les médicaments approuvés par la FDA [22].

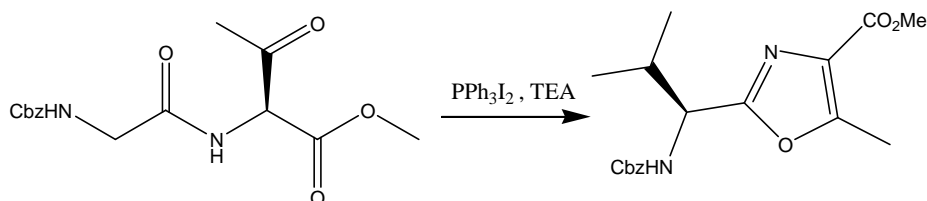
Bien qu'ils présentent des similitudes en termes de propriétés d'accepteur / donneur de liaison hydrogène comme les thiazoles, leur longueur de liaison carbone-oxygène est plus courte que la liaison carbone-soufre dans le thiazole. Cela rend le système cyclique global plus petit et dirige les substituants dans différentes orientations. Ces facteurs permettent aux oxazoles d'offrir des propriétés structurales et électroniques modifiées lors de l'examen de systèmes cycliques alternatifs aux phényl-isostères tels que les thiazoles et les thiophènes [22].

Voie classique vers les oxazoles est la synthèse de **Robinson-Gabriel (schéma II.1)**. Bien que cette transformation ait plus de 100 ans, elle est encore couramment utilisée aujourd'hui et est continuellement améliorée [23]. Fondamentalement, la réaction est la cyclisation de déshydratation de 2-acylamino cétones pour donner soit des oxazoles 2,5-disubstitués, soit des oxazoles 2,4,5-trisubstitués [22].



**Schéma II.1** : Mécanisme de synthèse de l'oxazole de Gabriel.

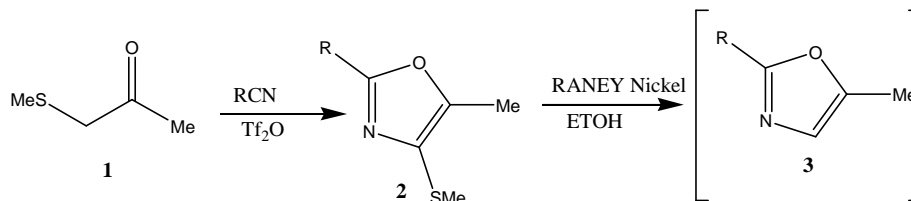
En utilisant des conditions moins dures pour la déshydratation, la tolérance des groupes fonctionnels a été améliorée et la réaction a été utilisée de manière continue (**Schéma II.2**) [22].



**Schéma II.2** : Utilisation de  $PPh_3I_2$  pour affecter la cyclisation et la formation d'oxazole.

### a-Synthèse d'oxazoles sans métal de transition

Cette section traite la synthèse des oxazoles sans métal (**Schéma II.3**)[24].



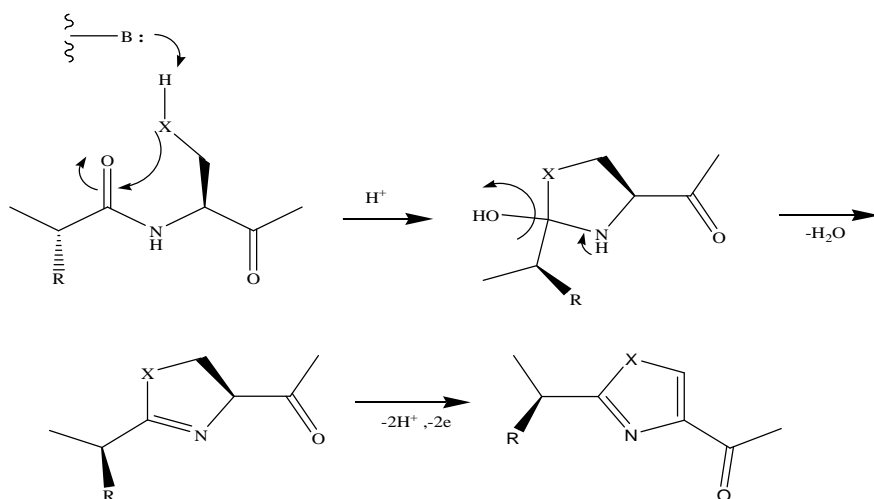
R= Me, Et, Ph, 4-Me-Ph, 4-Cl-Bn, 4-Me-Bn, 4-NO<sub>2</sub>-Bn.

**Schémas II.3** : Synthèse d'oxazole sans métal de transition.

Lee et *coll.* ont montré une stratégie efficace pour la conversion directe de la désoxybenoïne en 2-alkyl-4,5-diphénylozoles et 2-aryl-4,5-diphényloxazole[25]. En utilisant le réactif de Koser, [hydroxy (tosyloxy) iodo] benzène (HTIB) à partir des réactifs tels que les cétones et les nitriles (**Schéma II.3**). Les rendements des 2-alkyl-4,5-diphényloxazoles et 2-aryl-4,5-diphényloxazoles correspondants étaient satisfaisants, et comparables ou supérieurs (dans certains cas) à la littérature rapportaient des résultats où les oxazoles étaient obtenus à partir de cétones [24].

### b-Synthèse d'oxazoles fonctionnalisés par des réactions de Cyclocondensation

La méthode synthétique la plus fréquemment utilisée pour accéder aux oxazoles fonctionnalisés repose sur la construction du noyau oxazole via des réactions de condensation intramoléculaires principalement de systèmes  $\beta$ -cétamide,  $\beta$ -hydroxyamide, ou encore  $\beta$ -cétionitrile. Cette stratégie est dite biomimétique par analogie avec le processus biosynthétique de formation des noyaux oxazoles (**Schéma II.4**)[26].



**Schéma II-4** : Synthèse d'oxazole et de thiazole par condensation.

### c-Construction générale d'oxazoles poly-fonctionnalisés par condensation intramoléculaire de systèmes $\beta$ -cétoamides

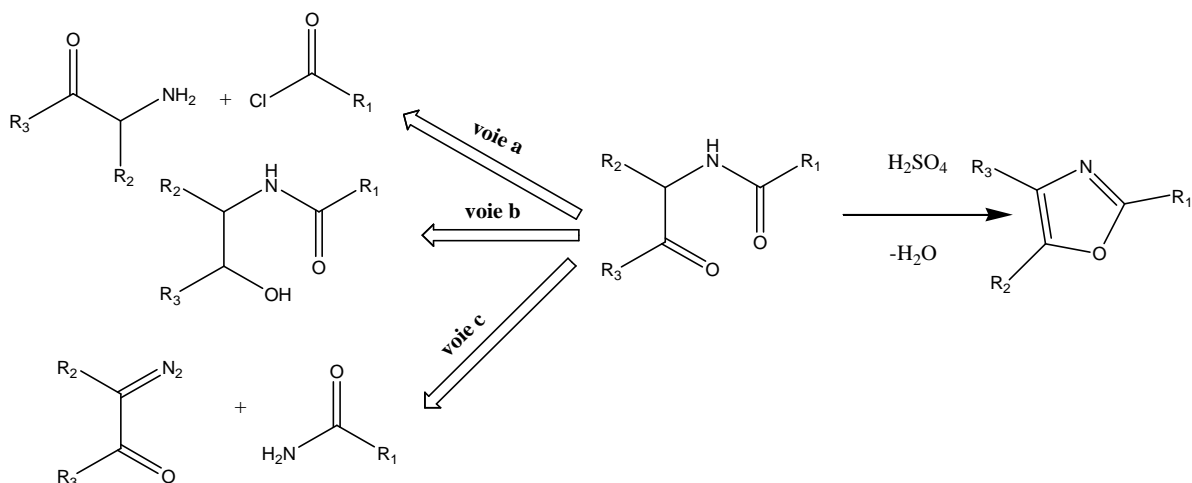
La réaction de Robinson-Gabriel est l'une des plus anciennes méthodes de préparation d'oxazoles 2,5-disubstitués et 2,4,5-trisubstitués. Elle consiste en la déshydratation d'un système  $\beta$ -cétoamide à l'aide d'acide sulfurique concentré [27].

Sur la base de ce principe réactionnel, la diversité fonctionnelle repose d'une part sur la préparation des précurseurs  $\beta$ -cétoamides. Ainsi, plusieurs méthodes ont été proposées. Les deux techniques les plus classiques consistent en la condensation d'une  $\beta$ -cétoamine sur un chlorure d'acide (**Schéma II.5, voie a**) et l'oxydation d'un dipeptide contenant une sérine ou une thréonine (**Schéma II.5, voie b**). Une troisième méthode repose sur l'insertion directe d'un métallocarbène dans la liaison N-H de l'amide (**Schéma II.5, voie c**).

Pour assurer les étapes clés de cyclodéshydratation des systèmes  $\beta$ -cétoamides variés, plusieurs agents tels que trichlorure de phosphoryle [28], le chlorure de thionyle [29], l'acide *p*-toluène sulfonique [30], le pentoxyde de phosphore [31], l'acide polyphosphorique [32] ou encore l'anhydride trifluoroacétique [33] ont été utilisés.

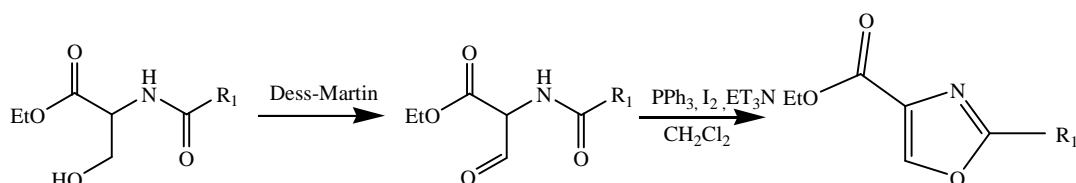
Ces différentes méthodes de synthèse oxazolique ont été largement utilisées en synthèse totale et nous avons choisi de présenter ici quelques exemples qui illustrent la grande variété des agents de déshydratation utilisés [26].

