

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**UNIVERSITE ZIANE ACHOUR DE DJELFA**  
**FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE**  
**Département des Sciences de la Matière**



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**Master Chimie**

Spécialité : **Chimie Organique Appliquée**

Par : **IMANE AIT BOUSSAD**

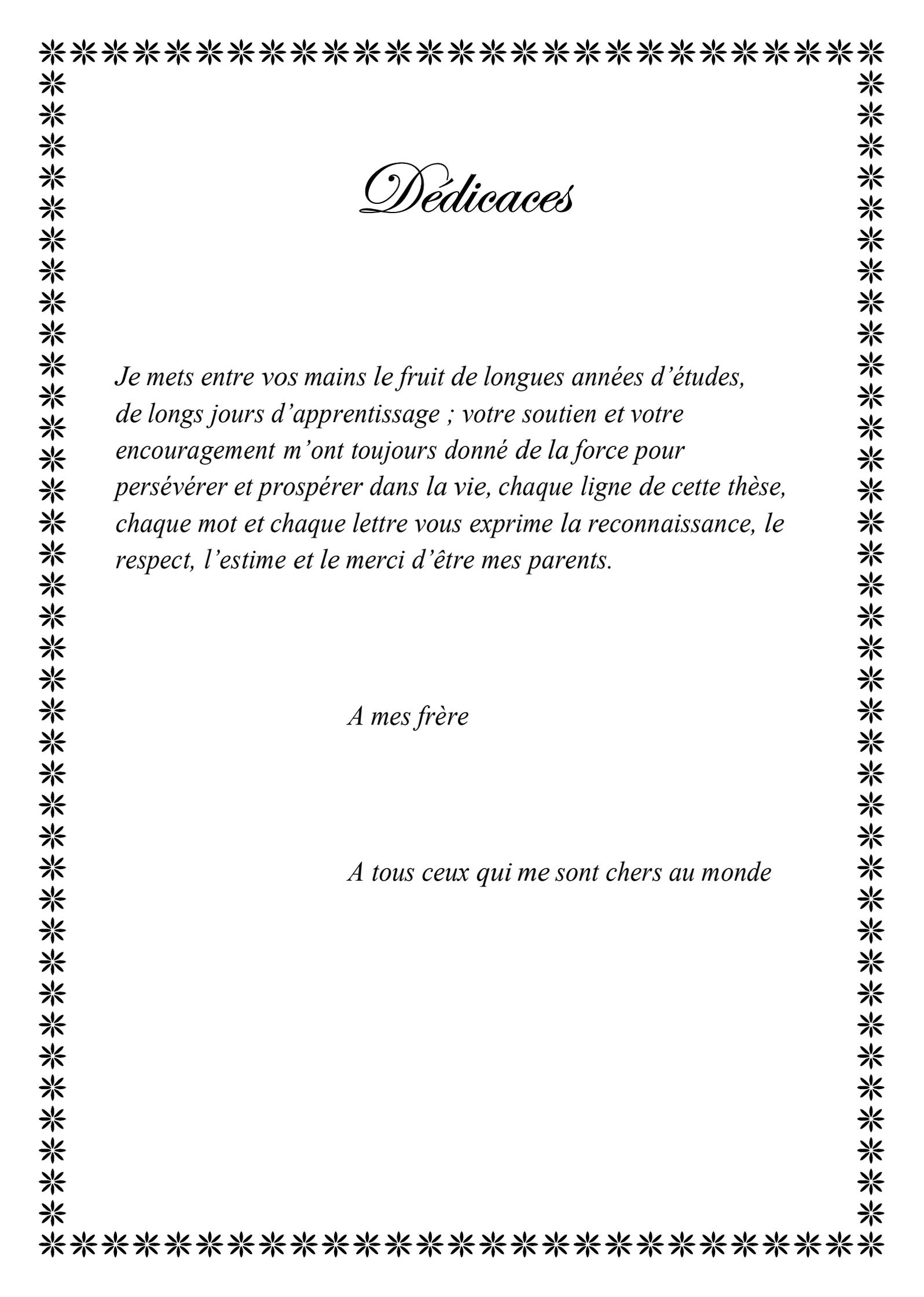
**Thème**

**synthèse de 3, 3' - (4-arylpyridine-2,6-diyl) bis (2H-chromène-2-one) dérivés  
sous irradiation micro-ondes**

Soutenance le : 15/12/2015

Devant le jury :

Mr. Y .DEROICHE	Maitre de conférences « A »	Université de Djelfa	Président
Dr. N. BELKHEIRI	Maitre assistant « A »	Université de Djelfa	Examineur
Mr. A. SOUADIA	Maitre assistant « A »	Université de Djelfa	Co-rapporteur
Mr. A. DJEMOUI	Maitre de conférences « B »	Université de Djelfa	Rapporteur

A decorative border of small asterisks surrounds the entire page, forming a rectangular frame.

# *Dédicaces*

*Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études,  
de longs jours d'apprentissage ; votre soutien et votre  
encouragement m'ont toujours donné de la force pour  
persévérer et prospérer dans la vie, chaque ligne de cette thèse,  
chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le  
respect, l'estime et le merci d'être mes parents.*

*A mes frère*

*A tous ceux qui me sont chers au monde*

## *Remerciements*

*Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'il est, sans l'aide de ALLAH qui m'a donné la force afin de l'accomplir.*

*Je tiens à exprimer mes profonds remerciements et ma vive reconnaissance à mon promoteur, (A. DJEMOUI) qui a su, à sa façon, me conseiller et m'orienter tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je remercie vivement les  
membres de ce jury:*

- Monsieur (Y. DEROICHE) Je suis très honorée que vous ayez accepté la présidence du jury de ce mémoire. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et soyez assuré de ma profonde gratitude.*
- Monsieur (N. BELKHIRI) votre venue en tant qu'examineur m'honore, je vous suis très reconnaissante et je vous adresse mes vifs remerciements.*
- Monsieur le (A. SOUADIA) Merci pour avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire, pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour le temps consacré afin de l'évaluer.*

*Mes remerciements particuliers sont adressés à mes amies de m'avoir procuré l'aide quand j'en avais besoin.*

*Toutes mes salutations à tous mes collègues de la promotion de master2015 pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble.*

*Que toute personne ayant participé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail, trouve ici l'expression de mes très vifs remerciements*



Liste de tableaux

Liste de schéma

Liste de figure

Liste des abréviation

Introduction générale.....

## **Chapitre I : Etude Bibliographique De La Réaction De Hantzsch**

<b>I.1</b> Introduction.....	01
<b>I-2</b> -Historique de la réaction de Hantzsch.....	03
<b>I-3</b> -Mécanisme de la réaction de Hantzsch .....	03
<b>I-4</b> -réactivité des dihydropyridines (dhpS).....	04
<b>I-5</b> - Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine.....	07
<b>I-5-1</b> -La pyridine et le sel de pyridinium.....	07
<b>I-6</b> - Intérêts biologiques des dihydropyridines (Dhp).....	09
<b>I-7</b> -Propriétés pharmacologiques.....	11
<b>I-7-1</b> -Inhibiteurs des canaux calciques (ICA <sup>++</sup> ) .....	11
<b>I-7-2</b> - activitéantituberculuses.....	11
<b>I-7-3</b> - Activités anticancéreuses.....	11
<b>I-7-4</b> -Activités antioxydantes.....	12
<b>I-7-5</b> -Activités antidyslipidémiques.....	12
<b>I-7-6</b> -Activités analgésiques anti-inflammatoires.....	13
<b>I-7-7</b> -Activité anti-ulcère.....	13
Bibliographie .....	14

## **Chapitre II            généralité sur les coumarine**

<b>II-1- Histoire de coumarine</b> .....	14
<b>II-2- Définition</b> .....	14
<b>II-3- Odeur de la coumarine</b> .....	15
<b>II-4- Classification</b> .....	15
<b>II-4-1- Coumarine simple</b> .....	15
<b>II-4-2- Prényloxy coumarines</b> .....	17
<b>II-4-3- Furanocoumarines</b> .....	17
<b>II-4-4- Pyranocoumarines</b> .....	18
<b>II-4-5- Les furanocoumarines linéaires</b> .....	18
<b>II-4-6- Dicoumarines (coumarines dimériques)</b> .....	19
<b>II-5- La coumarine en parfumerie</b> .....	19
<b>II-6- Répartition botanique et localisation</b> .....	20
<b>II-7- biosynthesis des coumarines</b> .....	20
<b>II-8- Les défèrent propriété de synthèse des coumarine</b> .....	20
<b>II-8-1-- Toxicité des coumarines</b> .....	20
<b>II-8-2- propriétés pharmacologiques</b> .....	21
<b>II-9- l'activité biologique des coumarines</b> .....	24
<b>Bibliographie</b> .....	26

### **Chapitre III** *Partie expérimentale*

<b>III-1-Introduction</b> .....	29
<b>III-2-Verreries et produit utilisés</b> .....	29
<b>III-2-1-Appareillage</b> .....	29
<b>III-2-2-Verrerie</b> .....	29
<b>III-2-3Produit chimique</b> .....	30
<b>III-3-Préparations des dérivés de benzaldéhydes</b> .....	30
<b>III-3-1-Mode opératiior général</b> .....	30
<b>III-3-2-Préparation de :3-(4-(4-hydroxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-on</b> .....	31
<b>III-3-3-Preparation de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one</b> .....	32
<b>III-3-4-Préparation de :3-(4-(4-bromophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one</b> .....	33
<b>III-3-5--Préparation de : 3-(4-(4-nitrophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-ihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one</b> .....	34

### **Chapitre IV : Résultats et discussion générale**

<b>IV-1- Introduction</b> .....	36
<b>IV-2-Synthèse des précurseurs</b> .....	36
<b>IV-2-1-Synthèse de 3-acétylé-2h-chromen-2-one</b> .....	36
<b>VI-2-2-Synthèse de 3,3'' -(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen- 2-one) des dérivé</b> .....	36

<b>IV.3.</b> Données spectrales de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one.....	37
<b>IV-3-</b> Mécanisme réactionnels général.....	40
<b>Conclusion générale</b> .....	42

## **Résumé**

## Liste des tableaux

---

**Tableau II. 1** Quelques exemples sur l'activité biologique des coumarines.

## Liste des schémas

---

<b>Schéma I. 1</b> Réaction de diethyl 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate .....	2
<b>Schéma I. 2</b> Réaction de Hantzsch .....	4
<b>Schéma I.3</b> Réaction de Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine .....	4
<b>Schéma I.4</b> Réaction de réduction des Quinoléines en polyhydroquinoléin.....	5
<b>Schéma I.5</b> mécanisme de fournir une série de tétrahydroquinoléines N substituées.....	6
<b>Schéma I.6</b> synthèse 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthyl- phénylnicotinate de tert-butyle.....	7
<b>Schéma I.7</b> synthèse 1,4-dihydropyridine .....	8
<b>Schéma I. 8</b> synthèse 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle .....	8
<b>Schéma I. 9</b> réaction de réduction du sel de pyridinium .....	9
<b>Schéma IV-1</b> : Synthèse de 3-acétyle-2H-chromen-2-one.....	36
<b>Schéma IV-3</b> : RMN <sup>1</sup> H de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3- yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one.....	38
<b>Schéma IV-4</b> : RMN <sup>13</sup> C de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3- yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one.....	39
<b>Schéma-IV-5</b> : mécanisme probable de formation de 3,3' -(4-arylpypidine-2,6-diyl)bis(2H- chromen- 2-one) des dérivés.....	40

## liste des figures

---

### La liste de figure

Figure I-1 : 2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5- dicarboxylate de diéthyle

Figure I-2 : 2,4,6- triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

Figure I-3: Structure de Le Diludine

Figure I-4: Structure de Forido

Figure I-5: Structure de Cérébrocrast

Figure I-6: Structure de Glutapyrone

Figure I-7: Structure de 2,6-diméthyl-3,5-bis-N-(heteroaryl)-carbamoyle-1,4-dihydropyridine

Figure I-8: Structure de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridines

Figure I-9: Structure de 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyloxycarbonyl-1, 4-dihydropyridines

Figure I-10: Structure de 2-méthyl-1, 4 -diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-acide carboxylique ester éthylique

Figure I-11: Structure de 2-méthyl-1 ,4-diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester

Figure I-12: Structure de 1- (2,3-diméthyl-phényl) -2,5-diméthyl-4-phényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester

Figure- II-1 : structure de coumarine

Figure II-2 : structure quelque coumarine simple

Figure II -3 : structure quelque Prényloxy coumarines

Figure II-4 : structure quelque les furanocoumarines

Figure II-5 : structure quelque pyranocoumarines

Figure II-6 : vitamine K et anticoagulants coumariniques

## liste des figures

---

Figure II-7 :Structure de vesculétine

Figure II-8– Structure de nitroombelliférone

Figure II-9- Structure de 3,6,8,-trinitroombelliférone

Figure II-10- Structure de coumarin 3-(N-aryl)-sulfonamides

Figure II-11- Structure de coumarin-3-(N-aryl)- carboxamides

Figure III-1: Structure de acetylcoumarin

Figure III-2: Structure de dérivé benzaldehyd

Figure III-3: Structure l'acétate d'ammonium

Figure III-4: Structure de l'acide acétique

Figure III-5-: structure 3-(4-(4-hydroxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

Figure-III- 6:3(4(4methoxyphenyl)6(2oxo3,8adihydro2Hchromenyl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

Figure III-7:3(4(4bromophenyl)6(2oxo3,8adihydro2Hchromenyl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

Figure III-7:3(4(4bromophenyl)6(2oxo3,8adihydro2Hchromenyl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

# Liste des abréviations

## Liste De Abréviation

---

<b>CCM</b>	chromatographie sur couche mince
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DHP</b>	dihydropyridines
<b>DHPs</b>	dihydropyridines (dhpS)
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>R dt</b>	Rendement
<b>T<sub>f</sub></b>	Température de fusion

# Introduction générale

## Introduction générale

Pyridines substituées et les pyridines condensés sont hautement réactifs qui ont été largement utilisés dans la synthèse hétérocycliques et ont une activité biologiques et pharmacologique<sup>[1]</sup>. Le système de noyau pyridine, surtout 2,4,6-triarylpyridines, sont d'un intérêt immense dans la chimie médicinale à cause de leur position unique<sup>[2-3]</sup>.

Par conséquent, des études récentes ont mis en évidence l'activité biologique de triarylpyridines, donner une impulsion à des études en utilisant cette structure à nouveau les classes thérapeutiques de médicaments<sup>[4-5]</sup>. La coumarine est également une substance biologiquement active, avec de nombreux métabolites, et est très répandu dans la nature<sup>[5]</sup>.

La coumarine est également une substance biologiquement active, avec de nombreux métabolites, et est très répandu dans la nature<sup>[5]</sup>. Les dérivés de la coumarine constituent une importante classe de composés hétérocycliques qui ont attiré beaucoup d'attention au cours des dernières années<sup>[5-6]</sup>. Par conséquent, il serait intéressant de combiner la coumarine et systèmes de pyridine.

Nos travaux seront présenté comme suit  
un premier chapitre est présenté généralité sur réaction de hantzsch  
le deuxième chapitre est parle des généralités sur les coumarines.  
troisième chapitre consiste en la présentation de nos travaux et la  
discussion des résultats obtenus Une partie expérimentale  
Enfin ,nous présentation une conclusion générale .

## Bibliographie

[1] T. Yu, S. Yang, Y. Zhao, P. Zhang, Z. Lv, D. Fan, Z. Geng, Res. Chem. Intermed. 38, 215 (2012)

- [2] M. Balasubramanian, J.G. Keay, dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 5, eds. par A.R. Katritzky, C. W. Rees, E.V.F. Scriven (Pergamon Press, London, 1996) et les références qui y sont citées
- [3] B.Y. Kim, J.B. Ahn, H.W. Lee, S.K. Kang, J.H. Lee, J. S. Shin, S.K. Ahn, CI Hong, Yoon S.S., *Eur. J. Med. Chem.* 39, 433 (2004)
- [4] G. Lowe, A. S. Droz, T. Vilaivan, G.W. Weaver, L. Tweedale, JM Pratt, P. Rock, V. Yardley, SL Croft, *J. Med. Chem.* 42, 999 (1999)
- [5] L.-X. Zhao, Y.-S. Lune, A. Basnet, E. Kim, Y. Jahng, J.G. Park, T.C. Jeong, W.-J. Cho, S.-U. Choi, C.O. Lee, S.-Y. Lee, C.-S. Lee, E.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 1333 (2004)
- [6] R. O'Kennedy, RD Thornes, *coumarines: Biologie, Applications et mode d'Actions* (John Wiley, Angleterre, 1997)

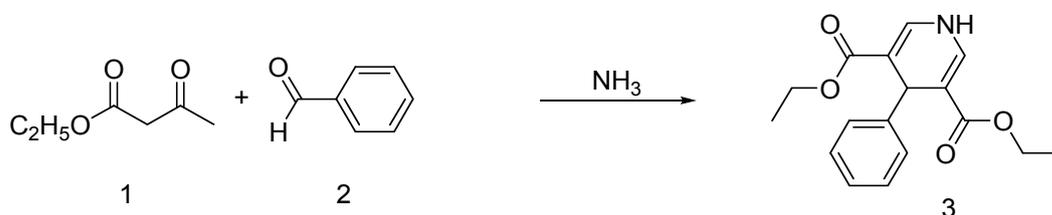
# Chapitre I

## Etude Bibliographique De La Réaction De Hantzsch

## I. 1 Introduction

La dihydropyridine est un motif structural appartenant aux hétérocycles à six chaînons dont l'atome d'azote occupe l'un des sommets. C'est une substance synthétique qui a trouvé son application dans divers domaines tels la biologie, la médecine....<sup>[1-2]</sup>

Depuis plus d'un siècle Arthur Hantzsch a décrit la préparation des dihydropyridines<sup>[3]</sup>. La synthèse originale rapportée par Hantzsch consiste en la condensation de trois composants et qui sont l'acétate d'éthyle, le benzaldéhyde et ses dérivés et l'ammoniaque ou sels d'ammonium) sous reflux d'éthanol.



**Schéma I. 1** Réaction de diethyl 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

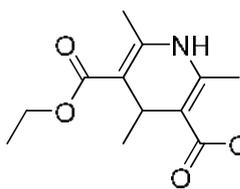
Après la synthèse de A. Hantzsch,<sup>[3]</sup> les études pharmacologiques ont montré que la dihydropyridine et ses dérivés possèdent le pouvoir de contrôler l'influx du calcium aux cellules, ce qui a amené à les utiliser dans le traitement de l'hypertension artérielle et les angines de poitrine<sup>[4]</sup>. Récemment, d'autres activités pharmacologiques, qui n'ont pas un rapport avec les canaux calciques, ont été prouvées : il s'agit de propriétés anti-amnésique, anti-convulsant, antidiabétique, anti-inflammatoire<sup>[5]</sup> ....

En plus de leur importance biologique, ils sont également des partenaires clés largement utilisés en synthèse organique comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, de réduction, d'alkylation<sup>[6]</sup>.

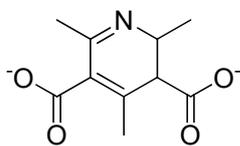
## I. 2 Historique de la réaction de Hantzsch

La formation des dihydropyridines de Hantzsch en 1882 est la première synthèse hétérocyclique multi composant par condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents d'un  $\beta$ -cétoester en présence d'ammoniaque. <sup>[7]</sup>

La structure originale des dihydropyridines a été attribuée par Hantzsch dont le nom est 2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle puis elle a été remplacée par nommée 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle <sup>[6-7-8-9]</sup> Des études ont révélé que la structure des pyridines est celle que montre la structure qui est le 3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl-4-phénylpyridine-1(4H)-carboxylate de phényle e dont le nom est (S)-3-(1-éthoxy-1-oxopropan-2-yl)-4-phénylpyridine-1(4H)-carboxylate de phényle donc on peut dire que les variantes particulières et les constituants structurels dans la synthèse originales de Hantzsch sont les aldéhydes, l'acétoacétate d'éthyle et l'ammoniaque. <sup>[10]</sup>



FigureI-2 :2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5- dicarboxylate de diéthyle



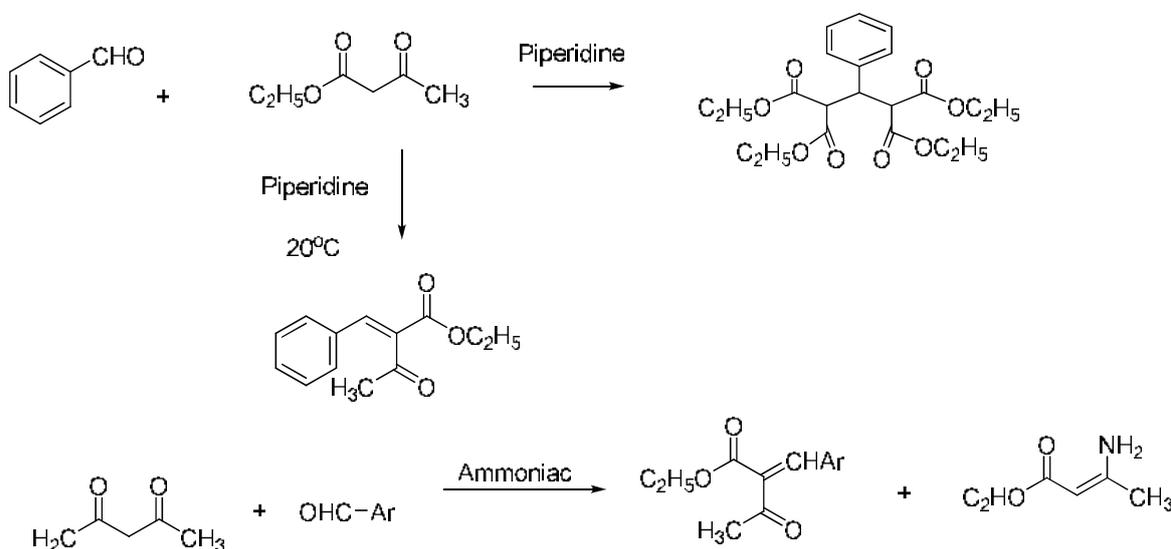
FigureI-2 :2,4,6- triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

## I. 3 Mécanisme de la réaction de Hantzsch

La synthèse de Hantzsch emploie des réactifs typiques de la réaction de Knoevenagel et ses catalyseurs classiques, l'ammoniac et ses dérivés et sels d'ammonium. <sup>[10]</sup>

Knoevenagel peut montrer qu'avec le changement de catalyseurs utilisés deux types de produits sont obtenus<sup>[11]</sup> **Schéma I. 2** La réaction de Hantzsch a été étudiée par Beyer puis par Knoevenagel, en employant les composants d'arylidène/alkylidène, le 1,3-dicarbonylé et l'aminocarbonylé pour obtenir les DHPs de Hantzsch<sup>[1]</sup> **SchémaI.2** Evidemment, les conditions employées dans la synthèse classique de Hantzsch peuvent donner le composé arylidène, qui subit une cyclisation pour donner enfin les DHPs.

