

ALGERIAN DEMOCRATIC AND POPULAR REPUBLIC

Ministry of Higher Education and Scientific Research

**Ziane Achour University of DJELFA**

**Faculty of Exact Sciences and Computer Science**

**Department of Chemistry**



**THESE**

Submitted for the award of the degree of

**DOCTORATE LMD IN SCIENCE**

**Specialty:** Organic Chemistry

**By : JAAFAR Lakhder**

**THESIS**

**TARGETED SYNTHESIS OF ASYMMETRIC ALKYLATED  
COUMARIN DERIVATIVES AS POTENTIAL SARS-CoV-2 MAIN  
PROTEASE INHIBITORS: CASCADE ADDITION, ALKYLATION,  
MOLECULAR DOCKING, AND ADME EVALUATION**

**Defended publicly on : 05/02/2026**

**before the examination jury composed of :**

Issaoui El-Ragadia	Professor, University of Djelfa	President
Lahrech Mokhtar Boualem	Professor, University of Djelfa	Rapporteur and Supervisor
Rahmani Salah Eddine	Associate Professor (Class A), University of Djelfa	Examiner
Heiyouani Khira	Professor, University of Djelfa	Examiner
Yousfi Mohamed	Professor, University of Laghouat	Examiner
El Aanz Touhami	Professor, University of El Oued	Examiner
Djemoui Amar	Professor, University of Djelfa	Guest

Academic year : 2025/2026

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université ZIANE ACHOUR de DJELFA**

**Faculté des Sciences Exactes et Informatique**

**Département de chimie**



**THESE**

Présenté pour de l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT LMD EN SCIENCES**

**Spécialité : Chimie organique**

Par : **JAAFAR Lakhder**

**Thème**

**SYNTHÈSE CIBLÉE DE DÉRIVÉS DE COUMARINE ALKYLÉS  
ASYMÉTRIQUES COMME INHIBITEURS POTENTIELS DE LA  
PROTÉASE PRINCIPALE DU SARS-COV-2 : ADDITION EN  
CASCADE, ALKYLATION, DOCKING MOLÉCULAIRE ET  
ÉVALUATION ADME**

**Soutenu publiquement le : 05/02/2026**

**devant le jury d'examen composé de :**

Issaoui El-Ragadia	Professeur, U. Djelfa	Président
Lahrech Mokhtar Boualem	Professeur, U. Djelfa	Rapporteur et superviseur
Rahmani Salah Eddine	Maître de conférences A, U. Djelfa	Examineur
Heiyouani Khira	Professeur, U. Djelfa	Examineur
Yousfi Mohamed	Professeur, U. Laghouat	Examineur
El Aanz Touhami	Professeur, U. El Oued	Examineur
Djemoui Amar	Professeur, U. Djelfa	Invité

Année 2025/2026

# الإهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، وبفضله وكرمه تيسرت السبل ودُلت الصعوبات وأشكر الله عز وجل على ما منّ به عليّ من توفيق وهداية، وأسأله القبول والسداد.

أهدي هذا العمل بتواضع

إلى والديّ

إلى زوجتي وأطفالي

إلى إخوتي وأخواتي

إلى أصدقائي

وإلى كل من ساندني، من قريب أو بعيد

طوال هذا المشوار الأكاديمي.

مع خالص امتناني وتقديري.

# *Remerciements*

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique et de Substances Naturelles, à la Faculté des Sciences et de Technologie de l'Université Ziane Achour de Djelfa, sous la direction de Monsieur le Professeur **M. B. Lahrech**, à qui j'exprime ma profonde reconnaissance pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils précieux et sa rigueur scientifique.

J'exprime également mes remerciements aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour leurs remarques constructives.

Je tiens à exprimer un remerciement tout particulier à Monsieur le Professeur **M. B. Lahrech**, pour la qualité de son encadrement, sa grande disponibilité, la pertinence de ses orientations scientifiques et son exigence méthodologique tout au long de ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Djemoui Amar**, Doyen de la Faculté des Sciences et de Technologie, pour son soutien institutionnel et l'intérêt qu'il a porté à ce travail de recherche.