Wipf a proposé l'utilisation spécifique de triphénylphosphine en présence d'iode et de triéthylamine pour la cyclodéshydratation de systèmes  $\alpha$ -carboxy- $\beta$ -cétoamides issus de l'oxydation ménagée de la sérine préalablement couplée à un acide (**Schéma II.5, voie b**)[34].



**Schéma II-5** : Construction d'oxazoles fonctionnalisés.

Cette séquence réactionnelle permet l'accès aux systèmes oxazole-4-carboxylates qui sont présents dans de nombreux produits naturels oxazoliniques (**schéma II.6**). Une des applications les plus intéressantes de cette méthodologie proposée par **Wipf**, consiste à la formation de l'unité structurale principale de bis-oxazole-4-carboxylate de la muscoride A (**schéma II.7**) [35].



**Schéma II.6**: Synthèse d'oxazole-4-carboxylates substitués en position 2

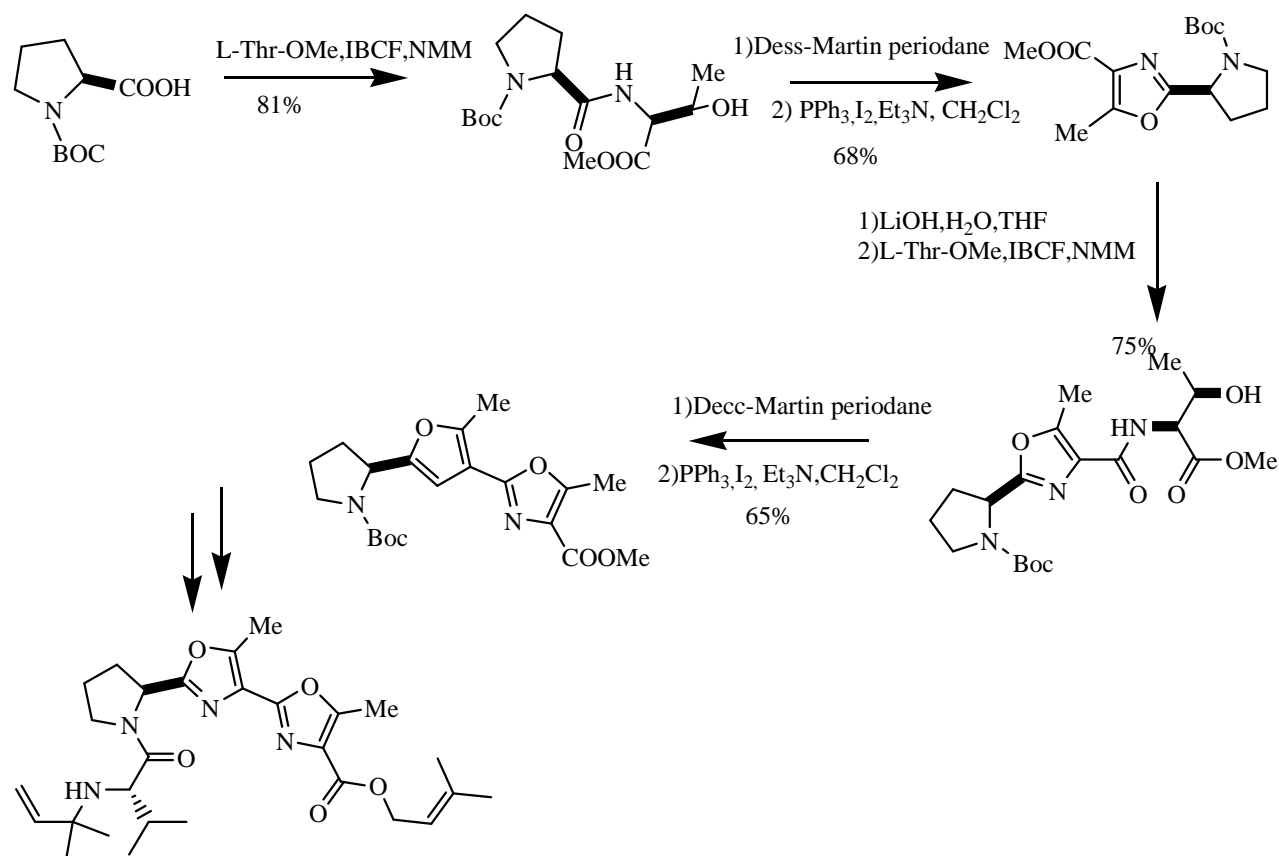
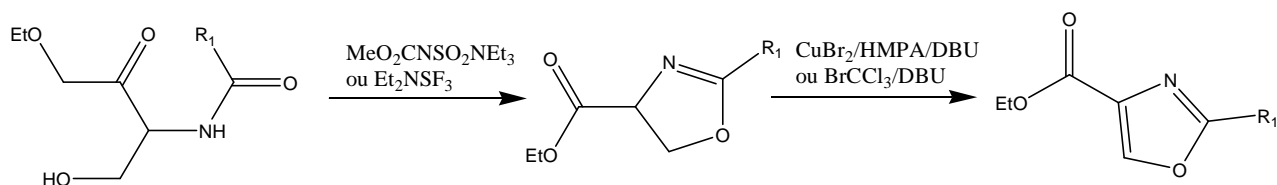


Schéma II.7: Synthèse du muscoride A.

### d-Construction générale d'oxazoles par formation d'une oxazoline suivie d'une étape d'oxydation

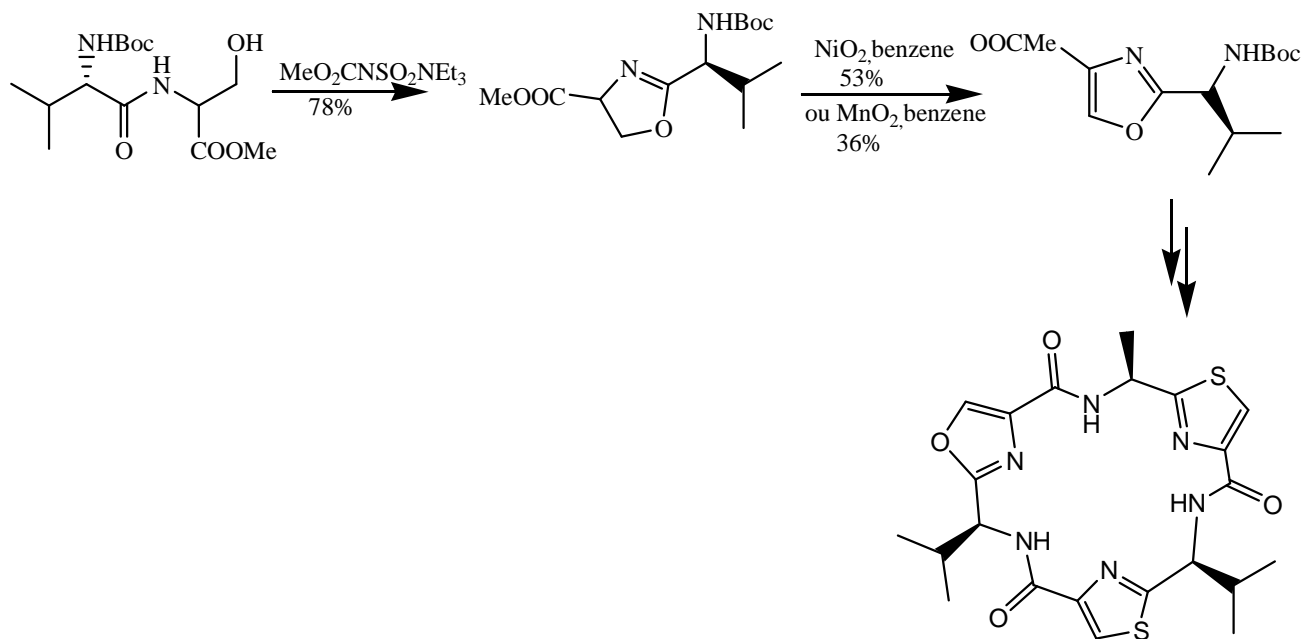
Une séquence classique de préparation du noyau oxazole repose sur la formation préalable d'une oxazoline qui est ensuite oxydée. Les oxazolines ont été essentiellement préparées par une réaction de (DBU) et d'hexaméthylphosphoramide, ou le bromotrichlorométhane en présence de DBU, ont été proposés cyclodéshydratation d'un motif  $\beta$ -hydroxyamide d'un dipeptide. Les deux agents de condensation les plus utilisés sont le *N*-(triéthylammoniosulfonyl) carbamate diméthyle, appelé le réactif de Burgess [36], et le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) [37].

De nombreux systèmes d'oxydation tels que le bromure de cuivre (II) en présence de Diazabicycloundécène pour l'étape clé d'oxydation du noyau oxazoline (Schéma II.8) [38].



**Schéma II.8:** Synthèse d'éthyl-2-alkyloxazole-4-carboxylate.

Cette séquence analogue à la voie biomimétique, est particulièrement adaptée à la préparation d'oxazoles dipeptides. Ces derniers ont été ainsi obtenus par une réaction decyclodéshydratation d'un dipeptide issu du couplage de la sérine avec un second acide aminé judicieusement choisi. La synthèse de Meyers du bistratamide C, constitué de trois unités dipeptides azoliniques, constitue une remarquable application de cette stratégie (**Schéma II.9**)[39].



**Schéma II.9:** Synthèse du bistratamide C.

## II.4-Réactivité des oxazoles

➤ **Substitution électrophile:** L'action préférée en 1, 3- azoles a lieu en position 5. Une attaque électrophile se produit facilement lorsque le cycle est activé par un substituant donneur d'électrons (Schéma II.10) [4].

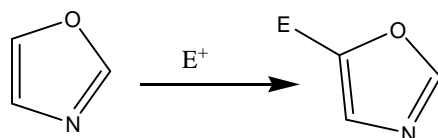


Schéma II.10: Substitution électrophile sur oxazole.

➤ **Protonation de l'oxazole :** La protonation de l'oxazole a lieu en position 3, contenant un hétéroatome d'azote (Schéma II.11) [4].

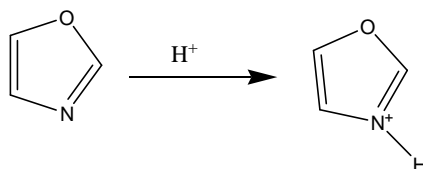


Schéma II.11: Déprotonation de l'oxazole.