En conclusion la réaction de Hantzsch peut suivre plusieurs chemins et ceci dépend des conditions et des réactifs utilisés.<sup>[19]</sup>



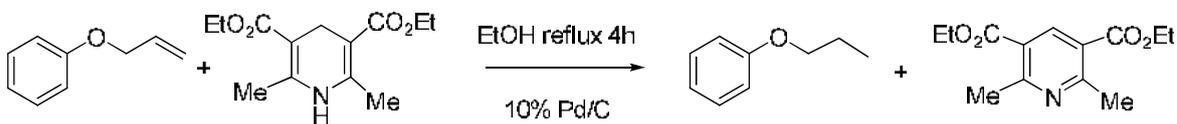
**Schéma I. 2 : Réaction de Hantzsch**

#### I. 4 réactivité des dihydropyridines (dhpS)

Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine présentent une unité hétérocyclique qui a fait partie de beaucoup de réaction de synthèse organique.<sup>[12]</sup>

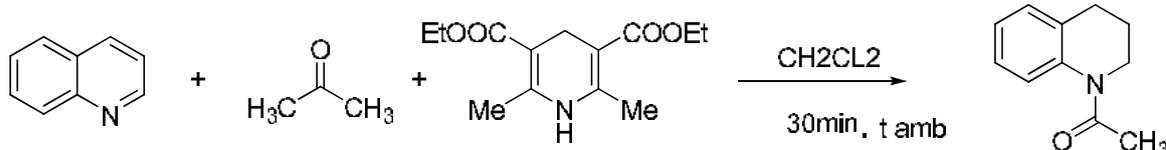
Ces dihydropyridines (DHP), qui sont des analogues du coenzyme NAD(P)H, ont été établies comme des agents de réduction efficaces des oléfines non activées selon une procédure catalysée par le couple **Pd/C**.<sup>[13]</sup> Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ont aussi subi l'hydrogénation en donnant sélectivement les cétones saturées correspondantes. La

réaction décrite présente l'application des DHP comme des agents réducteurs biomimétiques de plusieurs transformations organiques et fournit ainsi un accès simple et facile pour l'hydrogénation des oléfines sans l'utilisation des réactifs coûteux et des conditions pressurisées. **Schéma I. 3** <sup>[14]</sup>



**Schéma I. 3 :** Réaction de Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine

Les 1,4-dihydropyridines ont été aussi employées <sup>[15]</sup> dans la réaction de réduction des Quinoléines en polyhydroquinoléines selon le - **Schéma I. 4**



**Schéma I. 4 :** Réaction de réduction des Quinoléines en polyhydroquinoléines

Pour généraliser le domaine de cette méthodologie, plusieurs halogénures d'acyle, benzyle, allyle et d'alkyle ont été employés. Il a été observé que sous les conditions optimisées de la réaction, plusieurs halogénures ont réagi avec la quinoléine en formant le sel de quinolinium, qui subit la réduction avec les dihydropyridines de Hantzsch pour fournir une série de tétrahydroquinoléines N-substituées (4) avec de bons rendements. **P.T. Perumal, et Coll.** <sup>[16]</sup> ont proposé un mécanisme possible pour cette réaction : **Schéma I. 5**

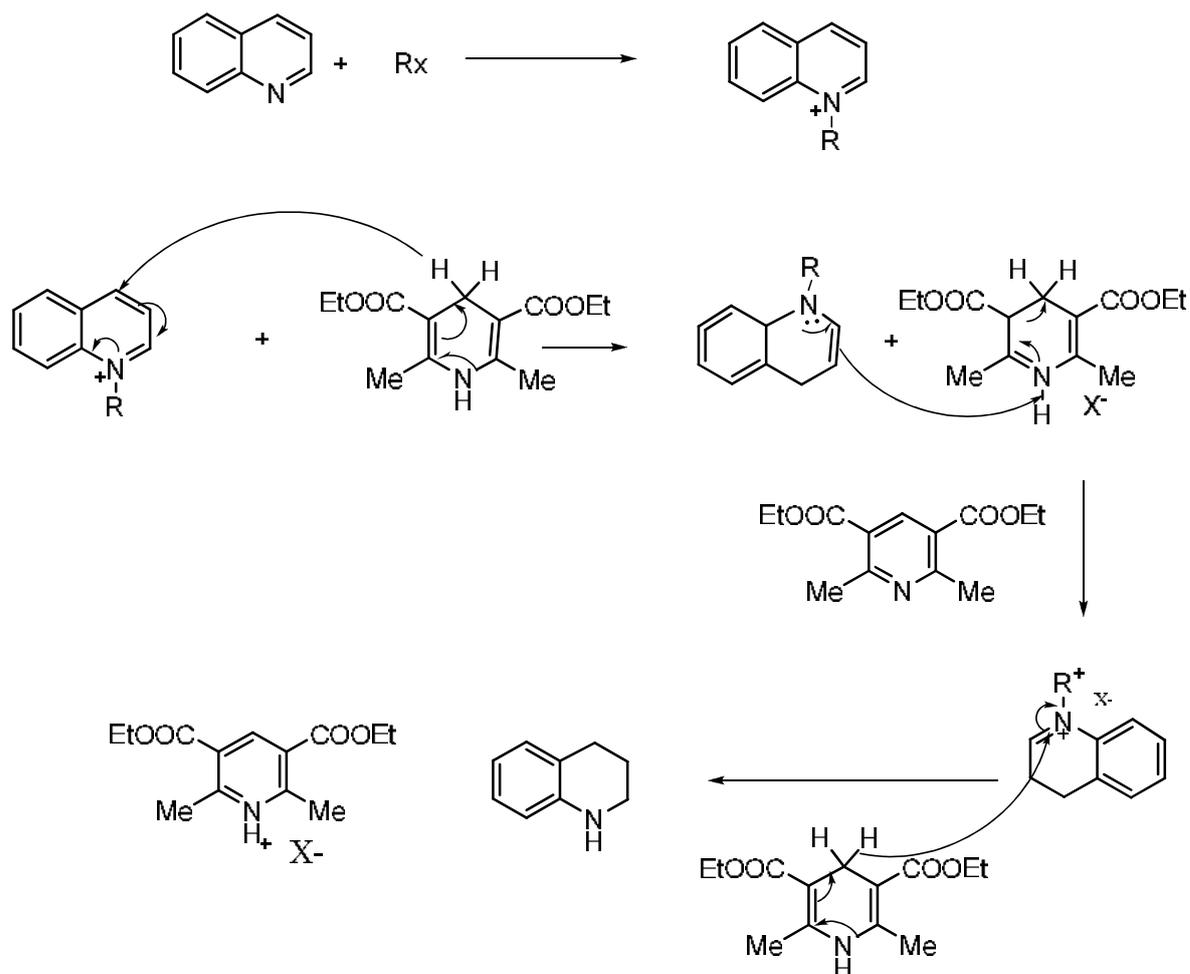


Schéma I. 5 : mécanisme de fournir une série de tétrahydroquinoléines N-substituées

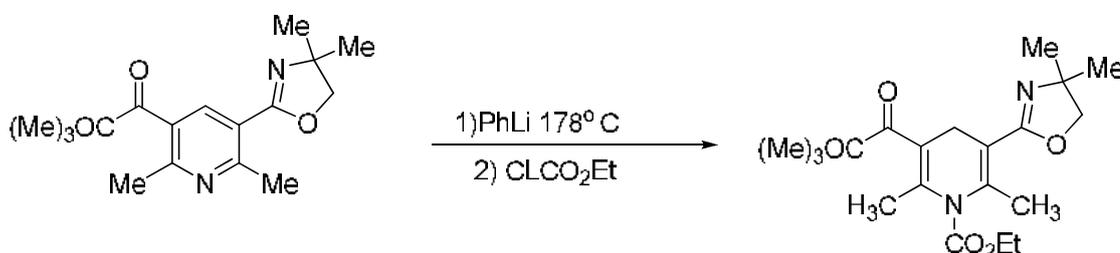
## I. 5 Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine

On relève dans la littérature plusieurs articles qui traitent des méthodes de synthèse et les propriétés chimiques des dérivés de la dihydropyridine depuis 1881. [12-13-17] Nous décrirons dans ce qui suit les méthodes de synthèse les plus significatives

### I. 5. 1 La pyridine et le sel de pyridinium

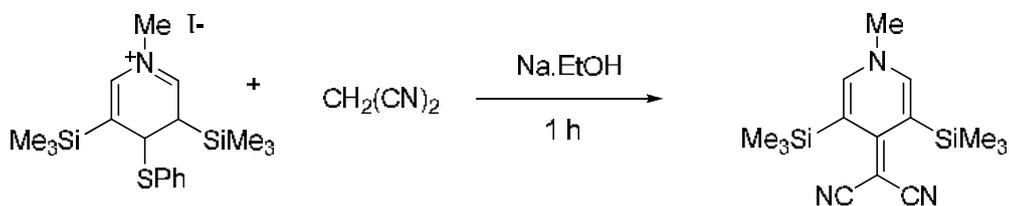
L'accès aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques, partant du noyau pyridinique, ou du sel de pyridinium est une autre voie qui a été suivie dans plusieurs procédures.

L'attaque nucléophile du phényllitium en position quatre de la pyridine, suivie d'une acylation donne le 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthylphénylnicotinate de tert-butyle, avec un rendement de 67%<sup>[18]</sup> **Schéma I. 6** .



**Schéma I. 6** : *synthèse 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthylphénylnicotinate de tert-butyle*

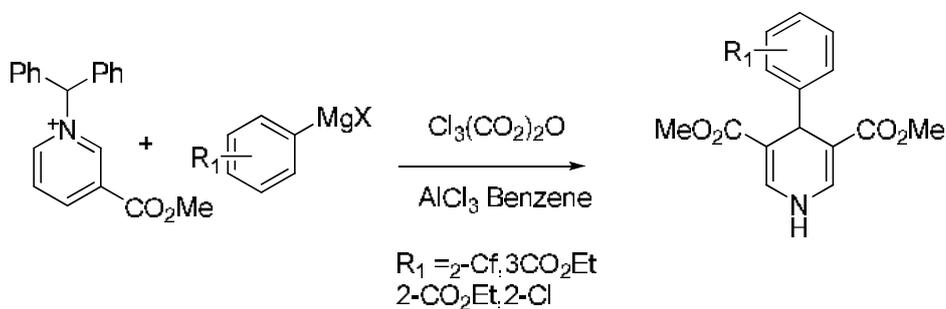
L'iodure de 3,5-Bis(triméthylsilyl)-1-méthyl-4-thiophénylpyridinium, additionné à un mélange de malonitrile et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, donne le 1,4-dihydropyridine correspondant<sup>[19]</sup>, selon le **Schéma I. 7**



**Schéma I. 7 :** *synthèse 1,4-dihydropyridinecorrespondant*

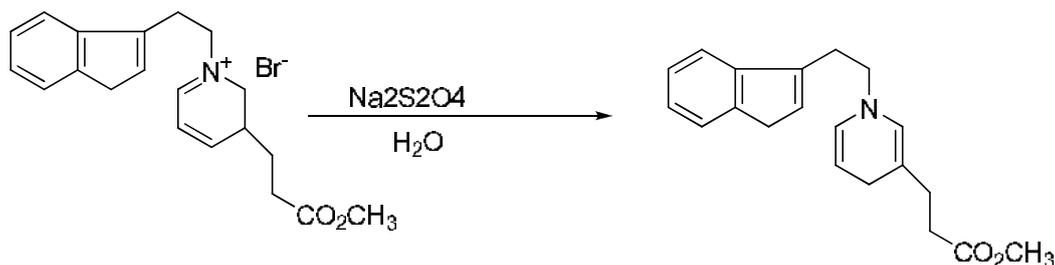
La réaction d'un organométallique (réactif de Grignard) sur le sel de pyridinium, suivie d'une acylation par l'anhydride du trichloroacétyle, donnent après déprotonation le 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle correspondant <sup>[20]</sup>

**Schéma I. 8**



**Schéma I.8:** *synthèse 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle*

La réduction du sel de pyridinium a été aussi employée pour obtenir la 1,4-dihydropyridine : l'utilisation de dithionite de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) sur le sel 3-éthylindole pyridinium conduit à la 1,4-dihydropyridine correspondante <sup>[21]</sup> selon **Schéma I.**



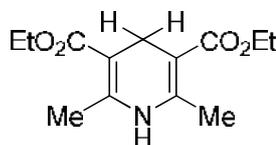
**Schéma I. 9:** réaction de réduction du sel de pyridinium

## I. 6 Intérêts biologiques des dihydropyridines (Dhp)

Parmi les différents isomères de la dihydropyridine, les dérivés 1,4-dihydropyridines méritent une attention spéciale, non seulement pour leurs propriétés chimiques mais particulièrement pour leur importance pharmacologique croissante.<sup>[22]</sup>

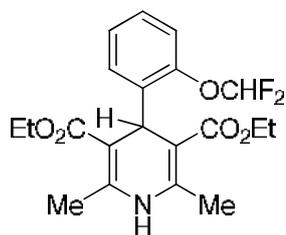
La Diludine, le Foridone, le Cérébrocrast et la Glutapirone sont des substances représentatives de l'utilisation des dérivés du 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle dans le domaine médical.<sup>[23]</sup>

Le Diludine est un antioxydant<sup>[24]</sup>. Vu sa propriété radio-protective, il est couramment utilisé pour diminuer les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement des maladies cancéreuses.<sup>[15-17]</sup> Figure I-3



**Figure I-3:** Structure de Le Diludine

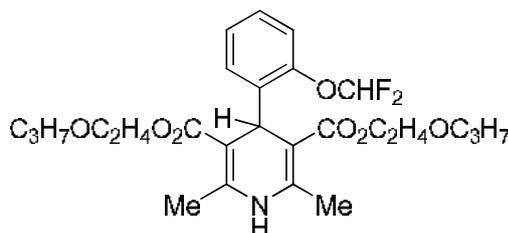
Le Foridone (riodipine) est un anti-hypertensif, anti-anginal, utilisé plus particulièrement quand les maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'asthme et d'hypertension pulmonaire<sup>[18]</sup> Figure I-4.