Je tiens également à remercier chaleureusement Madame le Professeur **Issaoui El-Ragadia**, Vice-Doyenne de la Faculté, pour son appui, sa bienveillance et son accompagnement administratif durant le parcours doctoral.

Je souhaite exprimer ma vive gratitude à Monsieur **Mohamed Otmane**, agent administratif, pour son aide précieuse, sa disponibilité et son efficacité dans la facilitation des démarches administratives.

Enfin, je remercie toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

# Liste des Figures

## Chapitre I

Figure 1 Structure de la Técarfarine.....	11
Figure 2 Structures coumarines rapportées par Couttolenc et ses collaborateurs .....	13
Figure 3 Structure de l'osthole de coumarine naturelle .....	15
Figure 4 Esters de coumarine inhibiteurs de la KLK7 .....	15
Figure 5 Structure chimique de la styrylcoumarine .....	17
Figure 6 Dérivé 4-arylamino-3-nitrocoumarine .....	18
Figure 7 Coumarines linéaires isolées des fruits de <i>Peucedanum luxurians</i> Tamamsch .....	19
Figure 8 Dérivés de coumarine conjugués à un fragment contenant un imidazole.....	21
Figure 9 Esculétine.....	23
Figure 10 Préparation de la coumarine-carbonothioate.....	37
Figure 11 Synthèse de chalcones portant le motif coumarinique.....	37
Figure 12 Synthèse en trois étapes de dérivés 3-aryl-5-substitués de coumarine .....	38
Figure 13 Réactions en cascade.....	39
Figure 14 Synthèse de dérivés coumarine-triazole .....	40
Figure 15 Synthèse de coumarine-1,2,4-triazolidine-3-thiones substituées.....	40
Figure 16 Synthèse de coumarine-1,2,4-triazolidine-3-thiones substituées.....	40
Figure 17 Synthèse de la 7-(4-(4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl) butoxy)-2H-chromen-2-one .....	41
Figure 18 Synthèse de la pyrén[4,5-d]imidazol-coumarine .....	41
Figure 19 Synthèse de nouveaux dérivés coumarine-pyrazole carboxamide.....	41
Figure 20 Synthèse en « one-pot » de benzylpyrazolyl-coumarine .....	42
Figure 21 Synthèse d'analogues chromène-quinoléine et chromène-thiazole .....	42
Figure 22 Synthèse de nouveaux hybrides coumarine-1,2,4-oxadiazole .....	43
Figure 23 Synthèse d'hybrides coumarine-pyridine.....	43
Figure 24 Synthèse du (E)-N'-((7-hydroxy-2-oxochroman-8-yl)méthylène)nicotinohydrazide.....	44
Figure 25 Préparation de dérivés indole-coumarine.....	44
Figure 26 Synthèse des indolo[2,3-c]coumarines .....	44
Figure 27 Synthèse des dérivés coumarine-imide cyclique.....	45

Figure 28 Synthèse d'un capteur fluorescent à base de coumarine.....	46
Figure 29 Synthèse du 2-((7-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-2H-chromen-8-yl)méthylène)malononitrile .....	46
Figure 30 Voie de synthèse de colorants.....	47
Figure 31 Synthèse de dérivés d'isoxazoline captifs de la coumarine .....	47
Figure 32 Synthesis of coumarin–benzoxazole derivatives .....	48
Figure 33 Synthèse des furo[3,2-c]coumarines.....	48
Figure 34 Synthèse des hybrides coumarine–thiophène .....	48
Figure 35 Synthèse de colorants à base de coumarine .....	49
Figure 36 Synthèse des esters d'azocoumarine .....	50
Figure 37 Synthèse de coumarines colorantes azoïques .....	50
Figure 38 Synthèse des ligands coumarine-N-acylhydrazone et des complexes Ru(II) .....	50
Figure 39 Voie de synthèse de la coumarine (C) et structure présumée du complexe (C-Cu <sup>2+</sup> ).....	51
Figure 40 Fusion de pyrido[2,3-b]porphyrines à la coumarine via une réaction « one-pot » .....	51
Figure 41 Voie de synthèse du réticulant 7-méthacryloyloxy coumarine (1) .....	52
Figure 42 Voies de synthèse des polymères à chaînes croisées .....	52
Figure 43 Incorporation de monomères fluorescents contenant une unité coumarinique.....	53
Figure 44 Fonctionnalisation covalente du dendrimère PAMAM par un dendron hybride bisMPA portant des motifs cholestérol et coumarine .....	53
Figure 45 l'interface du logiciel AutoDock Vina.....	72
Figure 46 illustrant l'interface du logiciel Discovery Studio Visualizer.....	74
Figure 47 illustre l'interface du site Web PDB RCSB protein data bank .....	75
Figure 48 illustre l'interface du site Web PubChem .....	75
Figure 49 illustre, à gauche, la structure moléculaire en 2D obtenue avec ChemDraw, et à droite, sa représentation tridimensionnelle générée par Chem3D.....	76
Figure 50 illustre l'interface du Logiciel AutoDockTools.....	76
Figure 51 illustre l'interface utilisateur du site web SwissADME.....	79
Figure 52 Représentation combinée du modèle « Boiled Egg » (générée à l'aide de SwissADME). .....	80