➤ **N-alkylation de l'oxazole:** L'alkylation de l'oxazole se produit en position 3, montrant une forte affinité pour l'alkylation (Schéma II.12) [40].

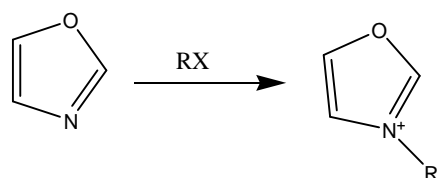


Schéma II.12 : Alkylation de l'oxazole.

➤ **N- Acylation de l'oxazole (Schéma II.13) :**

Attaque du groupe acyle en position 3, la position 3 présente une forte réactivité vis-à-vis de l'acylation des oxazoles [4].

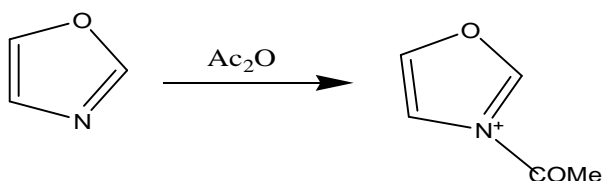


Schéma II.13: Acylation de l'oxazole.

➤ **Substitution nucléophile de l'oxazole:** les réactions de substitution nucléophile sur le cycle oxazole sont rares. (Schéma II.14) La facilité de déplacement des halogènes sur le cycle oxazole est C-2 >> C-4 > C-5 [4].

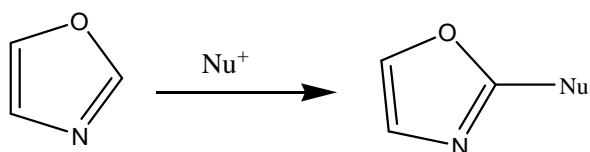


Schéma II.14: Substitution nucléophile de l'oxazole.

➤ **Cycloaddition: (Schéma II.15)[42].**

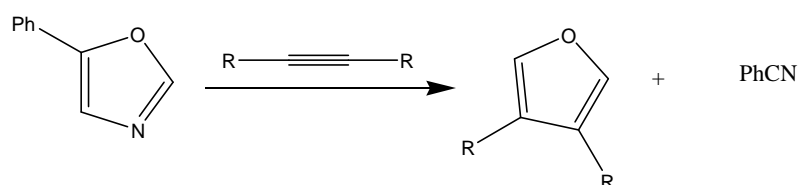


Schéma II.15 : Cycloaddition sur oxazole.

➤ **Acides de Lewis : (Schéma II.17)[40].**

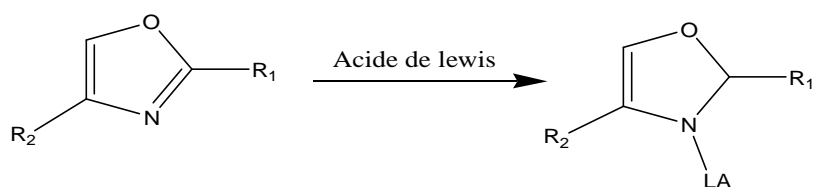


Schéma II.17: Réaction d'oxazole par l'acide de Lewis.

➤ **Alcholyse :(Schéma II.18) [43].**

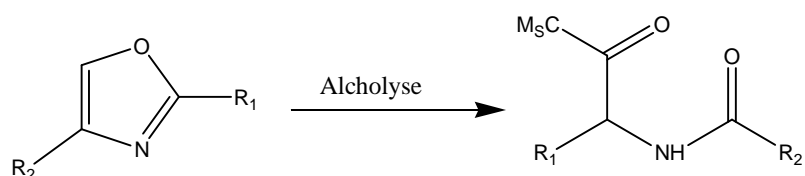


Schéma II.18: Alcholyse de l'oxazole

## II.5 Références bibliographiques

- [1] Paula M, Elisabete C, Luís S. Monteiro, Goreti P, Helena V. 2010. *Tetrahedron*. 66, 8672.
- [2] Palmer D. C. Wiley J and Sons, *Revue sur Oxazoles*. 2003, 392.
- [3] Wiley et fils 1986, 18.
- [4] Sweta J, Ajay S. B, Divya. J. *Pharma Innovation* 2017, 6, 109.
- [5] Rawat B. S, Shukla S. K. *Sc. pharma*. 2016, 5, 1473.
- [6] Shukla M. B, Mahyavanshi J. B, Parmar K. A. *Chem. indien* 2016, 55B, 374. [7] Arisoy M, Arpaci O. T, Onurdag F. K, Ozgen S. J. *Chem indien* 2016, 55B, 240.
- [8] Singh R. K, Bhatt A, Kant R, Chauhan P. K. *Chem and Biology Interface Ed 6<sup>th</sup>*. 2016, 4, 269.
- [9] Lincoff A. M, Jain M. D, Tardif C, Schwartz G. G, Nicholls S. J, Ryden L et coll. *Effet de l'aleglitazar sur les résultats CV après un syndrome coronarien aigu chez les patients atteints de diabète sucré de type 2*. Ed 15<sup>th</sup>. 2014, 151522.
- [10] Premakumari C, Muralikrishna A, Padmaja A, Padmavathi V, Park S. J, Reddy G. D. *Chem. arabe*. 2014, 7, 395
- [11] Kumar J, Chawla G, Akhtar M, Sahu K, Rathore V, Sahu S *Design. Chem arabe* 2013, 1.
- [12] Moura K. C. G, Carneiro P. F, Pinto M. C, Silva J. A, Malta V. R. S, Dias G et coll. *Chimie bioorg. Med* 2012, 20, 6488.
- [13] Ritson D. J, Moses J. E. *Évaluation. Tétraèdre*. 2012, 68, 203.
- [14] Niramathi V, Suresh A. J, Latha T. *Sc. pharmaceutiques Ed 4<sup>th</sup>* 2011, 3, 153.
- [15] Selvam T. P. *Synthèse, caractérisation et activité biologique de nouvelles 3-benzyl-2-(4'-substituéphényl)-4(5H)-(4-nitrophénylamino)-1, 3-oxazolidines*. 2011, 10, 350. [16] Ghosh A. Université Rajiv Gandhi des sciences de la santé, 2010.
- [17] Aty A. *mondial des Sc agricoles Ed 5<sup>th</sup>*. 2009; 1; 113.
- [18] Stankova I, Spasova M. *synthèse et activité antioxydante*. 2009, 64, 178.
- [19] Hernández D, Riego E, Albericio F, Álvarez M. *européen*. 2008, 3389. [21] Mesaik M. A. *Chembioorg. Med Ed 12<sup>th</sup>*. 2004, 9, 2057. [22] Gerhard B, Christian L, Ewers J, Rainer W. 2014. Elsevier Ltd. 6, 762.
- [23] Sanz-Cervera J. F, Blasco R. I, Piera J et coll. *Org. Chem*. 2009, 74, 8996.
- [24] Aliya I, Imtiaz K, Naeem A, Umar F, Ajmal K. *Royal Society of Chemistry* 2016.
- [25] FW Hartner Jr, *Chimie hétérocyclique complète II*. Elsevier, Oxford. 1996, 3, 261.
- [26] Verrier C. *Etude des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe palladocatalysées. de la liaison C-H en série oxazole-4-carboxylate. Application à la synthèse*

de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazolines spécialité, école doctorale normande de chimie 2010.

[27] Robinson R. *Chem. Soc.* 1909, 95, 2167, Gabriel, S. *Chem. Ber.* 1910, 43, 134, Gabriel S. *Chem. Ber.* 1910, 43, 1283

[28] Brossi, A, Wenis E. *J. Heterocycl. Chem.* 1965, 2, 310.

[29] (a) Litak P. T, Kauffman J. M. *Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 457; (b) Reck, S, Friedrichsen W. J. *Org. Chem.* 1998, 63, 7680.

[30] (a) Parsons R. L, Heathcock C. H. *Synlett* 1996, 1168; (b) Nakahara Y, Fujita, A, Beppu, K, Ogawa, T. *Tetrahedron* 1986, 42, 6465.

[31] Jacobi P. A, Kaczmarek C. S. R, Udodong U. E. *Tetrahedron* 1987, 43, 5475.

[32] Brunner H, Olschewski G, Nuber B. *Synthesis* 1999, 429.

[33] Lipshutz B. H, Huff B. E, McCarthy, K. E, Mukkarram S. M. J, Siahann, T. J, Vaccaro W. D, Webb, H, Falick A. M, Miller T. A. J. *Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7032.

[34] Wipf P, Miller C. P. *Org. Chem.* 1993, 58, 3604.

[35] Wipf P, Venkatraman S. *Org. Chem.* 1996, 61, 6517.

[36] (a) Burgess E. M, Penton H. R, Taylor, E. A. J. *Org. Chem.* 1973, 38, 26 ; (b) Wipf P, Miller, C. P. J. *Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10975.

[37] Phillips A. J, Uto Y, Wipf P, Reno M. J, Williams D. R. *Org. Lett.* 2000, 2, 1165.

[38] (a) Barrish J. C, Singh J, Spergel S. H, Han W. C, Kissick T. P, Kronenthal D. R, Mueller R. H. *Org. Chem.* 1993, 58, 4494 ; (b) Williams D. R, Lowder P. D, Gu Y. G, Brooks D. A. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 331.

[39] Aguilar, E, Meyers A. I. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2477.

[40] Eicher T, Hauptmann S. *La chimie des hétérocycles*. John Wiley and Sons Ed 2<sup>ed</sup>, 2003, 550.

[41] Hu Y, Xin X, Wan B. *Lettres de tétraèdre*. 2015, 56, 52.

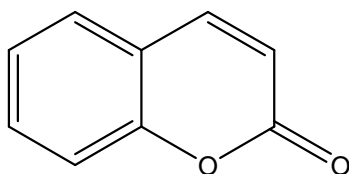
[42] Rynearson KD, Dutta S, Tran K, Dibrov SM, Hermann T. *chem org*, 2013, 7342.

[43] Kharb R, Sharma J, Sharma AK. *Biologie et chimie*, Ed 2<sup>nd</sup>. 2013, 2, 390.