**Figure I-4:** Structure de Forido

Le Cérébrocrast est un nouveau composé très actif. Il a un effet neurotrophique (anti-amnésique, ...), anti-hypoxique, antidiabétique, et anti-inflammatoire [29-

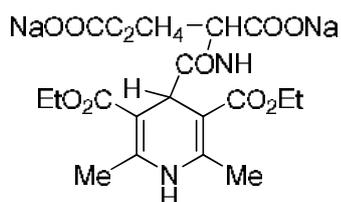
8] Figure I-5



**Figure I-5:** Structure de Cérébrocrast

La Glutapyrone, sel de sodium de l'acide 2-(2,6-diméthyl-3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxamide glutarique, possède une large variété d'activités biologiques: neuromodulateur, neurorégulateur, anti-convulsant et anti-arythmique [19].

Figure I-6



**Figure I-6:** Structure de Glutapyrone

Guidé par l'intérêt thérapeutique de cette nouvelle classe de molécules (DHP), les chercheurs ont synthétisé de nouvelles structures qui ont été utilisées comme médicaments vitaux dans le traitement des maladies cardiovasculaires telles que: l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et l'arythmie cardiaque. [25]

## I. 7 Propriétés pharmacologiques

### I. 7. 1 Inhibiteurs des canaux calciques (ICA<sup>++</sup>)

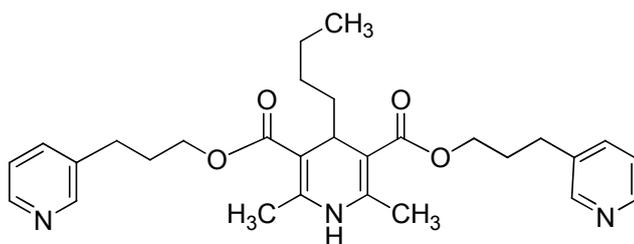
Les 1,4-dihydropyridines sont des inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium, des médicaments qui permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et les cellules musculaires vasculaires. Ils diminuent les résistances périphériques vasculaires et la consommation en oxygène du myocarde [26].

### I. 7. 2 activité antituberculeuses

Des séries des 1, 4-dihydropyridines non substituées symétriques et asymétriques ont été étudiées pour une activité antituberculeuse [27].

### I. 7. 3 Activités anticancéreuses

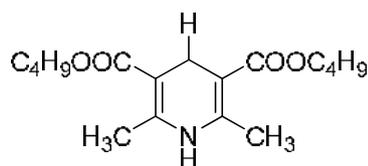
L'activité anticancéreuse du 2,6-diméthyl-3,5-bis-N-(heteroaryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridine substitué en position 4 a été étudiée et les composés substitués par un groupement 4-chlorophényl en C4 et le 2-méthyl-4-oxo-3H-quinazolin-3-yl substitué en position C3 et C5 du noyau 1, 4-dihydropyridine ont montré une activité puissante par rapport au médicament de méthotrexate contre des lignées de cellules [28-29]



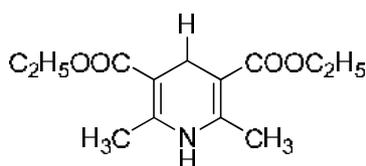
**Figure I-7:** Structure de 2,6-diméthyl-3,5-bis-N-(heteroaryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridine

### I. 7. 4 Activités antioxydantes :

L'activité antioxydante d'une série de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridines Figure I-6 possédant divers alkyles de longues chaînes latérales (CH<sub>3</sub> - C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>) niveau du groupement ester ont été évalués dans la peroxydation de transition des ions métalliques catalysée par un liposome. Les composés 2,6-diméthyl-3,5-diéthoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridine et 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyloxy-carbonyl-1, 4-dihydropyridines ont montré une forte activité comparée avec l'activité antioxydante de Trolox et probucol<sup>[20]</sup> Figure I-8



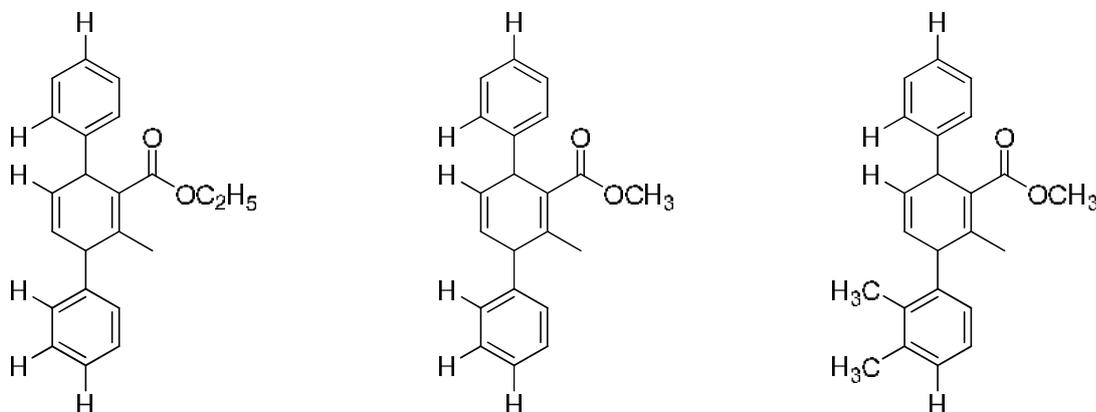
**Figure I-8:** Structure de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridines



**Figure I-9:** Structure de 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyloxy-carbonyl-1, 4-dihydropyridines

### I. 7. 5 Activités Antidyslipidémiques :

L'activité antidyslipidémique des N-aryl-1, 4-dihydropyridines a été étudiée et les composés 2-méthyl-1, 4 -diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-acide carboxylique ester éthylique Figure I-8 ,le 2-méthyl-1 ,4-diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester Figure I-9 , et le 1 - (2,3-diméthyl-phényl) -2,5-diméthyl-4-phényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester Figure I-10 présentent le bon lipide et un abaissement de l'activité<sup>[30]</sup>



**Figure I-10:** Structure de 2-méthyl-1, 4 -diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-acide carboxylique ester éthylique

**Figure I-11:** Structure de 2-méthyl-1 ,4-diphényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester

**Figure I-12:** Structure de 1- (2,3-diméthyl-phényl) -2,5-diméthyl-4-phényl-1 ,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester.

### I. 7. 6 Activités analgésiques anti-inflammatoires

Des dérivés de 1, 4-dihydropyridine se sont avérés possédant une activité anti-inflammatoire et analgésique puissante par rapport au piroxicam<sup>[31]</sup>

### I. 7. 7 Activité anti-ulcère :

Les nouvelles 1, 4-dihydropyridines et leurs bases de mannich avec sulfanilamide sont étudiées pour l'activité anti-ulcère et les composés contenant un groupement méthoxy en position C4 montre une bonne activité anti-ulcère.<sup>[32-33]</sup>

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 2-Hantzsch, A. *Ber***1881**,14,1637.
- 3-Hantzsch,A*Ann Chem.* **1892**,215,1.
- 4- Wachter,G.A. ; Davis,M.C.; Martin,A.R &Franzblau,S.G. *J Med Chem* .**1998**,41,2436;  
(b) Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara,Y.; Shah,A & Saxena,A.K. *Bioorg Med Chem.* **2001**,9,1993.
- 5- Saini,A.; Kumar,S & Sandhu,J.S. *Synth Commun.* **2007**,37, 2317. (b) Nasr-Esfahani,M.; Moghadam,M.; Tangestaninejad,S.; Mirkhani,V & Momeni,A.R. *Bioorg Med Chem.* **2006**,14,  
2720. (c) Anniyapan, M.; Murlidharan, D & Perumal, P.T. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 5069.. Triggler, D.J. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**, 23, 293.
6. Mahmoud, S.; Ali, A.; Hosny, E.; Hassan, F. *Bioorg. Med.* 1.  
Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3152.
7. Aouam, K.; Berdeaux, A. *Therapie* **2003**, 58,  
333.
9. Berkels, R.; Taubert, D.; Rosenkranz, A.; Rösen, R. *Pharmacology* **2003**, 69,  
171.
10. Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35,  
1043.
11. T. Josephrajan, V. T. Ramakrishnan, G. Kathiravan, and J. Muthumary, *ARKIVOC* **2005**,xi, 124.
12. Fassihi, A.; Azadpour, Z.; Delbari, N.; Saghaie, L.; Memarian, H. R.; Sabet, R; Alborzi, A.; Miri, R.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Mousavi, P.; Moeinifard, B.; Sadeghi-aliabadi, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3253.

13. Hemmateenejad, B.; Miri, R.; Safarpour, M. A. Khoshneviszadeh, M.; Edraki N. J. *Molec. Struct. (THEOCHEM)*, **2005**, *717*, 139.
14. Wu, B-N.; Chen M-L.; Dai, Z-K.; Lin, Y-L.; Yeh, J-L.; Wu, J-R.; Chen, I-J.; *Vasc. Pharm.* **2009**, *59*, 879.
15. Yeh, J.L., Liang, J.C., Liou, S.F., Lin, Y.T., Sheu, S.H., Lai, W.T., Shin, S.J., Chen, I.J. *Drug Dev. Res.* **2003**, *59*, 309.
16. Drug development research *ISSN.* **2000**, *49*, 94.
17. Quellet, S.G.; Tuttle, J.B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
18. Hilgeroth, A., Billich, A., Lilie, H. *Eu. J. Med. Chem.*, **2001**, *36* (4), 367.
19. Bhavik, B., Dinesh, D., Yogesh, Y., Anamik, A., Anil A. K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*(8), 1993.
20. Yamada, S., Misono, T, Ichikawa, M., Morita, C. *Tetrahedron lett.* **2001**, *57* (43), 8939.
21. Jhy-Chong, J.C.; Jwu-Lai, J.L.; Chia-Sui, C.S.; Shwu-Fen, S. F.; Chie-Ho, C.H.; Ing-Jun, I.J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10* (23), 719.22. Kikuchi, S.; Iwai, M.; Murayama, H.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 114.23. Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H. R. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 609.
24. Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754.
25. Sabitha, G.; Kumar Reddy, G. S. K.; Srinivas Reddy, Ch.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
26. Bülbü, B.; Öztürk, G.S.; Vural, M.; Şimşek, R.; Sarioğlu, Y.; Linden, A.; Ülgen, M.; Şafak, C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2052.
27. Budriessi, R.; Bisi, A.; Ioan, P.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Valenti, P.; Chiarini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3423.