## Chapitre II

II- Figure 1 Stratégie de synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel.....	84
II- Figure 2 Synthèse du dérivé 1 (methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate) .....	85
II- Figure 3 Synthèse du dérivé 3 (methyl 8-ethoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate).....	86
II- Figure 4 Synthèse du dérivé 5 (methyl 7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate).....	86
II- Figure 5 Représentation schématique de la synthèse des dérivés de la coumarine 1, 3 et 5.....	87
II- Figure 6 Stratégie de synthèse adoptée pour la préparation des coumarines asymétriques .....	91
II- Figure 7 Alkylation des coumarines par le bromure d'allyle : conditions et produits .....	93
II- Figure 8 Alkylation des coumarines par le bromure de propargyle : conditions et produits .....	94
II- Figure 9 Alkylation des coumarines par le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène : conditions et produits.....	95
II- Figure 10 Alkylation des coumarines par le chlorure de benzyle: conditions et produits .....	96
II- Figure 11 Alkylation des coumarines par le chlorure de méthylbenzyle : conditions et produits.....	97
II- Figure 12 Mécanisme d'addition en cascade et d'alkylation menant à la formation de dérivés de coumarines .....	97
II- Figure 13 illustre la structure tridimensionnelle de la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O) .....	103
II- Figure 14 Structures chimiques des ligands synthétiques et de l'hydroxychloroquine (HCQ) standard .....	104
II- Figure 15 RMSD du ligand docké (en vert) par rapport au ligand de référence dans les structures cristallines (en bleu) (créée avec Discovery Studio Visualizer).....	106
II- Figure 16 Interactions 3D des composés 2a (a), 2b (b), 2c (c), 2d (d), 4a (e), 4b (f), 4c (g), 4d (h), 4e (i), 6a (j), 6b (k), 6c (l) et HCQ (m) avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O), visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualize .....	111
II- Figure 17 Représentations 2D des interactions entre les acides aminés de la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O) et les dérivés de la coumarine : 2a (a), 2b (b), 2c (c), 2d (d), 4a (e), 4b (f), 4c (g), 4d (h), 4e (i), 6a (j), 6b (k), 6c (l) et HCQ (m).....	115
II- Figure 18 Représentation combinée Boiled egg (générée à l'aide de SwissADME) des dérivés de coumarine : 2a, 2b, 2c, 2d, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 6a, 6b, 6c et HCQ.....	124

## Liste des Tableaux

### Chapitre I

Tableau 1 Conditions de réaction utilisées par la réaction de Perkin.....	56
Tableau 2 Conditions de réaction utilisées par la réaction de Wittig (adapté).....	57

### Chapitre II

II- Tableau 1 Rendement, aspect physique et point de fusion des coumarines 1, 3 et 5 synthétisées.....	88
II- Tableau 2 Caractéristiques et rendements des dérivés de coumarine synthétisés 2a à 6c.....	98
II- Tableau 3 Interactions de docking moléculaire de l'HCQ et des dérivés de la coumarine avec la protéase du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O).....	108
II- Tableau 4 Paramètres physicochimiques et propriétés ADME prédits par SwissADME pour les dérivés de la coumarine et l'hydroxychloroquine (HCQ) .....	122