### III.1. Introduction

La coumarine est une substance naturelle organique aromatique isolée de la fève tonka par Vogel en 1820 connue dans la nomenclature internationale comme 2*H*-1-benzopyrane-2-one (**Figure III.1**). Elle fut synthétisée en 1868 par W.H. Perkin à partir de l'aldéhyde salicylique et d'un anhydride d'acide, à haute température en présence d'une base faible (CH<sub>3</sub>COONa) [1].

Les coumarines existent sous plusieurs structures différentes. Elles constituent une classe importante d'agents pharmacologiques possédant une gamme de différentes activités physiologiques, elles font objet de la recherche intense dont la possibilité que cette classe de molécules pourrait être une source de médicaments pour le traitement de plusieurs maladies [1].



**Figure III.1** : Structure générale de la coumarine

### III.2. Activités biologiques et intérêts des coumarines

Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrone [2-5] : anti-agrégant plaquettaire, antiinflammatoire, anticoagulant, anti tumorale, diurétiques, antimicrobien, antivirale et analgésique [6-12]. Elles sont indiquées dans le cas de lymphœdème du membre supérieure après traitement radiochirurgical du cancer du sein. O'Neal et son équipe ont montré l'efficacité des coumarines pour bloquer le cancer induit chimiquement par les radiations ultraviolettes [13]. Ces molécules sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxyde et peroxydes [14,15]. Les coumarines se révèlent être des composés thérapeutiques promoteurs dans l'amélioration du système immunitaire (action immunostimulante) : l'administration de la coumarine et de l'umbelliferone par des malades atteints de cancers à raison de 100 mg par jour a provoqué une augmentation des lymphocytes T Helper dans la circulation sanguine [12-15].

Le dicoumarol, a été découvert dans des moisissures, foin humide, mélilot, c'est un produit naturel anticoagulant [16]. Osthol, qui a récemment pris attention en raison de son large spectre d'activités pharmacologique [17], a été trouvé dans *cnidiummonnieri*, tandis que le Scoparone possède des propriétés pharmacologique potentielles, y compris immunosuppression et vasorelaxation [18], a été trouvé dans *artemisiascoparia*. La novobiocine est un exemple de médicament dérivés de la coumarine largement utilisés, signalée comme inhibiteur puissant de croissance d'une grande variété de bactéries tels que *Escherichia coli*, et plusieurs autres espèces bactériennes [19](Figure III.2).

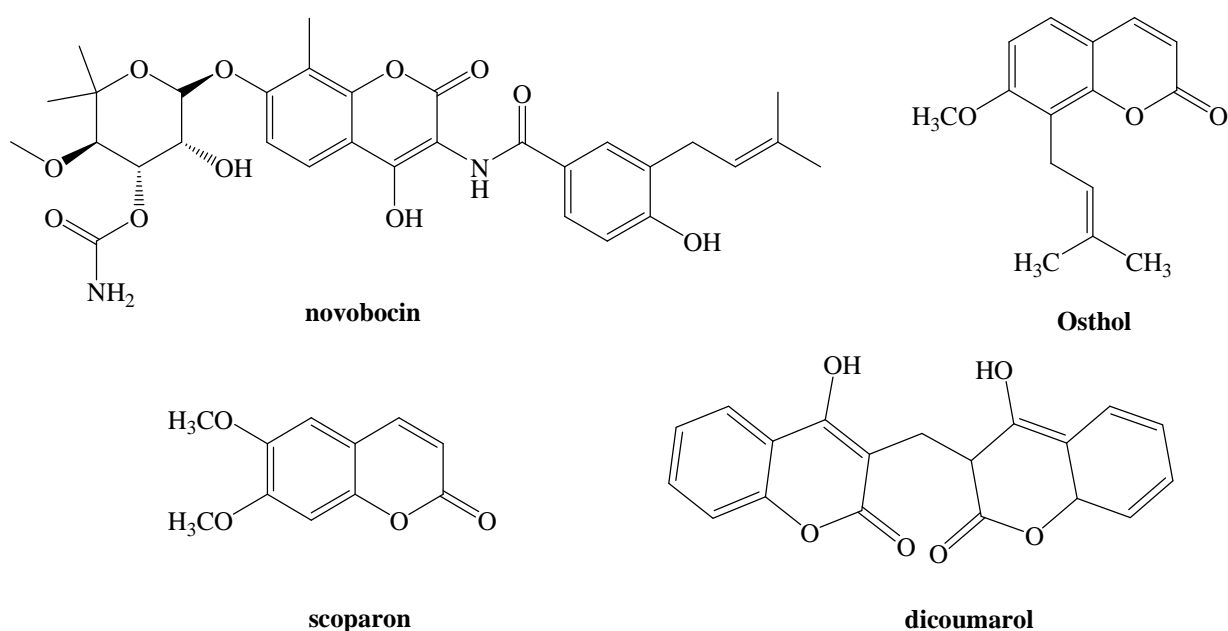


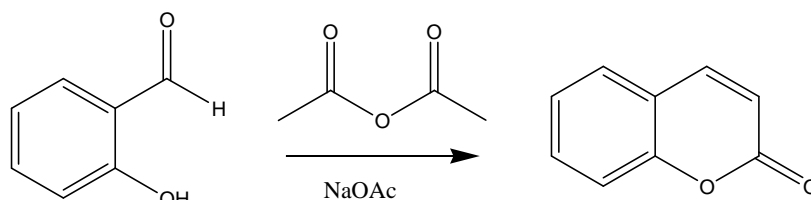
Figure III.2 : Quelques dérivés de coumarine à activité biologique.

### III.3. Synthèse des dérivés coumariniques

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés coumariniques ont été décrites dans la littérature. Parmi ces méthodes, on cite :

### III.3.1-Réaction de Perkin

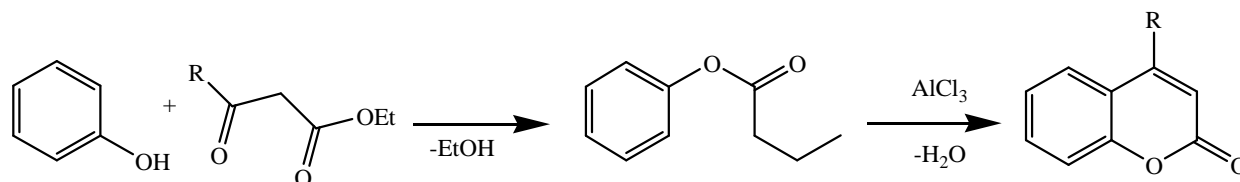
La réaction de Perkin (**Schéma III.1**) correspond à une condensation aldolique de l'anhydride acétique avec le salicylaldéhyde (ortho-hydroxy-benzaldéhyde) en présence d'un sel alcalin de l'acide acétique [20].



**Schéma III.1** : Réaction de Perkin

### III.3.2. Réaction Pechmann

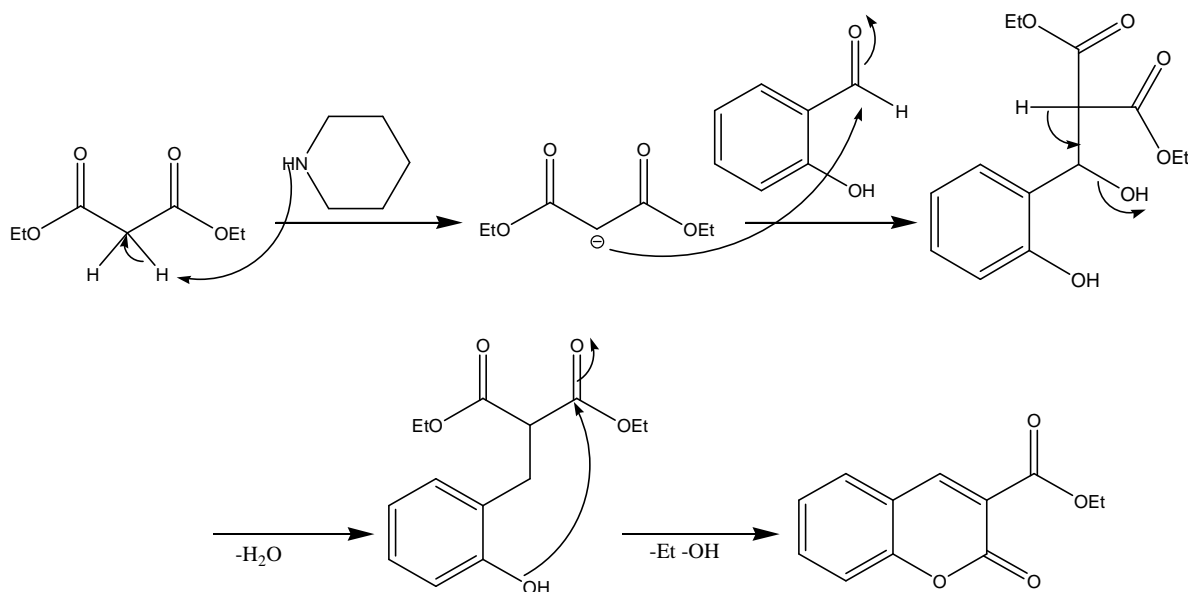
Un procédé très utile pour la synthèse des coumarines est la réaction Pechmann. En général, les coumarines sont obtenues par condensation de phénols avec des  $\beta$ - cétoesters, en présence de catalyseurs acides [21] (**Schéma III.2**). Cette voie de synthèse a été souvent utilisée pour l'obtention de coumarines naturelles et autres benzopyrones avec intérêt biologique ou industriel [22,23]



**Schéma III.2** : Réaction de Pechmann

### III.3.3. Réaction de Knoevenagel

La réaction (ou condensation) de KNOEVENAGEL est une réaction apparentée à la condensation aldolique, faisant intervenir un aldéhyde et un composé à méthylène actif, tel que l'acide malonique ou un ester de l'acide malonique, avec une base faible comme catalyseur [24]. Cette réaction conduit à la formation des produits, insaturés par déshydratation intramoléculaire. Avec l'acide malonique comme le méthylène actif, le bilan de la réaction se présente dans le (**schéma III.3**). Afin d'illustrer le mécanisme réactionnel de la condensation de KNOEVENAGEL, nous avons choisi la réaction entre le salicylaldéhyde et le malonate de diéthyle en présence de pipéridine. Cet exemple nous permet en même temps de faire la transition vers l'obtention des coumarines.