- 28.** Şimşek, R.; Şafak, C.; Erol, K.; Ataman, Ş.; Ülgen, M.; Linden, A.; Forsch, A. *Drug Res.* **2003**, 53, 159.
- 29.** Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron lett.* **2007**, 63,4407.
- 30.** Bandgar, B. P.; More, P. E.; Kamble, V. T.; Totre, J. V. *ARKIVOC* **2008**, xv, 1.
- 31.** Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S. *ARKIVOC.* **2008**, xii, 126.
- 32.** Liu, Y; Fu, Q.; Stephanopoulos, M.F.; *Catal. Today.* **2004**, 93, 241.
- 33.** Kantam, M. L.; Ramani, T.; Chakrapani, L.; Choudary, B.M. *Catal. Comun.* **2009**,10,3

# Chapitre II

## Généralité sur les coumarines

## II. 1 Histoire de coumarine

Le nom de coumarine vient de "cumaru" qui est le nom, dans une langue amazonienne, de l'arbre de Tonka dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine. Elle est présente en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et la lavande. On la trouve aussi dans le miel, le thé vert, la cannelle, etc. ....<sup>[1-2]</sup>

La coumarine est stockée dans la plante sous la forme de glucoside de l'acide coumarinique qui se transforme en coumarine sous l'action d'enzymes ou du soleil. ....<sup>[3]</sup>

Pour Perkin, la formule brute de la coumarine était comme pour nous,  $C_9H_6O_2$ , mais Delalande écrivait encore, en 1842, la formule  $C_{36}H_{14}O_5$ . Cependant, Delalande avait montré que la coumarine est dégradée par chauffage avec de la potasse, en acides salicylique et acétique, ce qui pouvait suggérer une voie de synthèse. ....<sup>[3]</sup>

La structure proposée par Perkin en 1868 (soit  $CH_3CO - C_6H_3=C=O$ ) était incorrecte et plusieurs autres structures incorrectes ont été proposées ensuite. Des structures correctes ont été données par Stecker, Fittig et Tiemann. ....<sup>[4]</sup>

## II. 2 Définition

La coumarine est une substance naturelle organique aromatique connue dans la nomenclature internationale comme 2H-1-benzopyrane-2-one qui peut être considérée en première approximation, comme une lactone de l'acide 2-hydroxy-Z-cinnamique. Son odeur de foin fraîchement coupé a attiré l'attention des parfumeurs sur elle dès le XIX<sup>e</sup> siècle. ....<sup>[5]</sup>

Le même terme de coumarine désigne aussi la *classe* des composés phénoliques dérivés de cette dernière molécule, la 2H-1-benzopyrane-2-one. Ces composés possèdent des hydroxyles phénoliques qui peuvent être méthylés ou être engagés dans des liaisons hétérosides, ils constituent alors la génine. Plus d'un millier de coumarines naturelles ont été décrites. Elles sont très largement distribuées dans le règne végétal. ....<sup>[6]</sup>

La coumarine tire son nom de *kumarú*, le nom dans une langue amérindienne tupi de Guyane de l'arbre poussant en Amérique du Sud, le gaïac de Cayenne (*Dipteryx odorata*) de la famille des Fabacées, donnant la fève tonka d'où cette

molécule fut isolée en 1820 par Vogel<sup>5</sup>. Le nom de *tonka* vient aussi du tupi et d'une langue caraïbe de Guyane, le kali'na (ou galibi)<sup>6</sup>....<sup>[7]</sup>

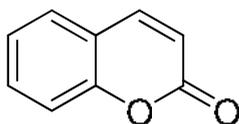


Figure- II-1 : *structure de coumarine*

## II. 3 Odeur de la coumarine

L'odeur est décrite comme odeur de foin fraîchement coupé, mais elle est assez complexe. Le produit concentré a des notes crémeuse, caramel, gousse de vanille. En solution diluée, les notes sont foin coupé, noisette et amande. Les autres facettes parfois citées sont : aigre, doux, épicé, frais, herbe.<sup>[4]</sup>

L'odeur est très sensible à la présence d'impuretés et l'aldéhyde salicylique, produit de départ dans la synthèse, doit être éliminé car il donne une note poussiéreuse gênante.<sup>[4]</sup>

Le seuil olfactif (défini comme la concentration au dessous de laquelle 50% des personnes testées ne sentent rien) est, d'après des mesures faites chez Givaudan-Roure, de 0,23 ng par litre, ou encore  $1,6 \cdot 10^{-12}$  mol par litre. La concentration dans la phase gazeuse au dessus de la coumarine est, à 25° C, de 7,8 mg par litre (0,001 mm Hg) soit environ 34 000 fois la concentration au seuil olfactif. ....<sup>[5]</sup>

## II. 4 Classification

### II. 4. 1 Coumarine simple

La coumarine fut l'une des premières synthèses aromatiques réalisées vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle (1868) par le chimiste anglais William H. Perkin. Quelques années plus tard, en 1882, Paul Parquet (**en**) employa cette molécule de synthèse pour créer *Fougère royale*,

un parfum de la maison éponyme fondée en 1775 par Jean-François Houbigant (devenu *H pour homme*), puis Aimé Guerlain l'utilisa pour *Jicky*, en 1889. Ces usages marquèrent un tournant dans l'histoire des parfums et arômes de synthèse. ....<sup>[6]</sup>

Elle est depuis peu réglementée pour des raisons d'hépatotoxicité

### Propriétés physico-chimiques

- a) Hydro solubilité : faible (1,9 g par l d'eau froide et 20 g/l d'eau portée à ébullition) .
- b) Soluble dans les alcools et dans les solvants organiques comme l'éther diéthylique ou les solvants chlorés.
- c) Cristallographie : solide formé de cristaux orthorhombiques.

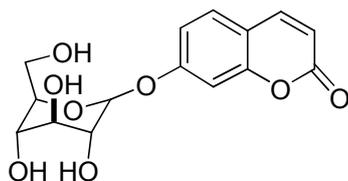
La famille des coumarines est formée des composés phénoliques dérivés de la coumarine simple, la 2H-1-benzopyrane-2-one, molécule elle-même dénuée de groupe hydroxyle phénolique OH. Toutes les coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle phénolique. ....<sup>[7]</sup>

Les divers groupes hydroxyles en C-6, C-7 et C-8, peuvent ensuite

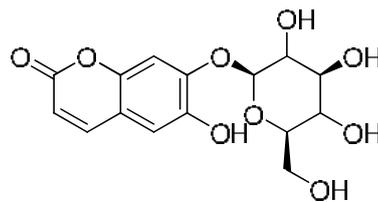
- être méthyles
- Le scopolétole est très répandu dans les enveloppes des graines où il inhibe la germination.

ou être engagés dans une liaison hétéroside<sup>9</sup>. ....<sup>[7-8]</sup>

L'esculoside, présente dans l'écorce du marronnier d'Inde, est réputée veinotonique.



Esculoside

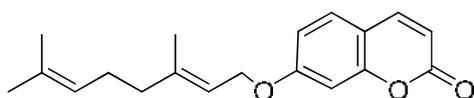


Esculoside

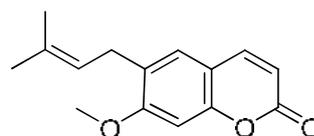
**Figure II-2** : structure quelque coumarine simple

## II. 4. 2 Prényloxycoumarines

Ces molécules peuvent aussi être associées avec des chaînes isopréniques en C5, C10 (monoterpènes) ou plus rarement C15 (sesquiterpènes). ....<sup>[9]</sup>



Auraptène



Subérosine

**Figure II -3 :** *structure quelque Prényloxycoumarines*

Les zestes d'agrumes sont très riches en auraptène.

La fusion de la coumarine avec un hétérocycle supplémentaire à 5 ou 6 atomes donnent deux nouvelles classes<sup>9</sup> ....<sup>[8-9]</sup>

## II. 4. 3 Furanocoumarines

composés formés par la fusion d'un hétérocycle furane avec la coumarine et ses dérivés. L'association peut se faire

- a) soit dans le prolongement de la coumarine (forme linéaire) : psoralène et ses dérivés (bergaptène, impérorine, xanthotoxine, chalepensine)
- b) soit sur le côté (forme angulaire) : angélicine et ses dérivés....<sup>[10]</sup>

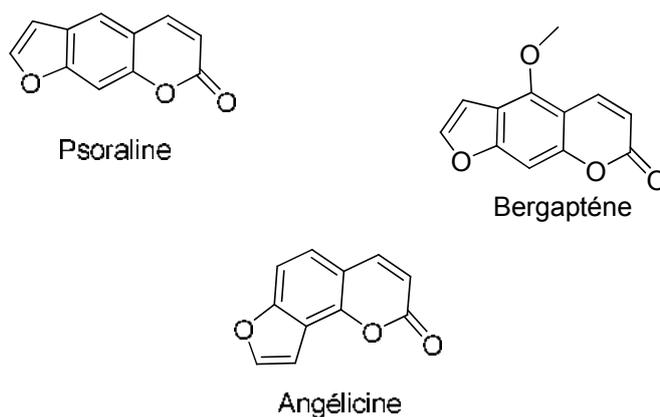


Figure II-4 : structure quelque les furanocoumarines

#### II. 4. 4 Pyranocoumarines

Composés formés par la fusion d'un hétérocycle pyrane avec la coumarine

1. soit dans le prolongement (forme linéaire) : xanthylétine
2. soit latéralement (forme angulaire) : séséline, visnadine...<sup>[11]</sup>



Figure II-5 : structure quelque pyranocoumarines

#### II. 4. 5 Les furanocoumarines linéaires

(psoralène, bergaptène, xanthotoxine) sont *phototoxiques par contact*. Elles peuvent provoquer des dermatites chez les personnes manipulant les plantes qui en contiennent comme le céleri, le persil, le panais, ou les agrumes. Certains agriculteurs peuvent se voir contraint d'abandonner leur activité. ....<sup>[12-13]</sup>

L'assemblage de la coumarine et de trois hétérocycles de furanes donne des aflatoxines, toxines produites par des moisissures au pouvoir cancérigène élevé.

Enfin, un anticoagulant très utilisé en thérapeutique, la warfarine ou coumadine est un dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine

#### II. 4. 6 Dicoumarines (coumarines dimériques)

Ce sont des composés formés par la liaison deux unités coumariniques simples, ....<sup>[13]</sup>

#### II. 5 La coumarine en parfumerie

La première utilisation de la coumarine dans un parfum semble être dans la composition par Paul Parquet, en 1882, de Fougère Royale de Houbigant, qui en contenait environ 10%. Ce parfum est le premier d'une famille dite "Fougère" qui a été définie après son succès. Guy de Maupassant écrivait en 1891 que ce parfum est une "prodigieuse évocation des forêts, des landes, non de leur flore mais de leur verdure".

En 1889 le célèbre parfum **Jicky** de Guerlain utilise une association coumarine / mousse de chêne / salicylate d'amyle / ciste. Il appartient aussi à la famille "Fougère".....<sup>[14]</sup>

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 avec d'autres produits. Ainsi, elle atténue le côté alimentaire de la vanilline et de l'éthylvanilline. L'accord vanilline/coumarine comme base, donne, avec l'essence de bergamote, un effet de chypre. Dans les compositions, elle a un effet retardateur ou fixateur. On admet que 20 g de coumarine ont le même effet que 1 kg de poudre de fèves de Tonka. ....<sup>[14]</sup>

A côté de ces applications, on peut signaler la neutralisation de certaines odeurs : insecticides, peintures, encres ou plastiques et le masquage des odeurs d'iodoforme ou de phénols. Hors du domaine de l'olfaction, on l'utilise en électrochimie car elle améliore le dépôt de cristaux dans le zingage par exemple. Sous l'effet de la lumière et de l'oxygène de l'air, la coumarine se décompose en aldéhyde salicylique, dihydrocoumarine et acide salicylique. ....<sup>[14]</sup>

## II. 6 Répartition botanique et localisation

Elles sont surtout présentes chez les Dicotylédones et abondantes dans certaines familles : Rutaceae, Fabaceae, Apiaceae, Oléaceae, Loganiaceae, Solanaceae, Asteraceae et Hippocastanaceae.