## Liste des Schémas

Schéma 1 Réaction de l'énolate de zinc avec la coumarine activée .....	33
Schéma 2 Représentation des réactions A et B de cyclopropanation des coumarines 3-substituées .....	33
Schéma 3 Réaction de Sakurai catalysée par Yb(OTf) <sub>3</sub> sur la coumarine substituée en C4.....	34
Schéma 4 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une coumarine activée et un azométhine ylide .....	34
Schéma 5 Réaction de Michael sur une coumarine phosphorylée et formation de $\delta$ -lactones .....	35
Schéma 6 cycloaddition [3+2] suivie d'un transfert d'acyle.....	36
Schéma 7 Réaction organocatalytique .....	36

## SOMMAIRE

Abréviations .....	1
Introduction générale.....	3

### **CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les coumarines et concepts du docking moléculaire**

<b>Première partie : Activités biologiques et applications thérapeutiques des coumarines.....</b>	<b>6</b>
I. Activités biologiques des coumarines.....	6
I.1. Inhibition de la protéase du SARS.CoV.2 par les dérivés de coumarine .....	6
I.1.a. Approches comparatives avec l'hydroxychloroquine .....	6
I.1.b. Approches indépendantes des dérivés de coumarine .....	9
I.2 Applications thérapeutiques des coumarines : Études biologiques et modélisation moléculaire.....	10
I.2.1. Activité anticoagulante .....	10
I.2.2. Activités antioxydantes .....	12
I.2.3. Activités anti.inflammatoires .....	14
I.2.4.. Activités anticancéreuses .....	16
I.2.5. Activités antibactériennes .....	19
I.2.6. Activités antifongiques.....	21
I.2.7. Activités antivirales .....	23
I.2.8. Activité antidiabétique .....	24
I.2.9. Neuroprotection : effet sur la maladie d'Alzheimer .....	26
I.2.10. Activité anti-convulsivante .....	27
I.2.11. Activité anti-tyrosinase .....	27
I.3. Autres applications de la coumarine.....	28
I.3.1. Systèmes alimentaires .....	28
I.3.2. Complexes Coumarine.Métal.....	28
I.3.3. Photopropriétés des coumarines .....	29
I.3.3.1. Les coumarines en tant que groupes protecteurs photoclivables (PPG).....	29
I.3.3.2. Les coumarines comme sondes fluorescentes .....	30
<b>Deuxième partie : Réactivité chimique et voies de synthèse des dérivés de coumarine.....</b>	<b>32</b>
<b>II. Réactivités des coumarines.....</b>	<b>32</b>
II.1. Réactivité de la double liaison lactonique .....	32

II.1.1. Réaction de l'énolate de Zinc sur la coumarine .....	32
II.1.2. Cyclopropanation asymétrique de coumarines 3-substituées .....	33
II.1.3. Réaction de Sakurai sur la coumarine .....	34
II.1.4. Réaction de Cycloaddition 1,3-dipolaire .....	34
II.1.5. Réaction de Michael .....	35
II.1.6. Cycloaddition [3+2] suivie d'un transfert d'acyle.....	35
II.1.7. Réaction organocatalytique .....	36
II.2. Dérivés de la coumarine et leur réactivité structurale .....	37
II.2.1. Dérivés de la coumarine alkylés et arylés .....	37
II.2.2. Réactivité en cascade des dérivés de coumarine .....	38
II.2.3. Hybrides coumarine-triazole.....	40
II.2.4. Structures coumariniques incorporant un noyau imidazole .....	41
II.2.5. Hybrides coumarine-pyrazole .....	41
II.2.6. Systèmes coumariniques enrichis en thiazole, quinoléine et diazole .....	42
II.2.7. Dérivés coumariniques à motif pyridine .....	43
II.2.8. Dérivés coumarine-indole .....	44
II.2.9. Synthèse de nouvelles bis.coumarines et de pyranocoumarines .....	45
II.2.10. Structures coumariniques fonctionnalisées par un motif imide.....	45
II.2.11. Coumarines modifiées par une fonction cyano .....	46
II.2.12. Dérivés coumariniques à noyau oxazole .....	47
II.2.13. Furocoumarines et analogues structuraux diversifiés.....	48
II.2.14. Dérivés coumarine-thiophène .....	48
II.2.15. Esters et colorants azoïques dérivés de la coumarine .....	49
II.2.16. Complexes métalliques à base de coumarine .....	50
II.2.17. Polymères dérivés de la coumarine .....	52
II.2.18. Macromolécules dendritiques à fluorescence coumarinique.....	53
<b>III. Différentes méthodes de synthèse des coumarines .....</b>	<b>54</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>54</b>
<b>II. Synthèse de dérivés de coumarine à partir d'aldéhydes.....</b>	<b>54</b>
II.1. Synthèse de coumarine par condensation de Knoevenagel .....	54
II.1.1. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de malonate d'éthyle .....	54
II.1.2. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de l'acide de Meldrum .....	55
II.2. Synthèse par condensation de Perkin .....	55