**Schéma III.3** : Mécanisme réactionnel de la condensation de Knoevenagel

### III.4. Synthèse de coumarine-pyrazole

#### III.4.1 Réaction de pechmann

La réaction de Pechmann a été largement utilisée pour la synthèse de nouveaux pyrazoles portant le noyau de la coumarine en raison de sa simplicité de préparation et peu coûteux. Nous rapportons ici la synthèse de séries de nouveaux hétérocycliques échafaudages formyl-pyrazoles portant le noyau de coumarine.

Le 4-méthyl-7-hydroxy coumarine a été converti en un ester avec de l'anhydride acétique par une procédure standard, puis l'ester a été soumis à un réarrangement de Fries à 140-160 °C pour obtenir 8-acétyl-4-méthyl-7-hydroxy coumarine. La condensation du composé avec des phénylhydrazines substituées dans de l'alcool éthylique et une quantité catalytique d'acide acétique dans des conditions de reflux, produit les hydrazones correspondantes. Les hydrazones ont été ajoutés au réactif de Vilsmeier-Haack pour obtenir la molécule cible 1-aryl-3-(7-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-2H-chromen-8-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde en bon rendement. La réaction est illustrée dans le (Schéma III.4) [25].

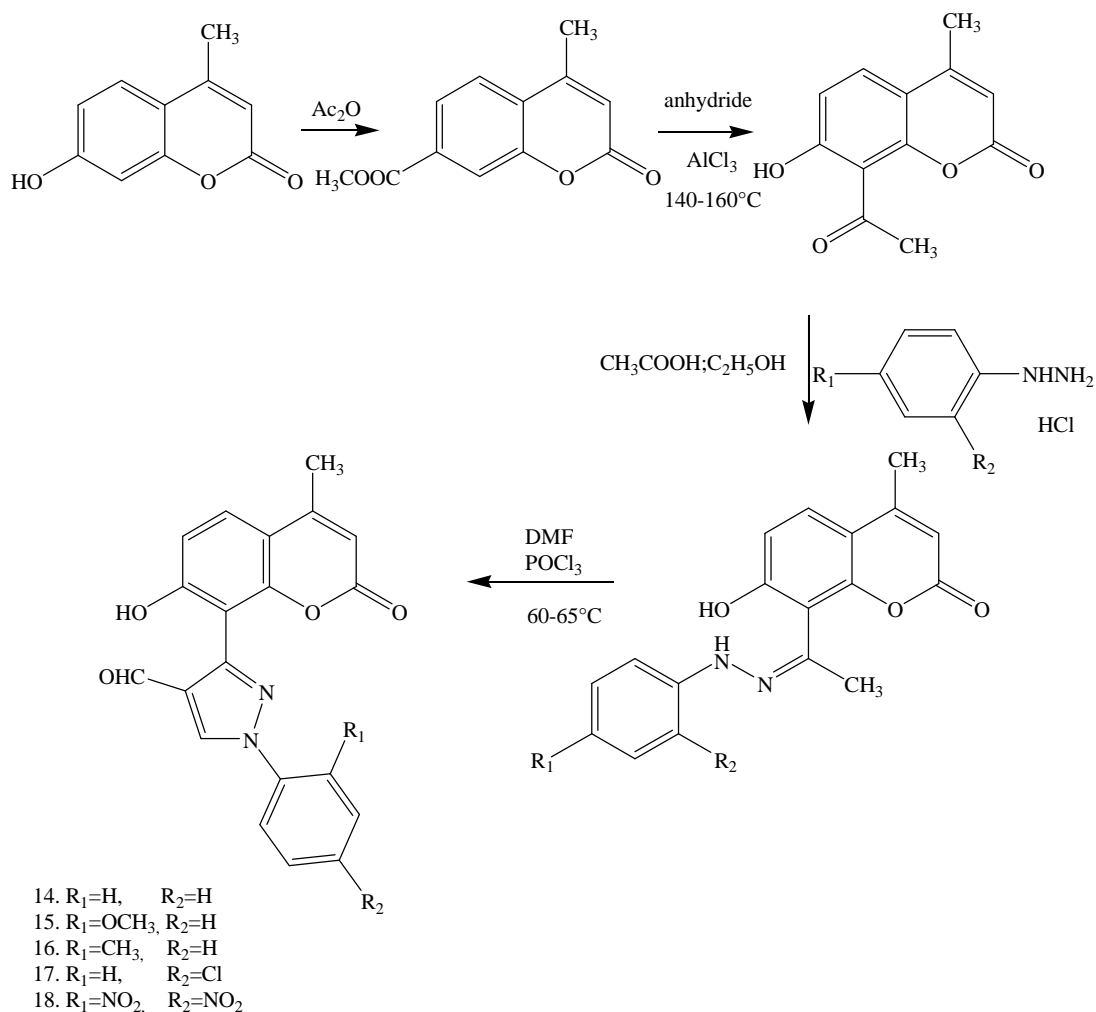
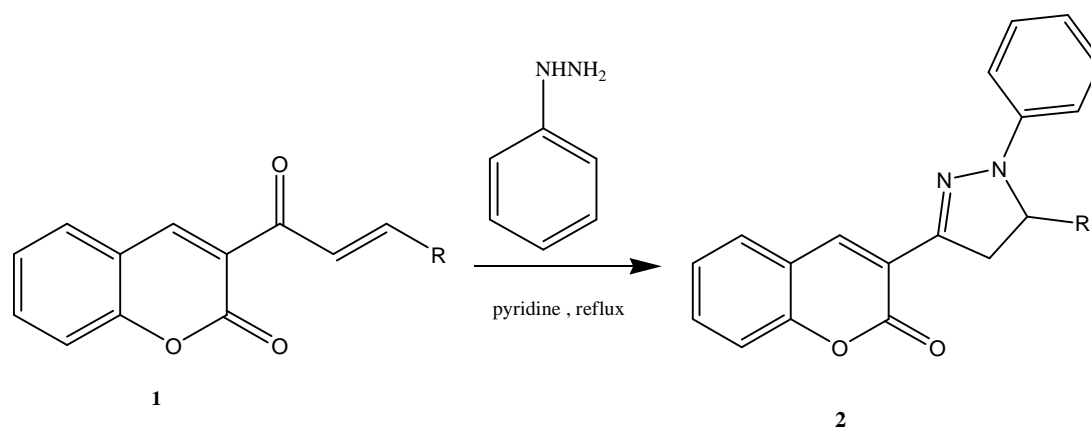


Schéma III.4 : Synthèse de nouveaux dérivés de la coumarine.

### III.4.1. Synthèse de 5- aryl-3- (3-coumarinyl) -1-phényl-2-pyrazolines

Maddi et *coll.* ont appliqué une méthode similaire pour générer une série de 5- (substitué) aryl-3- (3-coumarinyl) -1-phényl-2-pyrazolines (**2**) avec de bons rendements, en faisant réagir les divers hybrides de coumarine-chalcone substitués (**1**) avec de la phénylhydrazine en présence de lapyridine à chaude (Schéma III.5) [26].



**Schéma III.5 :** Synthèse des 5-aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phényl-2-pyrazolines substituées.

### III.4.2. Synthèse de dérivés de 6-pyrazolinylcoumarine

Les dérivés de la coumarine 5-acétoxy-7-méthyl (**4**) ont été préparés à partir des dérivés de l'5-hydroxy-7-méthyl coumarine (**3**) en présence d'une quantité catalytique de la pyridine dans l'anhydride acétique à reflux. La condensation de Claisen-Schmidt décomposé (**5**) avec une série d'aldéhydes aromatiques (**6**) en présence de pyrrolidine conduit à des intermédiaires d'2-aryl-5-méthyl-2,3-dihydropyrano-[2,3-f] chromène-4,8-dione (**7**). Enfin les 6-[5-aryl-4,5-dihydropyrazol-3-yl]-5-hydroxy-7-méthyl coumarines (**8**) ont été obtenues à partir de la condensation de l'hydrazine avec 2-aryl-5-méthyl-2,3-dihydropyrano-[2,3-f]chromène-4,8-dione à reflux (schéma III.6) [27].

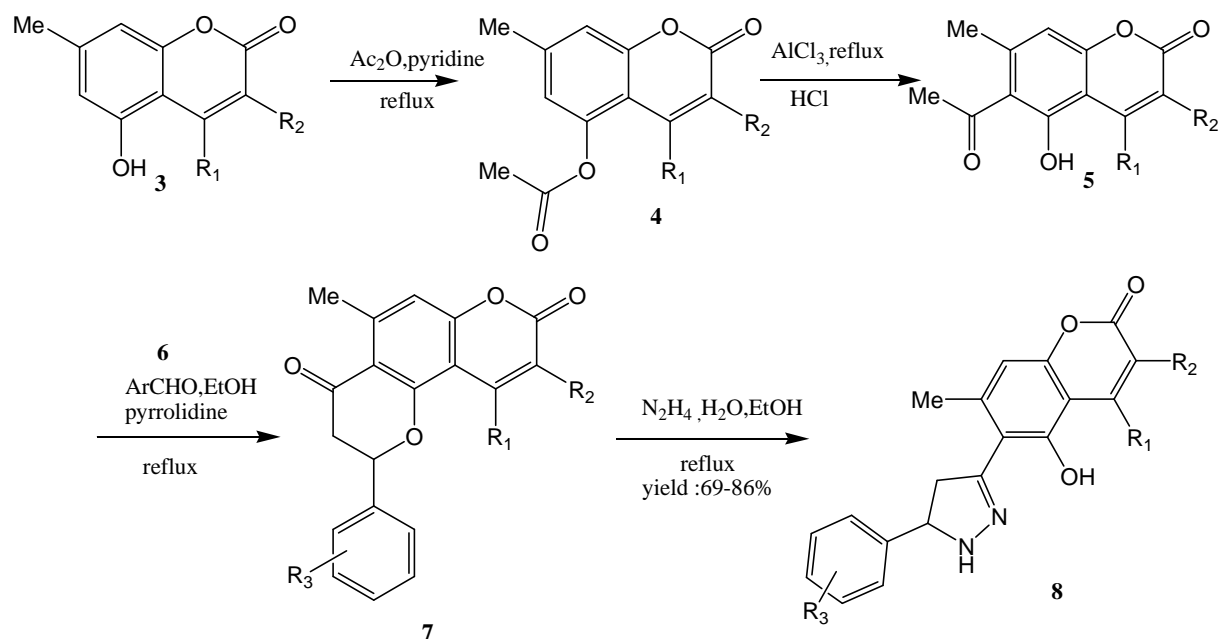


Schéma III.6: Synthèse de dérivés de 6-pyrazolinylcoumarine

### III.4.3. Synthèse de quelques pyrano[2,3-c]pyrazol à substitutions coumarine

Les coumarine-pyrazoles (**13**) ont été synthétisés par réaction de 4-formylcoumarine (**9**) substitué, de l'acétoacétate d'éthyle (**11**), de l'hydrate d'hydrazine (**12**) et du malanonitrile ou de l'éthylcyanoacétate (**10**) en présence d'une base (Schéma III.7)[28].