Les coumarines sont formées dans les feuilles et s'accumulent surtout dans les racines et les écorces, ainsi que dans les tissus âgés ou lésés. ....<sup>[15]</sup>

## II. 7 biosynthesis des coumarines

Les coumarines appartiennent à la classe des composés phénoliques, elles constituent, avec les flavonoïdes, les chromones et les isocoumarines, un très vaste ensemble de substances, L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'un noyau benzopyrane. ....<sup>[16]</sup>

Les structures simples des coumarines dérivées de l'acide cinnamique via l'acide aminé phénylalanine comme l'ombelliférone sont trouvées dans plusieurs plantes ....<sup>[17]</sup>

## II. 8 Les différentes propriétés de synthèse des coumarines

### II. 8. 1 Toxicité des coumarines

La coumarine n'est pas toxique en soi, elle peut être convertie par les champignons, en une toxine le dicoumarol qui est typiquement présent dans le foin moisi ; chez le bétail, le dicoumarol provoque des hémorragies fatales en inhibant la vitamine K qui est un facteur de coagulation du sang

Chez l'homme la consommation des espèces végétales qui renferment des furanocoumarines linéaires ou angulaires provoque, s'il est accompagné d'une exposition à la lumière solaire, une dermatite phototoxique d'intensité variable allant du simple érythème jusqu'à l'apparition de bulles et de vésicules au niveau des zones exposées, quelques jours après le contact, les zones touchées présentent une hyperpigmentation ....<sup>[17]</sup>

Les furanocoumarines linéaires peuvent être le support de cycloaddition avec les bases pyrimidiques de l'ADN ou de l'ARN, la duplication des brins est alors bloquée ainsi que la traduction des ARN. Cette propriété est souvent invoquée pour expliquer les caractères mutagènes et carcinogènes de ces molécules....<sup>[17]</sup>

## II. 8. 2 propriétés pharmacologiques

ont été attribuées aux coumarines naturelles, notamment des effets vasoprotecteurs, antioedémateux, antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens, cytotoxiques, ... L'extrait de mélilot et l'esculoside peuvent être utilisés dans le traitement du lymphoedème post- mastectomie ou dans l'insuffisance veinolympatique. Mais l'intérêt thérapeutique des drogues contenant des coumarines et des dérivés coumariniques isolés est relativement limité....<sup>[16]</sup>

avec la vitamine K et agissent en tant qu'inhibiteurs de la vitamine K époxyde réductase au sein de la cascade de coagulation ( Figure II-6)

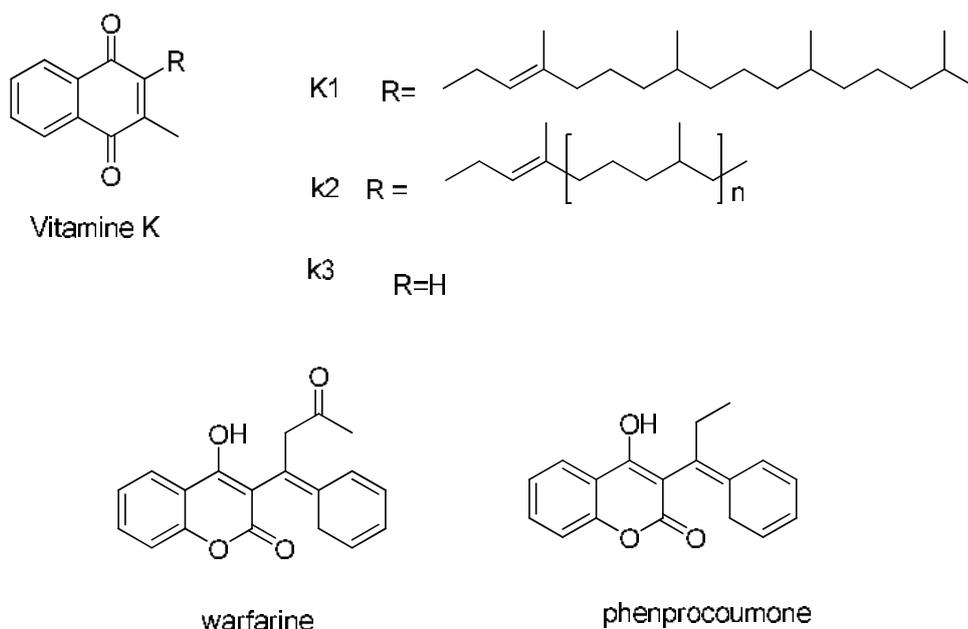
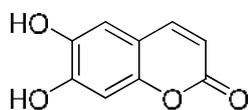


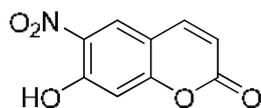
Figure II-6: vitamine K et anticoagulants coumariniques

Depuis une quinzaine d'années, un nombre important de dérivés coumariniques naturels, hémi-synthétiques ou synthétiques a été étudié en tant qu'agents anticancéreux potentiels. Voici quelques exemples :L'esculétine (6,7-dihydroxycoumarine) empêche la prolifération des cellules leucémiques HL-60 par induction d'apoptose....<sup>[16]</sup>

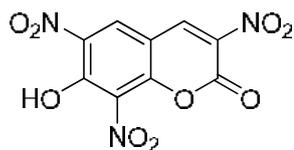


**Figure II-7** :Structure de vesculétine

Des dérivés nitrés de l'ombelliférone ont fait l'objet de travaux approfondis concernant leur potentiel cytotoxique envers des cellules de carcinome rénal et de mélanome.

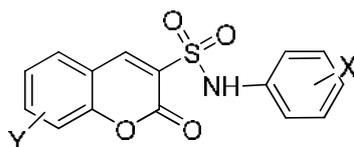


**Figure II-8**– Structure de nitroombelliférone



**Figure II-9**- Structure de 3,6,8,-trinitroombelliférone

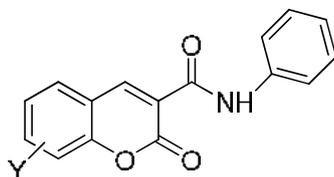
Des coumarin-3-(*N*-aryl)-sulfonamides et des coumarin-3-(*N*-aryl)- carboxamides inhibent laprolifération de différentes lignées cancéreuses en agissant sur des kinases de la signalisation intracellulaire en aval desrécepteurs aux facteurs de croissance....<sup>[17]</sup>



X = F, Br, OH, OMe, NH<sub>2</sub>

Y = Cl, Br, OMe, OEt

**Figure II-10-** Structure de coumarin 3-(*N*-aryl)-sulfonamides



X = Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>

Y = H, Cl, Br, OE

**Figure II-11-** Structure de coumarin-3-(*N*-aryl)- carboxamides

## II. 9 l'activité biologique des coumarines

Le tableau suivant rassemble quelques exemples sur l'activité biologique des coumarines.

Référen	Information	Coumarines	L'activité
[15]	Cette activité dépend de la nature des substituants des coumarines, Plus intéressant, les coumarines peuvent posséder des effets pro inflammatoires : Le Psoralène et Impératorine à une basse dose possèdent une activité <b>anti- inflammatoire</b> , mais à une forte dose a un effet <b>pro inflammatoire</b> .	Angelicine Athamantine Bergaptène Herniarine Impératorine Ledebouviellole Psoralène Scopoletine	<i>anti- inflammatoire</i>
	ils sont montrent que le <b>groupe hydroxyle libre</b> en <b>position 6</b> des coumarines est très important pour <b>l'activité antifongique</b> , tandis que le même libre en <b>position 7</b> est important pour <b>l'activité antibactérienne</b> .	Angalicine Cichoriine Ciichoriine acétate Herniarine Umbelliprenine	<i>Antimicrobienne</i>
[16]	Les Psoralènes, furanocoumarines typiques sont des photosensibilisateurs dans la gamme de 320-380 nm, une gamme où les acides nucléiques et les protéines cellulaires montrent les bandes d'adsorption faible.	Athamantine Bergaptène Isopimpinelline Peucedanine Psoralène Umbélliférone Xanthotoxine	<i>Phototoxicité</i>
[17]	Cette activité baser sur les substituant <b>ortho-dihydroxy</b> , en plus le groupe phényle avoir un rôle très important dans cette activité.	Niffcoumarine Paepalantine Seseline 5-methoxy Seseline Suberosin Xanthyletine Xanthoxyletine	<i>Cytotoxicité</i>

[17]	Quelques coumarines inhibent différents stages du cycle de réplication de HIV.	(-)-Calanolide B Cordatolite A Cordatolite B Coriandrine Imperatorine Suksdorfine	Inhibiteurs de HIV
------	--	--	--------------------

**Tableau II. 1:** *Quelques exemples sur l'activité biologique des coumarines.*

## Bibliographie

- 1 - Hamimed S : « Caractérisation chimique des principes à effet antidermatophyte des racines d'*Anacyclus pyrethrum* L. », thèse pour l'obtention du diplôme de magister UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE ; 2009
- 2 -Harkati B, « valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille ASTERACEAE : *Scorzonera Undulata* », thèse de doctorat UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE ; 2011
- 3 -Potapov V et Tatarintchik K, (Chimie Organique), édition mir, mosco,1981.
- 4 -Bruneton J ;(pharmacognosie photochimie plantes médicinales). 2ème édition1999,Pris.
- 5 -Boubacar S, « Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Combretum glutinosum* Perr.Ex DC(combretaceae) » .Université de Bamako .2005
- 6 -Mogode D, « Etude phytochimique et pharmacologique de *Cassia nigricans* Vahl (Caesalpinaceae) utilisé dans le traitement des dermatoses au Tchad » .Université de Bamako ,2005.
- 7 -[www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)
- 8 -Brune ton 1999
- 9 -Pechmann 1884 ; woodruff1955 ; campos-toi mil et al.2002
- 10 -Cromwell & Peck 1953 ; Carey &Sandberg 1997.
- 11-Hoult & paya 1996 ; Brune ton 1999
- 12 -Chu et al.2001 ; Wang et al. 2002
- 13 -Finn et al.2002 ; Finn et al .2003 ; Finn et al .2004b, 2004a, 2005
- 14 -Reddy et al.2004 ;Reddy et al.2005
- 15-Rouxel, T., 1989
- 16-Crépy, M.N.,2006.
- 17 -Kostova, I.,2005. Kostova, I *et al.*,2006.Spino, C *et al.*,1998.Singh, I.P *et al.*,2005.

# Chapitre III

## Partie expérimentale

### III. 1 Introduction

Le produit que l'ont va synthétiser fait intervenir comme intermédiaires réactionnels des dérivés de benzaldéhydes. Ces molécules sont des composés qui possèdent des propriétés thérapeutiques (anticoagulantes et antioedématisques).

Nous pourrions à la fin de ce présent rapport faire une comparaison

### III. 2 Verreries et produit utilisés :

#### III. 2. 1 Appareillage

- Balance électrique
- Etuve
- Rota vapeur
- Lampe UV adaptée pour révéler les plaques CCM utilisées

#### III. 2. 2 Verrerie

- béciers de 100 mL
- Un erlenmeyer de 100 mL
- Une éprouvette graduée de 50 mL
- Cristalliseur
- Entonnoir Büchner
- Support, noix pour la fiole à vide
- Papiers filtre pour le filtre Büchner
- Spatule
- Baguette en verre
- Coupelle
- Feuilles de papier filtre ou papier « essuie tout »
- Cuve de chromatographie contenant l'éluant pour la chromatographie (mélange cétone - hexane en proportions volumiques 4 / 6)
- Une plaque CCM en silice

- Quatre tubes à hémolyse en verre
- Tubes capillaires pour effectuer les dépôts sur les plaques CCM
- Petite pipette

### III. 2. 3 Produit chimique

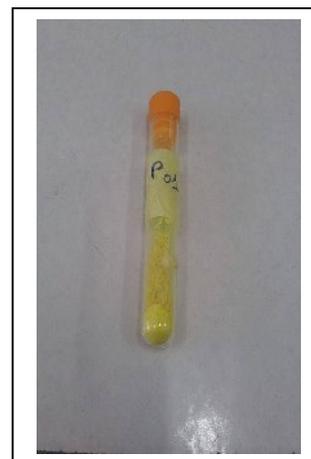
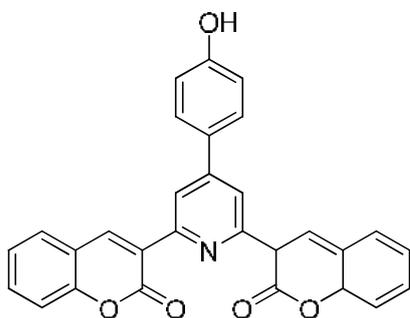
- 3-acetyl-2H-chromen-2-one
- 4-hydroxybenzaldehyde
- 4-methoxybenzaldehyde
- 4-bromobenzaldehyde
- 4-nitrobenzaldehyde
- L'acétat ammonium
- Ethanol
- Acide acétique l'éluant pour la chromatographie (mélange cétone - hexane en proportions volumique)

### III. 3. Préparations des dérivés de benzaldéhydes

#### III. 3. 1 Mode opération général

Un mélange de dérivé benzaldehyd (1 mmol), et 3-acetylcoumarin (2mmol) et de l'acétate d'ammonium (4 mmol) dans l'acide acétique(5ml) a été scelle dans un flacon avec un bouchon contenant un sepatum.le flacon chargé a ensuite été placé dans la cavité du réacteur a micro-ondes chauffé a 150 W et 150 °C pendant 5-8min (contrôle par CCM).le mélange réactionnel a été laissé au répons a température ambiante pour se solidifier. le produit brut a été recueilli, lavé avec l'ethanol et recristallisé dans léthanol a 95%

### III. 3. 2 Préparation de :3-(4-(4-hydroxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-on



**Figure-III-1** -: structure 3-(4-(4-hydroxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

#### OH

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.3$ , 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  212.87, 171.12, 167.26, 164.60, 162.69, 159.39, 154.42, 141.43, 138.13, 137.73, 137.46, 137.32, 135.01, 133.57, 129.16, 125.70, 125.08, 39.52.