II.3. Synthèse par réaction de Wittig.....	57
II.4. Réaction d'addition de Michael .....	58
III. Synthèse à partir d'alcynoates .....	59
IV. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de phénols.....	59
IV.1. Synthèse par réaction de Pechmann .....	59
IV.2. Synthèse par réaction de couplage .....	61
V. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de cétones .....	61
VI. Synthèse de dérivés de coumarine en conditions vertes .....	62
VI.1. Synthèse de dérivés de coumarine en une réaction « one.pot » .....	62
VI.2. Synthèse par irradiation aux micro.ondes .....	63
VI.3. Synthèse par activation de la réaction aux ultrasons.....	63
VI.4. Synthèse sans solvants .....	64
VI.5. Synthèse en cascade de coumarine .....	65
VII. Synthèse de dérivés de coumarine à l'aide de divers catalyseurs .....	66
VII.1. Catalyseurs homogènes .....	66
VII.1.1. En présence de liquides ioniques .....	66
VII.1.2. À partir de solvants eutectiques profonds (DES).....	67
VII.2. Catalyseurs hétérogènes.....	67
VII.2.1. Catalyseurs à double couche d'hydroxydes (LDH).....	67
VII.2.2. Nanocatalyseurs magnétiques .....	67
VII.2.3. Hétéropolyacide Wells.Dawson comme catalyseur.....	68
VIII. Autres méthodes de synthèse de dérivés de coumarine .....	68
VIII.1. Réaction de Hurlley .....	68
VIII.2. Réaction de métathèse cyclisante (RCM).....	69

### **Troisième partie : Approches théoriques de l'interaction ligand,protéine : le docking**

<b>moléculaire</b> .....	70
III.1. Définition et principes de base du docking moléculaire .....	70
III.2. Rôle du docking dans la découverte de médicaments .....	70
III.3. Méthodes et algorithmes utilisés dans le docking.....	71
III.4. Logiciels couramment utilisés : AutoDock AutoDock Vina, GOLD, SwissDock .....	72
III.5. Visualisation des résultats : Discovery Studio Visualizer 2022, PyMOL.....	73
III.6. Préparation des systèmes protéine.ligand pour le docking .....	74
III.6.1. La préparation de la protéine .....	74

III.6.2. La préparation du ligand.....	75
III.7. Analyse des interactions et interprétation des scores .....	77
III.8. Limites et perspectives du docking moléculaire .....	77
III.9. Application aux inhibiteurs de la protéase Mpro du SARS.CoV.2.....	78
III.10. Intégration de l'évaluation ADMET dans les études de docking.....	78
III.11. Le diagramme BOILED.Egg .....	79
III.12. Conclusion de la troisième partie .....	81
IV. Conclusion du Chapitre I .....	82

## **CHAPITRE II : Résultats et discussion - Synthèse, réactivité et étude par docking moléculaire des dérivés de la coumarine**