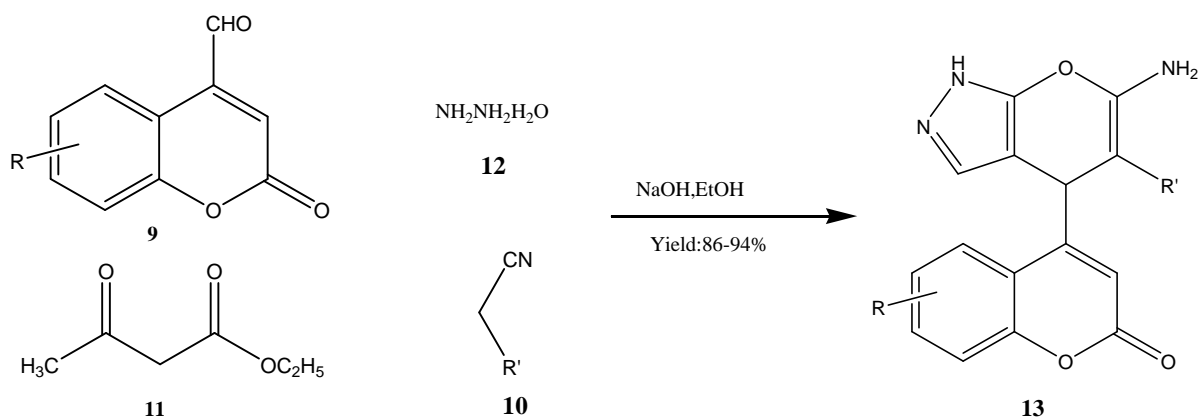


Schéma III.7 : Synthèse de pyrano [2,3-c] pyrazol à substitutions coumarine.

### III.4.4. Synthèse de nouvelles arylpyrazoline-coumarines

Chen et *Coll.* ont rapporté une synthèse efficace pour la préparation de dérivés de pyrazoline-coumarine (**17**), par réaction de 3-(1-(2-bromoacétyl)-5-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*H*-chromène-2-one (**16**) et flavone ou amine à 45-50°C. Le composé (**16**) a été obtenu à la suite de la condensation de la 3-cinnamoyl-2*H*-chromèn-2-one (**14**) avec de l'hydrazine à reflux d'éthanol, suivie d'une cyclisation intramoléculaire avec de l'acide 2-bromoacétique (**15**) (schéma III.8) [29].

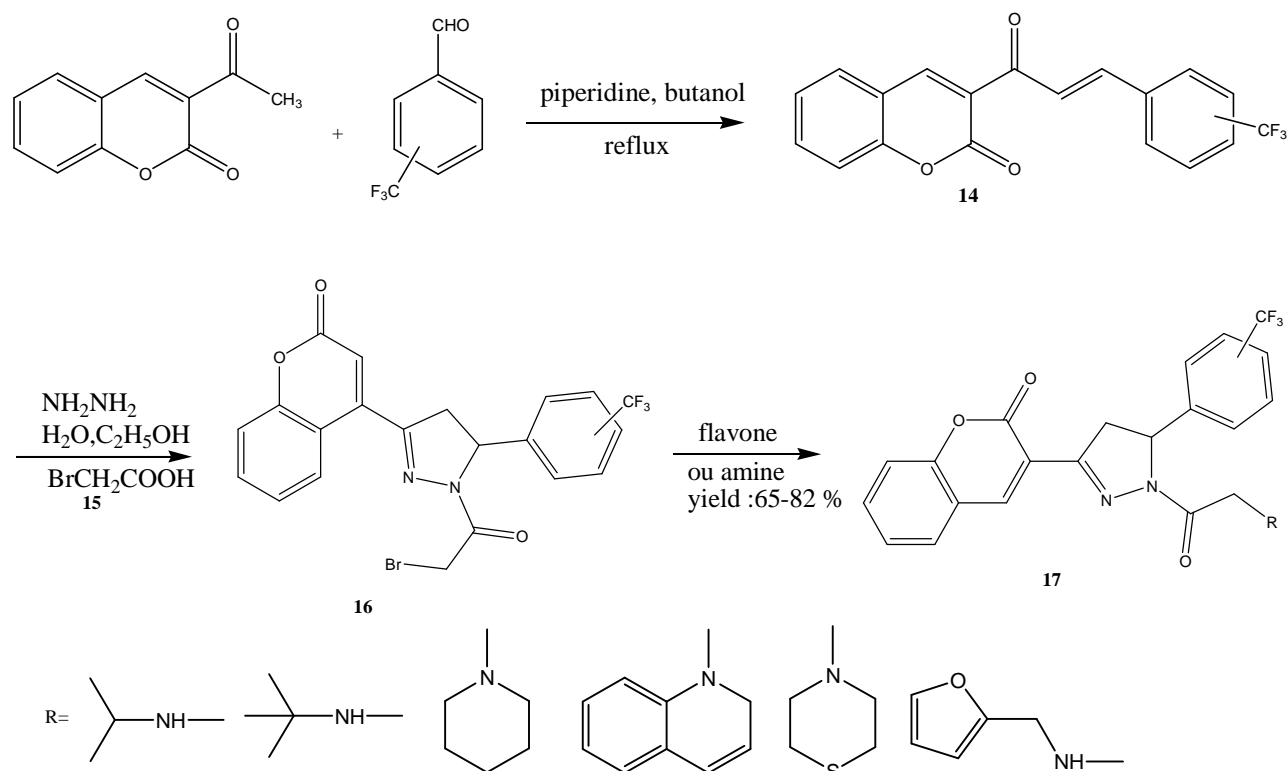


Schéma III.8: Synthèse de sarylpyrazoline-coumarines

### III.4.5. Formation de la coumarine liée à la pyrazole-aniline

La formation de la coumarine liée à la pyrazole-aniline est illustré dans le (schéma III.9), dans laquelle initialement l'aniline (**18**) et le pyrazole aldéhyde (**19**) subissent une condensation entraînant la formation d'imine (**20**), par l'attaque nucléophile de la coumarine sur l'imine a donné l'intermédiaire (**21**), qui a subi un réarrangement pour donner le produit requis (**22**) [30].

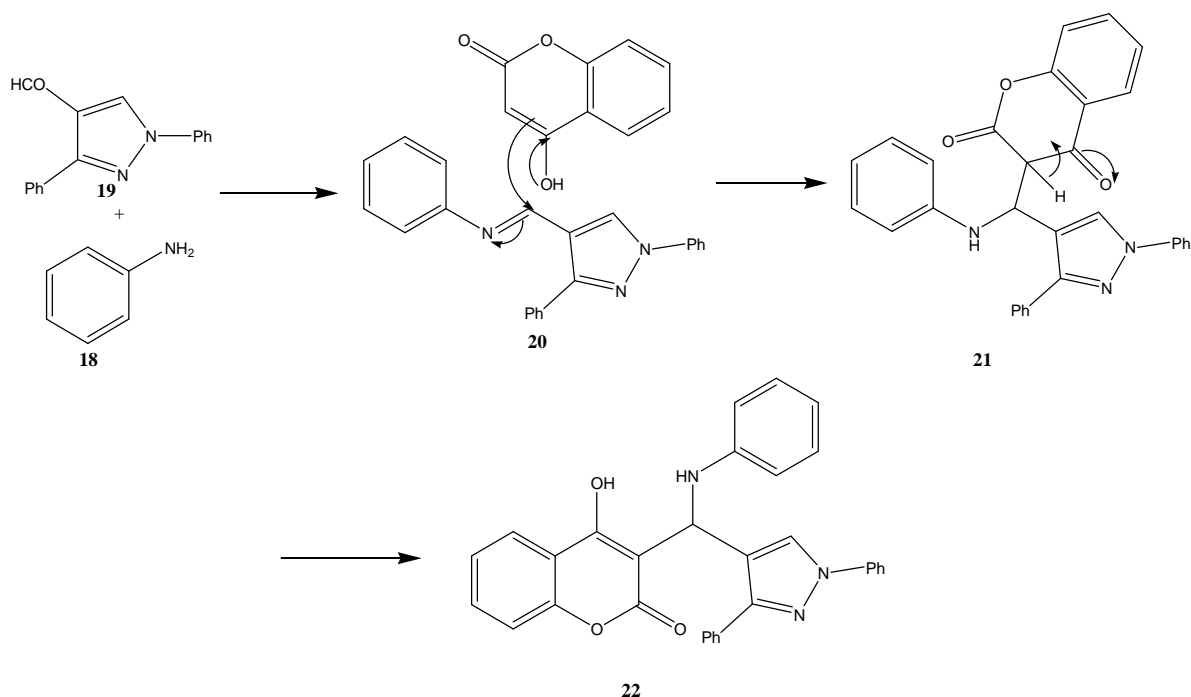


Schéma III.9 : Mécanisme de réaction plausible

### III.4.6. Synthèse d'aldéhyde dérivé de pyrazole à substitution coumarine

La réaction de l'acide 4-hydrazinobenzoïque (**23**) avec de l'3-acétylcoumarine à substitution hydroxy ou fluoro a formé les hydrazones correspondantes, qui ont été soumises à une nouvelle réaction avec  $\text{POCl}_3$  / DMF pour obtenir le formyl-substitué dérivés du pyrazole avec d'excellents rendements globaux (Schéma III.10).