Le produit obtenu est sous forme de cristaux jaunes de masse : **m=299mg**

$$T_{\text{fusion}} = 252-253 \text{ } ^\circ\text{C}$$

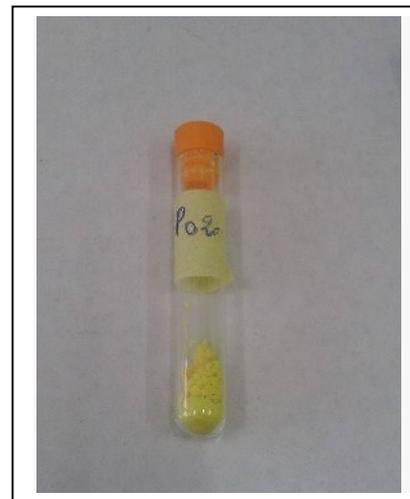
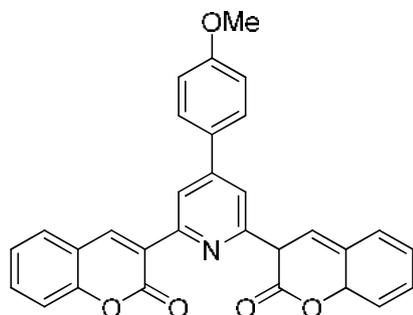
$$R_{dT} = m_{\text{exp}}/m_{\text{th}}$$

$$299/461,13 = 0,648$$

$$R_{dT} = 64.84\%$$

On conclut que le produit obtenu est pur et le rendement est plutôt bon.

### III. 3. 3 Preparation de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one



**Figure-III-2:** 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

#### OMe

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (td,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  212.87, 171.12, 168.71, 164.60, 162.69, 159.39, 154.42, 141.43, 138.77, 138.13, 137.66, 137.46, 135.01, 133.57, 129.16, 125.70, 123.05, 64.59, 39.52.

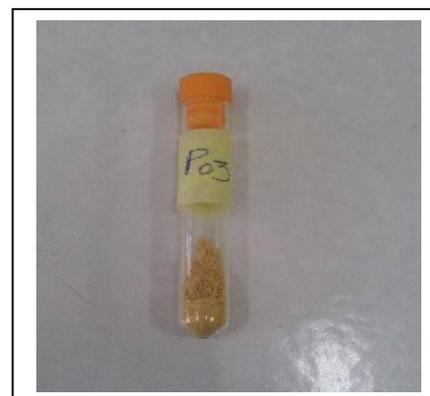
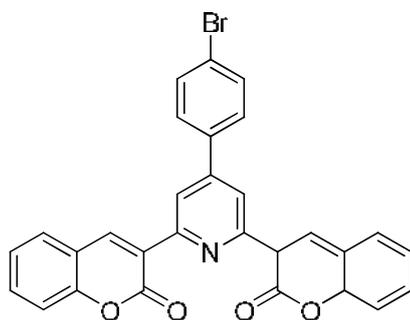
Le produit obtenu est sous forme de cristaux jaunes de masse : **m=280mg**

**$T_{\text{fusion}} = 252-253^\circ\text{C}$**

**$R_{\text{dt}} = 58,93 \%$**

On conclut que le produit obtenu est pur et le rendement est plutôt bon.

### III. 3. 4 Préparation de :3-(4-(4-bromophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one



**Figure-III-3:** 3-(4-(4-bromophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

#### NO2

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 6.32 (dd,  $J = 10.4$ , 2.4 Hz, 2H), 6.16 – 6.01 (m, 2H), 5.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  162.55, 162.34, 154.47, 154.13, 154.06, 153.18, 148.58, 145.86, 143.79, 135.20, 132.87, 131.29, 129.56, 129.43, 129.01, 128.90, 126.02, 125.86, 125.01, 124.79, 124.31, 123.88, 123.53, 120.60, 117.14, 47.59.

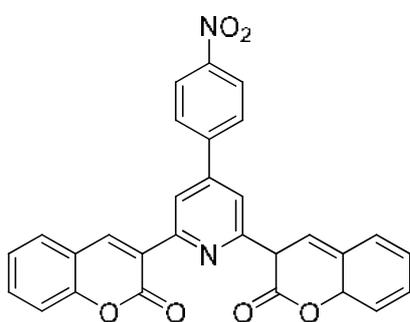
Le produit obtenu est sous forme de cristaux orange de masse :  $m = 399$  mg

$T_{\text{fusion}} = 252\text{-}253^\circ\text{C}$

$R_{\text{dt}} = 76,28\%$

On conclut que le produit obtenu est pur et le rendement est plutôt bon.

### III. 3. 5 Préparation de : 3-(4-(4-nitrophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-ihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one



**Figure-III-4.3-(4-(4-bromophenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro2Hchromenyl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one**

#### **Br**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.41 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 10.4, 2.8$  Hz, 2H), 6.13 – 5.98 (m, 2H),  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  162.55, 161.98, 156.04, 154.13, 150.83, 145.86, 139.66, 132.87, 131.73, 129.56, 128.89, 126.44, 125.01, 122.48, 120.60, 117.14.

Le produit obtenu est sous forme de cristaux orange de masse :  $m = 390\text{mg}$

$T_{\text{fusion}} = 252\text{-}253^\circ\text{C}$

$R_{\text{dt}} = 79,57\%$

On conclut que le produit obtenu est pur et le rendement est plutôt bon.

# Chapitre IV

## Résultats et discussion général

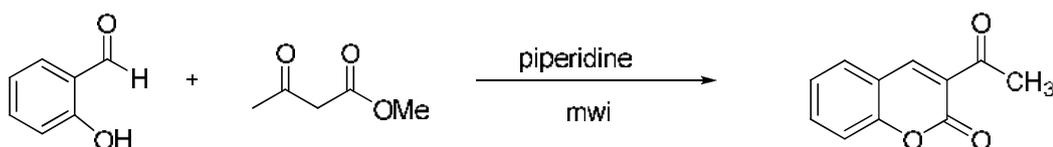
## IV. 1 Introduction

Le but ce travail a été de synthétiser de nouveaux 3,3' - (4-arylpyridine-2,6-diyl) bis (2H-chromène-2-one) les dérivés de 3-acetylcoumarin, les aldéhydes aromatiques correspondants, et de l'acétate d'ammonium. synthèse de cette classe de composés importants, mais enrichit aussi des enquêtes sur les réactions multi-composants assistée par micro-ondes. En outre, cette procédure présente les principaux avantages de peu de temps de réaction, de bons rendements, faible consommation d'énergie, opération facile, et respect de l'environnement.

## IV. 2 Synthèse des précurseurs

### IV. 2. 1-Synthèse de 3-acetyl-2h-chromen-2-one

Le précurseur 3-acetyl-2h-chromen-2-one (3) a été préparé par une réaction de Knoevenagel des salicylaldéhyde (1) avec 3-oxobutanoate de méthyle (2) en présence de l'éthanol et le piperidine. Le mélange réactionnel porté à température ambiante pendant 5-8 min



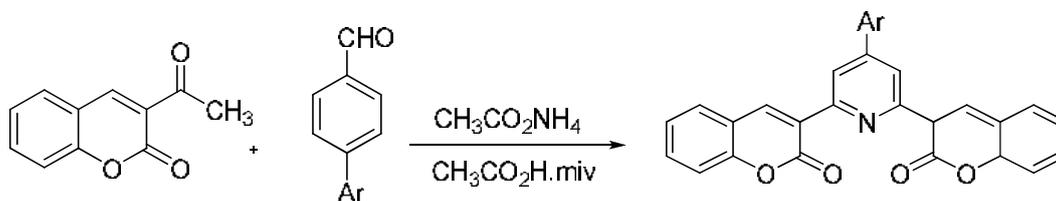
**Schéma IV-1 :** Synthèse de 3-acétyl-2H-chromen-2-one

La structure proposée de produit préparé ont été confirmées par les méthodes spectroscopique usuelles (RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)

### VI. 2. 2 Synthèse de 3,3'' -(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen- 2-one) des dérivé

Cette méthodes basé sur le port micro-onde un mélange de 3-acétylcoumarine (1) et de dérivée de benzaldéhyde et acétate d'ammonium en présence de l'acide acétique pendant 5-8 min la réaction conduit formation des 3,3'' -(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen- 2-one) des dérivés la réaction

est représentée dans le schéma qui suit (**schéma IV-2**) et les résultats obtenus sont réunis dans

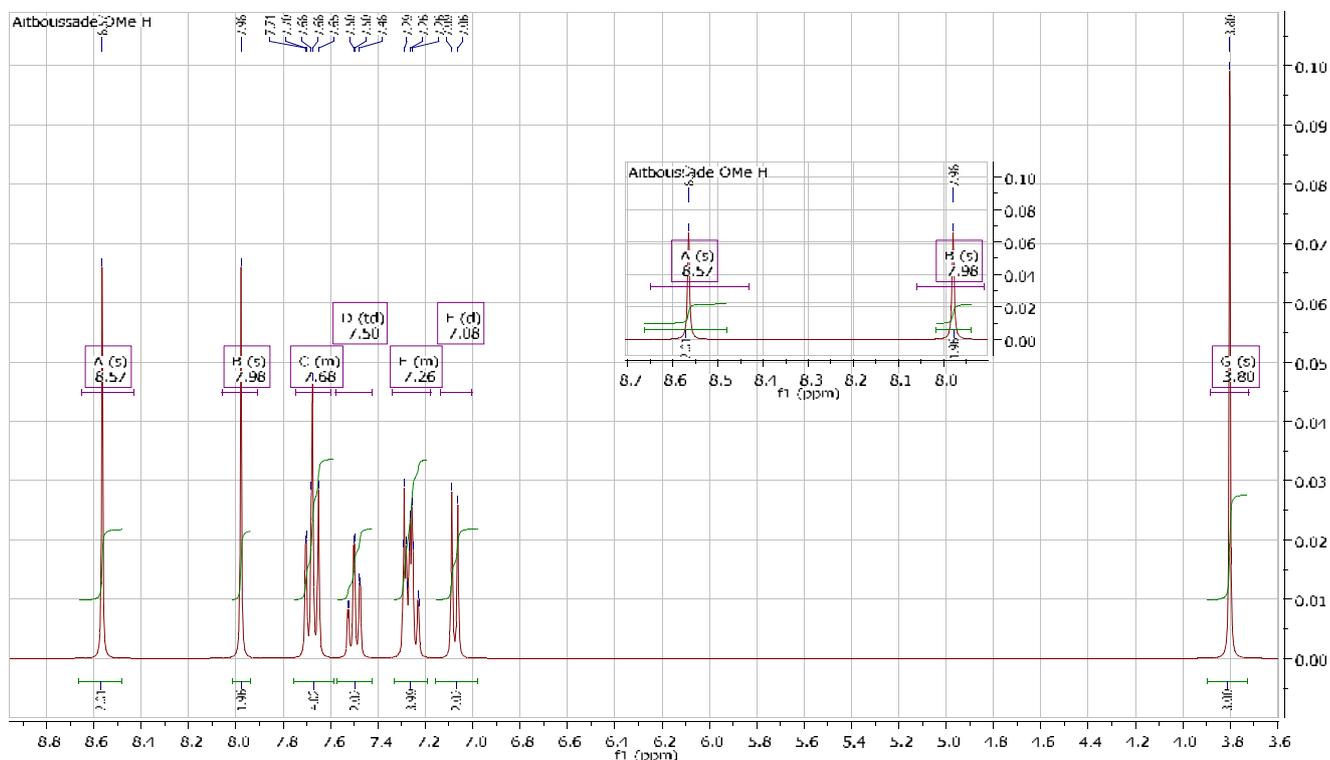


**schéma IV-2** : 3,3'-(4-arylpuridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen-2-one) des dérivés

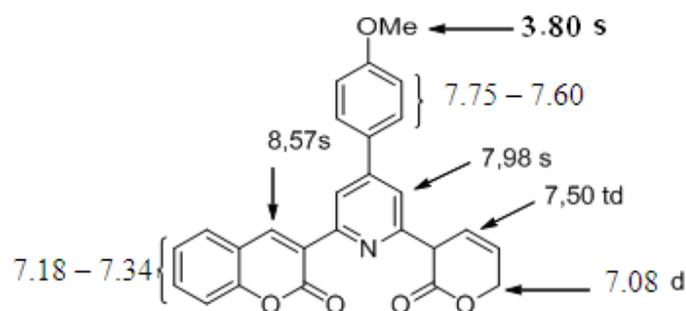
### IV. 3. Données spectrales de 3-(4-(4-méthoxyphényl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one