<b>Première partie : Synthèse des dérivés de la coumarine .....</b>	<b>84</b>
I.1. Introduction.....	84
I.2. Stratégie de synthèse.....	84
I.3. Synthèse de la coumarine <b>1</b> : condensation du malonate de méthyle avec le salicyaldéhyde .....	85
I.4. Synthèse de la coumarine <b>3</b> : condensation du malonate de méthyle avec l'o.vanilline .....	86
I.5. Synthèse de la coumarine <b>5</b> : condensation du malonate de méthyle avec le 4.(diéthylamino).2. hydroxybenzaldéhyde.....	86
I.6. Mécanisme réactionnel .....	87
I.7. Résultats de la première partie .....	88
I.8. Conclusion de la première partie .....	89
<b>Deuxième partie : Étude de la réactivité des dérivés de la coumarine .....</b>	<b>90</b>
II.1. Introduction .....	90
II.2. Stratégie de synthèse .....	91
II.3. Réactions d'alkylation .....	92
II.3.1. Réaction avec le bromure d'allyle .....	92
II.3.2. Réaction avec le bromure de propargyle .....	93
II.3.3. Réaction avec le 1.bromo.3.méthylbut.2.ène.....	94
II.3.4. Réaction avec le chlorure de benzyle .....	95
II.3.5. Réaction avec le chlorure de méthylbenzyle .....	96

II.4. Mécanisme réactionnel .....	97
II.5. Résultats de la deuxième partie .....	98
II.6. Conclusion de la deuxième partie.....	100
<b>Troisième partie : Étude par docking moléculaire .....</b>	<b>101</b>
III.1. Introduction au docking moléculaire appliqué aux dérivés de coumarine .....	101
III.2. Justification du choix de la cible et des composés à tester .....	101
III.3. Matériel informatique et logiciels utilisés .....	102
III.4. Préparation de la structure de la protéase SARS-CoV-2 (PDB 5N5O) .....	103
III.5. Préparation des ligands (dérivés de coumarine et hydroxychloroquine) .....	104
III.6. Évaluation ADME avant le docking moléculaire .....	105
III.7. Validation du protocole de docking .....	105
III.8. Paramètres et procédure de docking.....	106
III.9. Résultats du docking moléculaire et comparaison des affinités.....	107
III.10. Analyse Avancée du Profil de Liaison et des Interactions Moléculaires.....	116
III.10.1. Contribution des liaisons hydrogène à la stabilité du Complexe Ligand-Protéase .....	116
III.10.2. Comparaison des interactions et affinités de liaison des dérivés testés.....	117
III.10.2.1. Dérivés à fort potentiel inhibiteur (4c, 4d, 6c).....	117
III.10.2.2. Dérivés à potentiel inhibiteur modéré (2a–2d, 4a–4b, 4e, 6a–6b).....	118
III.11. Prédiction des propriétés ADME et du caractère « drug-like » des dérivés de la coumarine .....	120
III.11.1. Introduction à la prédiction ADMET et aux critères de caractère « drug-like ».....	120
III.11.2. Propriétés moléculaires régissant le potentiel des médicaments oraux.....	122
III.11.3. Structural Flexibility and Membrane Permeability .....	123
III.11.4. Comparaison avec l'Hydroxychloroquine (HCQ).....	125
III.11.5. Différences physicochimiques clés entre les dérivés .....	126
III.12. Conclusion de la troisième partie .....	127
IV. Conclusion du Chapitre II .....	128
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>130</b>
Modes opératoires et données spectroscopiques .....	130
I. Généralités .....	130
I.1. Réactifs et solvants .....	130
I.2. Appareillage .....	131

II. Mode opératoires et données spectroscopiques :.....	132
II.1. Mode opératoire :.....	132
II.1.1. Synthèse des dérivés de la coumarine (composés 1, 3 et 5).....	132
II.1.2. Synthèse des dérivés alkylés de la coumarine (2a–2d, 4a–4e, 6a–6c) .....	133
II.2. Caractérisation spectroscopique .....	134
II.2.1. Coumarines précurseurs : composés 1, 3 et 5.....	134
II.2.2. Dérivés alkylés de la coumarine : composés 2a–2d, 4a–4e, 6a–6c .....	135
<b>Conclusion Générale</b> .....	142
Références bibliographiques .....	144
Annexes : Données spectroscopiques – Spectres RMN ( <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C), HRMS et DRX des composés synthétisés .....	170