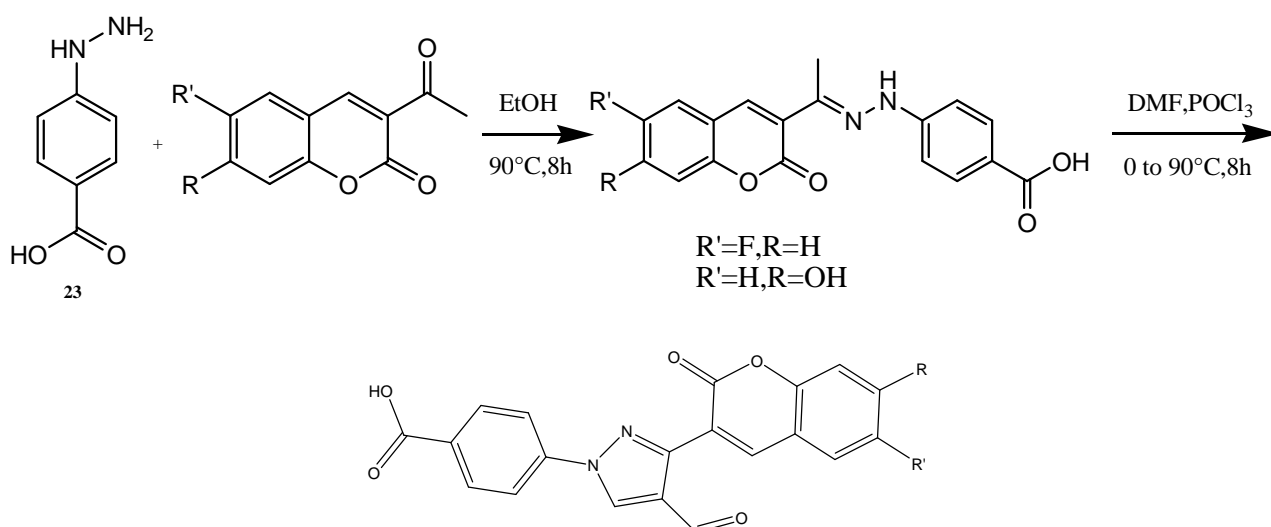
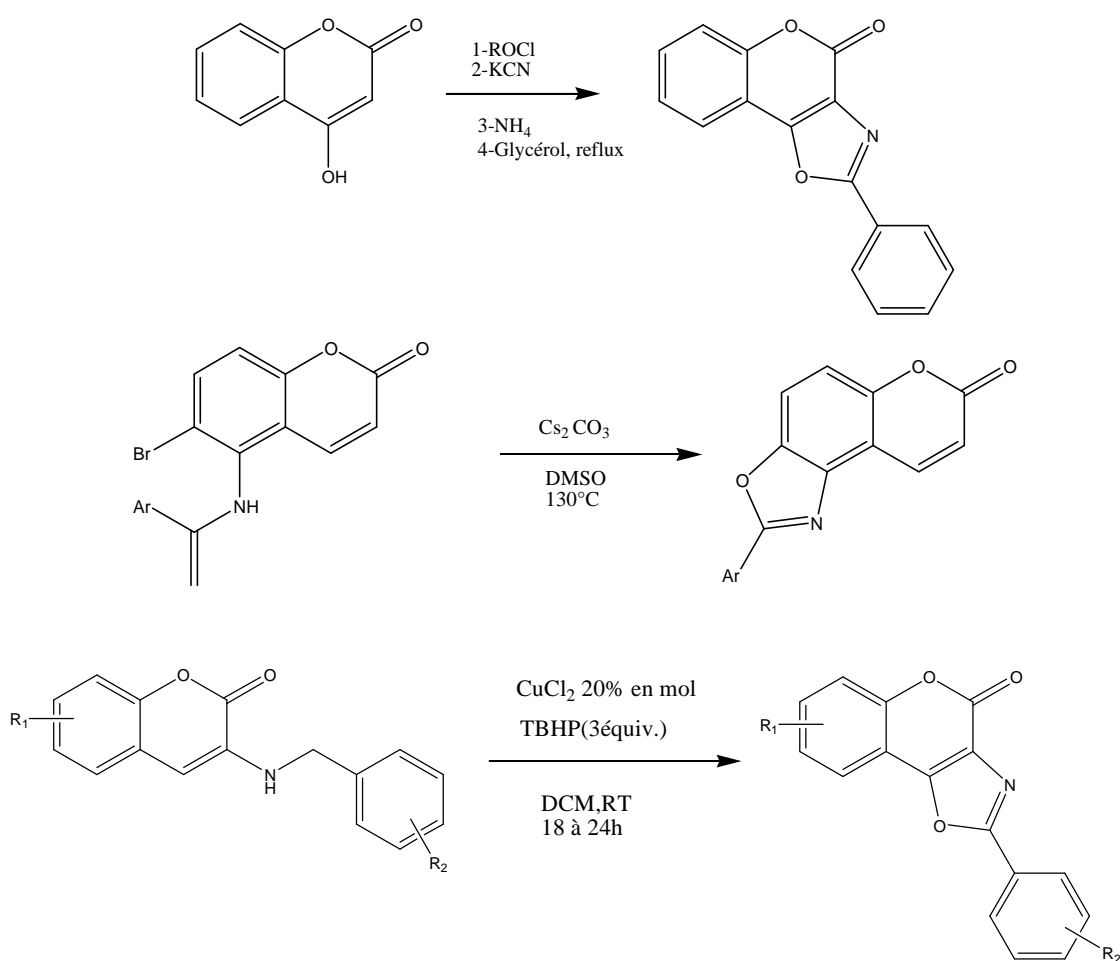


Schéma III.10 : Synthèse d'aldéhyde dérivé de pyrazole à substitution coumarine

### III.5. Synthèse de coumarine-oxazole

#### III.5.1. Synthèse d'oxazole contenant des dérivés de coumarine

De nombreux procédés ont été rapportés pour la synthèse de divers dérivés d'oxazole dans la littérature [31]. Mais, très peu de méthodologies sont disponibles pour la synthèse d'oxazoles fondus contenant des dérivés de la coumarine à l'exception de certaines méthodes classiques (**Schéma III.11**)[32].

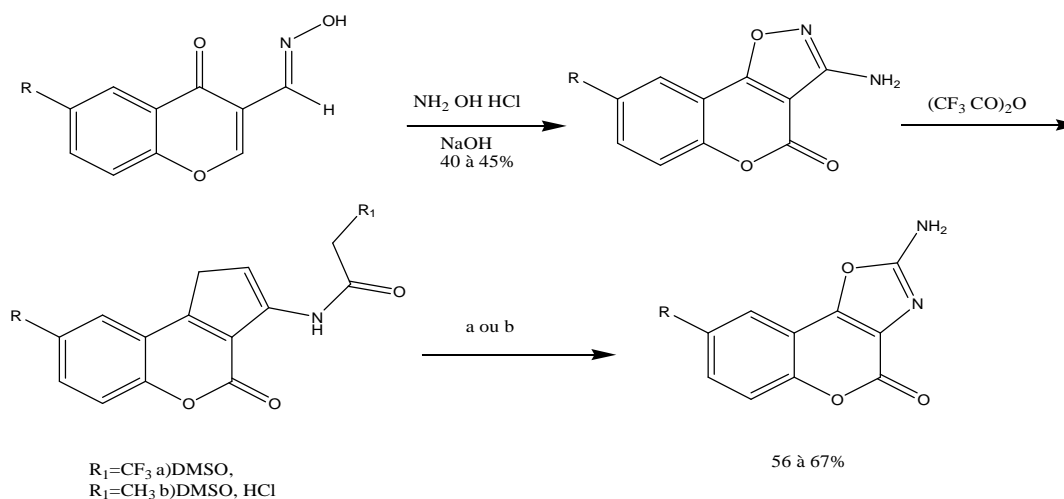


**Schéma III.11** :Méthodes de synthèse de divers oxazoles fondus à la coumarine

#### III.5.2 Oxydation de la coumarine en milieu alcalin

L'oxydation de la 3-formylchromone en milieu alcalin produit 3-aminoisoxazo[4,5-c]coumarine avec rendement élevé, qui réagissent facilement avec un excès de

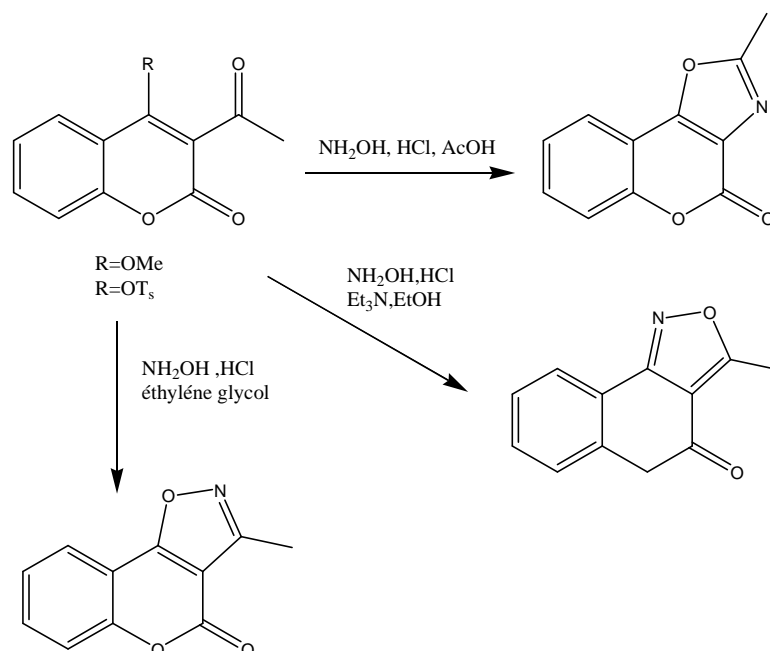
trifluoroacétique anhydride donnant des dérivés trifluoroacétylé, et réarrangé en composés isomères 2-amino-oxazolo [4,5-c] coumarines dans du DMSO à 90 ° C (schéma III.12) [33].