Dans ces conditions, nous avons bien réalisé une réaction de condensation. Le produit obtenu a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$

#### IV. 3.1. RMN $^1\text{H}$ : Caractérisation par RMN $^1\text{H}$ à 300MHz dans DMSO:



La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous:

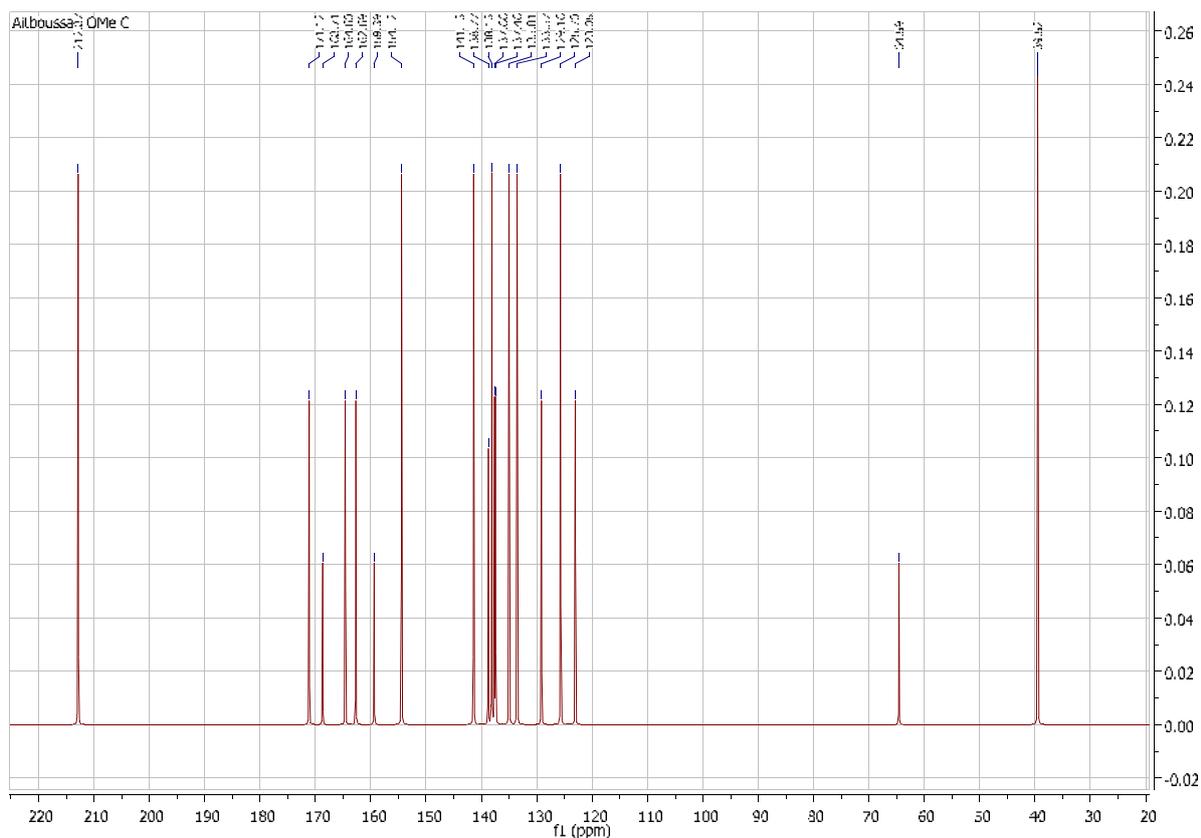


**SchémaIV-3: RMN<sup>1</sup>H de 3-(4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one**

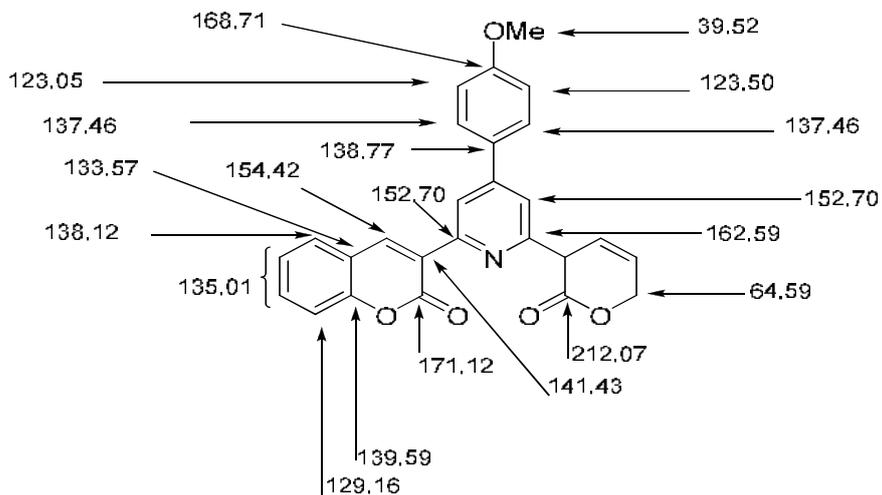
Nous avons l'apparition des signaux caractéristiques suivants:

- Un pic singulet à 3.80 ppm (3H)
- Des pics doublet à 7.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)
- Des pics multiplet à 7.18 – 7.34 (m, 2H)
- Des pics doublet à 7.50 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H)
- Des pics multiplet à 7.75 – 7.60 (m, 2H)
- Un pic singulet à 8.57 (s, 1H)
- Un pic singulet à 7.98 (s, 1H)

**IV. 3.2. RMN <sup>13</sup>C :** Caractérisation par RMN <sup>13</sup>C à 300 MHz dans le DMSO.



La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous:



**Schéma IV-4: RMN  $^{13}\text{C}$  de 3-(4-(4-méthoxyphényl)-6-(2-oxo-3,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-2H-chromen-2-one**

## IV. 4. Mécanisme réactionnels général

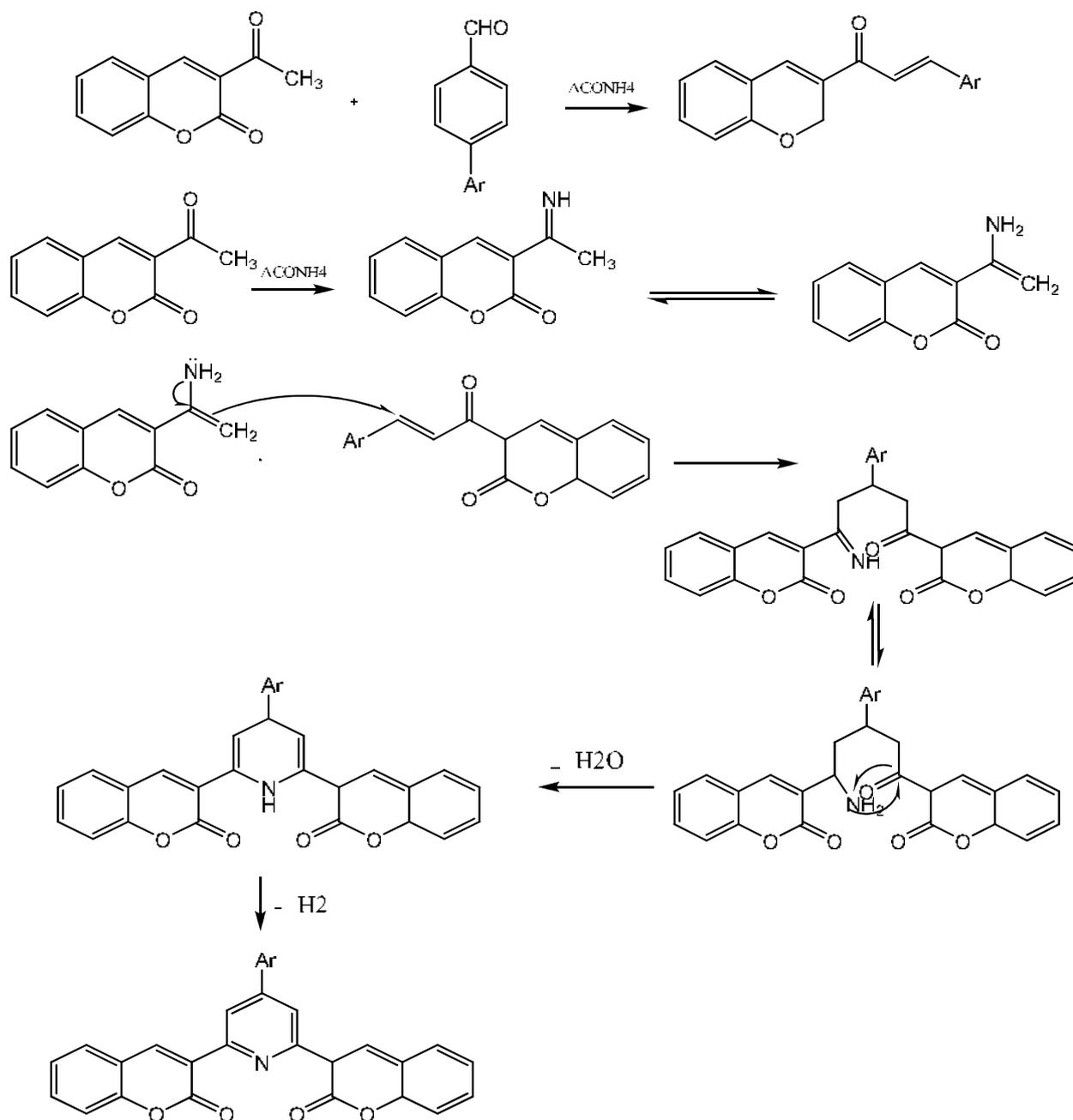


Schéma-IV-5 : mécanisme probable de formation de 3,3'-(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen-2-one) des dérivés

# Conclusion générale

## **CONCLUSION**

Une série de dérivés de 3,3-(4-arylpypidine-2,6-diyle ) bis (2H-chroméne -2-one) ont été synthétise par une réaction a trois composant (ont pot) de 3-acetylcoumarin,un aldéhyde aromatique et de l'acétate d'ammonium dans de l'acide acétique sous irradiation micro-onde. cette procédure présente les principaux avantage de peu de temps de réaction de bon rendement ,faible consommation d'énergie, opération facile et respect de l'environnement Tous les produit ont été caractérisés par spectroscopie RMN

## Abstract :

The Hantzsch reaction are two major reactions among the largest multi-component reactions. Therefore the main objective of this work was the development of new dihydropyridines driveways. according to Hantzsch reaction.

The first chapter of this thesis is based on the synthesis des dérivés de Idihydropyridine according to general reaction Hantzsch .

The second chapter is devoted to the synthesis of coumarine

Part third And fourth focus on the work that you've done with the stated results obtained

## Résumé :

La réaction de Hantzsch sont deux grandes réactions parmi les plus importantes des réactions multi-composantes. donc l'objectif principal de ce travail était la mise au point de nouvelles voies d'accès dihydropyridines d selon la réaction de. Hantzsch

Le premier chapitre de ce mémoire repose sur la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine selon la réaction générale de Hantzsch,

Le deuxième chapitre, est consacré à la synthèse. coumarine .

Le troisième et quatrième chapitre se concentrent sur le travail que vous avez fait avec les résultats énoncés obtenus

## الملخص :

يعتبر تفاعل هانتزش ضمن أهم التفاعلات متعددة المركبات حيث كان الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تطوير طرق جديدة

للتحصل على الديهيدروبيريدين dérivés de dihydropyridine

- الجزء الأول لهذه المذكرة يركز على اصطناع الديهيدروبيريدين dérivés de dihydropyridine تبعاً لتفاعل

هانتزش العام

- في حين تم تكريس الجزء الثاني لهذه المذكرة في اصطناع coumarine

- الجزء الثالث و الرابع يتركز على العمل الذي قمت به مع ذكر النتائج المتحصل عليها