## Abréviations

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

**AIBN** : 2,2'-Azobis(isobutyronitrile)

**Amberlyst-15** : Résine acide utilisée comme catalyseur hétérogène

**Ar** : Groupement aromatique

**BPO** : Peroxyde de benzoyle

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**DCC** : Dicyclohexylcarbodiimide

**DMF** : Diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**DRX** : Diffraction des Rayons X

**ESI** : Ionisation par électrospray (Electrospray Ionization)

**ET<sub>3</sub>NH** : Triéthylammonium

**FeCl<sub>3</sub>** : Chlorure de fer (III)

**FeF<sub>3</sub>** : Fluorure de fer (III)

**FT-IR** : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

**g** : Gramme

**h** : Heure

**HRMS** : Spectrométrie de Masse à Haute Résolution

**Hz** : Hertz

**J** : Constante de couplage

**LC** : Liaison de Coordination

**Mes** : 2,4,6-Triméthylphényl

**min** : Minute

**MO** : Micro-onde

**MW** : Micro-onde (abréviation alternative)

**NMR** : Résonance Magnétique Nucléaire

**PEG-400** : Polyéthylène Glycol 400

**PF** : Point de Fusion

**PPA** : Acide Polyphosphorique

**P-Et<sub>2</sub>O** : Pétrole : Éther diéthylique (mélange éluant – CCM)

**ppm** : Partie Par Million

**PVPP-BF<sub>3</sub>** : Polyvinylpolypyrrolidone supportant le trifluorure de bore

**q** : Quadruplet

**Rdt** : Rendement

**Rf** : Rapport Frontal

**RMN <sup>1</sup>H** : Résonance Magnétique Nucléaire du Proton

**RMN <sup>13</sup>C** : Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone

**SAR** : Relation Structure-Activité (Structure–Activity Relationship)

**TA** : Température Ambiante

**TBTU** : O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium tétrafluoroborate

**TCCA** : Acide Trichloroisocyanurique

**TLC** : Thin Layer Chromatography

**TMS** : Triméthylsilyle

**t** : Triplet

**US** : Ultrasons

**UV** : Ultraviolet

**Yb(OTf)<sub>3</sub>** : Triflate d'ytterbium (III)

**δ** : Déplacement Chimique

**Δ** : Chauffage

**d** : Doublet

**dd** : Doublet dédoublé

**m** : Multiplet

**CNC-ZMPD** : Nanoparticules de palladium supportées sur nanocellulose – 2-aminopyrimidine

**P4vpy-CuI** : Iodure de cuivre supporté par poly(4-vinylpyridine)

**[Msim]HSO<sub>4</sub>** : 3-Méthyl-1-sulfonique Imidazolium Hydrogène Sulfate

**2-tBu-AQN** : 2-tert-Butylanthraquinone

**HPA** : Hétéropolyacide Wells-Dawson (H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>)

# **Introduction générale**

## Introduction générale :

Les coumarines, composés naturels appartenant à la famille des benzopyrones, ont suscité un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique en raison de leur large éventail d'activités pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes, antitumorales et neuroprotectrices.<sup>1</sup> À ce jour, plus de 1800 dérivés de la coumarine ont été identifiés, présents à l'état libre ou conjugué dans divers organismes vivants.<sup>2</sup> Leur rôle en tant que métabolites secondaires impliqués dans les mécanismes de défense biologique leur confère un potentiel thérapeutique considérable.<sup>3</sup>

L'émergence de la pandémie de COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, a remis en lumière l'urgence du développement de nouvelles molécules antivirales efficaces, ciblant notamment les protéines essentielles à la réplication virale telles que la protéase principale (Mpro).<sup>4,5</sup> De nombreuses études *in silico* ont mis en évidence la capacité des dérivés de la coumarine à interagir efficacement avec cette cible enzymatique, faisant de cette famille de composés une base prometteuse pour le développement d'inhibiteurs antiviraux.<sup>6</sup>

Dans ce contexte, notre travail s'inscrit dans une démarche de recherche rationnelle de nouveaux dérivés de la coumarine à visée antivirale, en combinant une approche de chimie organique expérimentale et des outils de modélisation moléculaire. L'objectif principal de cette thèse est la synthèse ciblée de dérivés alkylés de la coumarine via une stratégie en une seule étape (one-pot) basée sur une addition en cascade suivie d'une alkylation, en vue d'évaluer leur potentiel inhibiteur contre la Mpro du SARS-CoV-2.