**Schéma III.12:** Réarrangement de l'3-aminoisoxazolo [4,5- c] coumarines.

### III.5.3. Réaction du bis hydroxylamine

Latypovet *coll.* ont synthétisé le chromène[3,4-d]isoxazole, le chromène[4,3- c]isoxazole, et le chromène[3,4- d] [ 1,3] oxazole . La réaction consiste à la condensation de hydroxylamine et la coumarine (schéma III.13)[34].



**Schéma III.13 :** Synthèse des dérivés de la coumarine-isoxazole

Hong *coll.* Ont synthétisés le 3-benzoxazol-coumarine à partir de 3-bromocoumarines via un catalyseur au palladium. Réaction de fonctionnalisation C – H (schéma III.14) [35].

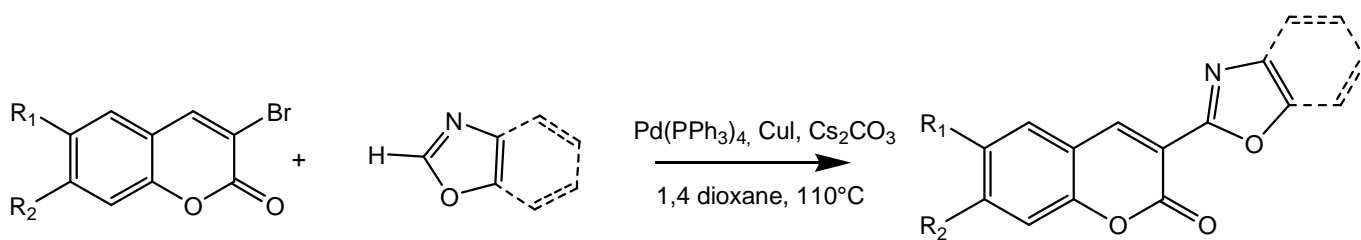


Schéma III.14 : Synthèse de 3-benzoxazol-coumarine

### III.5.Références bibliographiques

- [1] Wu L, Wang X, Xu W, Farzaneh F, Xu R. *Med. Chem.* 2009,16,4260.
- [2] Barnard D.L, Xu Z.Q, Stowell V.D, Yuan H, Smee D.F, Samy R, Sidwell R.W, Nielsen M.K, Sun L, Cao H, Li A, Quint C, Deignan J, Crabb J, Flavin, M.T. *Antiviral Chem.&Chemotherapy* . 2002, 13, 59.
- [3] Kostova I. *Curr.Med. Chem-AntiCancer Agents.* 2005, 5,46,
- [4] Sarker S.D, Nahar L, Rahman M.N, Siakalima M, Kumarasamy Y. *Ars Pharm.* 2005, 46, 41.
- [5] Kostova I, Raleva S, Genova P, Argirova R. *BioinorgChem Appl.*2006,68274, 9.
- [6] Ochocka R.J, Rajzer D, Kowalski., Lamparczyk H. *Chromatography A* .1995, 709, 202.
- [7] Taguchi G, Fujikawa S, Yazawa T, Kodaira R, Hayashida N., Shimosaka M, Okazaki M. *Plant Science.*2000, 151,161.
- [8] Ojala T, Rames S, Haansu P, Vuorela H, Hiltunen R, Haahtela K, Vuorela P. *Enthopharmacology,* 2000, 73,305.
- [9] Chen C.N, Weng M.S, Wu C, Lin J.k .*Food Chem,* 2004 ,1,2, 185.
- [10] Khan I, Kulkari M.V, Gopal M, Shahabuddin. *Bioorg Med Chem Letters* .2005,15, 3587.
- [11] Thati B, Noble A, Rowan R, Creaven S.B, Walsh M, Egan D, Kavanagh K. *Toxicology in vitro,* 2007 ,21,808.
- [12] Stefanova T, Nikolova N, Michailova A, Mitov I, Iancovii, Zlabinger I., Neychev H. *Microbes infection.*2007, 9,14.
- [13] O'neal M.A, Griffin A.C. *Cancer Res.* 1957,17,9, 6.
- [14] Anderson C.M, Hallberg A, Hogberg T. *Food Chem,*1996, 28,180.
- [15] Hu S.G, Li L, He X.W. *Chromatography A.*2005, 1062,37.
- [16] Kresge N, Simoni R. D, Hill R. L. *Biol. Chem.,* 2005, 280,5.
- [17](a) Shi Y, Zhang B, Chen X. J, Xu D. Q, Wang Y. X, Dong H. Y, Ma S. R, Sun R. H, Hui Y. P, Li Z. C. *Pharm. Sci.*2013, 48, 819;(b) Matsuda H, Tomohiro N, Ido N, Kubo M, *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25, 809;(c) Liang H. J, Suk F. M, Wang C. K, Hung L. F, Liu D. Z, Chen N. Q, Chen Y. C, Chang C, Liang Y. C, *Chem. Biol.Interact.* 2009, 181, 309.
- [18] Huang H. C, Chu S. H, Chao P. D. *Pharmacol.*1991,198, 211.
- [19] Kovvuri J, Nagaraju B, Ganesh Kumar C, Sirisha K, Chandrasekhar C, Alarifi A, Kamal A. J. *Saudi Chem. Soc.* 2018, 22,677.
- [20] W.H.Perkin. *J. Chem., Soc.*1868, 21.

- [21] (a) von Pechmann, H. Chem. Ber. 1884, 17, 929. Singh V, Singh J, Kaur K. P, Kad G. L. Chem. Res. (S) 1997, 58
- [22] Singh P. R, Singh D. U, Samant, S. D, Synlett. 2004, 11, 1909
- [23] Sugino T, Tanaka K. Chem. Lett. 2001, 4, 110.
- [24] Knoevenagel E. Biochem. 1898, 31, 2596.
- [25] Renuka N, Kariyappa A. K. Bioorg Med Chem Lett. 2013, 9, 53.
- [27] Garazd Y, Garazd M, Lesyk R, Saudi Pharm. 2016, 25, 214.
- [28] Chougala B. M, Samundeeswari S, Holiyachi H, Shastri L. A, Dodamani S, Jalalpure S, Dixit S. R, Joshi S. D, Sunagar V. A. Med. Chem. 2017, 125, 101.
- [29] Chen L. Z, Sun W. W, Bo L, Wang J. Q, Xiu C, Tang W. J, Shi J. B, Zhou H. P, Liu W. H. Med. Chem. 2017, 138, 170.
- [30] Jeshma K, Burri C, Ganesh K, Cheemalamarri C, Abdullah A, Ahmed K. Saudi Chem Society 22, 6, 2018, 677.
- [31] a) Evindar G, Batey, Robert A. Org. Chem., 2006, 71, 1802; b) Ueda S, Nagasawa H. Org. Chem., 2009, 74, 4272; c) Cheung C. W, Buchwald S. L. Org. Chem., 2012, 77, 7526; (d) Mayo M. S, Yu X, Zhou X, Feng X, Yamamoto Y. Org. Chem., 2014, 79, 6310; (e) Aljaar N, Malakar C. C, Conrad J, Frey W, Beifuss U. Org. Chem., 2013, 78, 154; f) Y. Hu Y, Yi R, Wang C, Xin X, Wu F, Wan B. Org. Chem., 2014, 79, 3052; (g) Okitsu T, Nagase K, Nishio, Wada A, Org. Lett., 2012, 14, 708.
- [32] a) Chantegrel B, Nadi A. I, Gelin S. Org. Chem., 1984, 49, 4419; b) Majumdar K. C, Ganai S, Nandi R. K, Ray K, Tetrahedron Lett., 2012, 53, 1553; c) Kappe T, Scnell B. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 663; d) Ponomarev O. A, Brusil'tsev Y. N, Grif V. K, Mitina V. G, Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal 1990, 56, 272; e) Trkovnik M, Kules M, Bobarevic B. Glasnik Hemicara i Tehnologa Bosne i Hercegovine, 1976, 24, 95.
- [33] Sosnovskikh V. Y, Moshkin V. S, Kodess M. I, Tetrahedron Lett. 2008, 49, 6856.
- [34] Latypov S, Balandina A, Bocalini M, Matteucci A, Usachev K, Chimichi S. Org. Chem. 2008, 4640.
- [35] Min M, Kim B, Hong S, Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 2692.

## Conclusion générale

Au cours de ces dernières années la synthèse des coumarines-pyrazoles et coumarines-oxazoles constitue un champ de recherche très vaste, en raison de leurs propriétés variées et de leurs activités biologiques très importantes. Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre vie puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

La synthèse organique de ces derniers présente un défi pour les chimistes, notamment pour les organiciens, qui sont mis en évidence de nombreuses méthodes d'accès aux coumarines fusionnées à un autre hétérocycle (pyrazole), parmi ces méthodes on trouve **Réaction de Pechmann**, qui a été largement utilisée pour la synthèse de nouveaux pyrazoles portant le noyau de la coumarine en raison de leurs diverses activités biologiques et pharmacologiques. Mais, très peu de méthodologies sont disponibles pour la synthèse des coumarines fusionnées à un cycle à cinq chaînons (coumarine-oxazole) à l'exception de certaines méthodes classiques.

## Résumé

---

Compte tenu de l'intérêt potentiel des composés hétérocycliques, le but de la présente étude est de synthétiser de nouveaux dérivés de la coumarine, et d'évaluer leurs activités biologiques.

De nouveaux dérivés de pyrazole, d'oxazole portant des substances coumariniques ont montré une bonne activité antimicrobienne, activité inflammatoire, antidépresseur, antihypertenseur, etc.

L'intérêt principal est de souligner les différentes approches de synthèse rapportées par les chercheurs sur les dérivés coumariniques pour leurs diverses activités pharmacologiques. Cette étude nous a permis de mettre en évidence la synthèse des coumarines fusionnées à un cycle à cinq chaînons : (pyrazole, oxazole).

## Abstrait

---

Given the potential interest of heterocyclic compounds, the aim of the present study is to synthesize new derivatives of coumarin, and to assess their biological activities.

New derivatives of pyrazole, oxazole carrying coumarinic substances have shown good antimicrobial activity inflammatory activity, antidepressant, antihypertensive, etc.

The main interest is to underline the different synthetic approaches reported by researchers on coumarin derivatives for their various pharmacological activities.

This study allows us to demonstrate the synthesis of coumarins fused to a five-chain ring: (pyrazole, oxazole).