La première partie de ce travail (Chapitre I) est consacrée à une revue bibliographique détaillée sur les coumarines, leurs propriétés biologiques et les concepts fondamentaux du docking moléculaire, fournissant ainsi le cadre théorique à notre approche. La deuxième partie (Chapitre II) présente le travail expérimental réalisé, incluant la synthèse de plusieurs dérivés alkylés (2a–2d, 4a–

---

<sup>1</sup> Elmusa, S.; Elmusa, M.; Elmusa, B.; Kasimoğullari, R. Coumarins: Chemical synthesis, properties and applications. *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi* **2025**, *13* (1), 131–170. <https://doi.org/10.29130/dubited.1441144>.

<sup>2</sup> Heghes, S. C.; Vostinaru, O.; Mogosan, C.; Miere, D.; Iuga, C. A.; Filip, L. Safety profile of nutraceuticals rich in coumarins: an update. *Frontiers in Pharmacology* **2022**, *13*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.803338>.

<sup>3</sup> Adimule, V. M.; Nandi, S. S.; Kerur, S. S.; Khadapure, S. A.; Chinnam, S. Recent Advances in the One-Pot Synthesis of Coumarin Derivatives from Different Starting Materials Using Nanoparticles: A Review. *Topics in Catalysis* **2022**. <https://doi.org/10.1007/s11244-022-01571-z>.

<sup>4</sup> Shahbaz, M.; Perween, A.; Momal, U.; Imran, M.; Hassan, M. H. U.; Naeem, H.; Mujtaba, A.; Hussain, M.; Alsagaby, S. A.; Abdulmonem, W. A.; Abdelgawad, M. A.; El-Ghorab, A. H.; Selim, S.; Mostafa, E. M.; Jbawi, E. A. Recent perspectives on anticancer potential of coumarin against different human malignancies: An updated review. *Food Science & Nutrition* **2024**, *13* (1). <https://doi.org/10.1002/fsn3.4696>.

<sup>5</sup> Ullah, S.; Ullah, A.; Waqas, M.; Halim, S. A.; Khan, I.; Rehman, S. U.; Abdellatif, M. H.; Soomro, S.; Ibrar, A.; Kashtoh, H.; Khan, A.; Al-Harrasi, A. Exploring the Therapeutic Potential of Coumarin-thiazolotriazole Pharmacophores for SARS-CoV-2 Spike Protein through In-vitro and In-silico Evaluation. *Current Medicinal Chemistry* **2024**, *32* (9), 1817–1829. <https://doi.org/10.2174/0109298673323284240911052131>.

<sup>6</sup> Da Silva Santos, I.; Magalhães, L. O.; Marra, R. K. F.; Da Silva Lima, C. H.; Hamerski, L.; Albuquerque, M. G.; Da Silva, B. V. Natural and synthetic coumarins as potential drug candidates against SARS-COV-2/COVID-19. *Current Medicinal Chemistry* **2024**, *31*. <https://doi.org/10.2174/0109298673285609231220111556>.

4e, 6a–6c), leur caractérisation spectroscopique (RMN, HRMS, diffraction des rayons X), ainsi que leur évaluation par docking moléculaire via AutoDock Vina.

Les résultats obtenus ont permis d'identifier plusieurs composés présentant une affinité de liaison supérieure à celle de l'hydroxychloroquine, en particulier les composés 4c, 4d et 6c, mettant en évidence des interactions fortes avec les résidus catalytiques de la Mpro. L'étude des propriétés physicochimiques et ADME de ces dérivés a confirmé leur conformité aux critères classiques du drug-likeness, suggérant une bonne biodisponibilité orale et un potentiel de développement pharmaceutique prometteur.

Ainsi, ce travail de thèse apporte une contribution originale à la recherche de nouveaux agents antiviraux à base de coumarine, en conjuguant synthèse organique ciblée et modélisation moléculaire, et ouvre la voie à des investigations pharmacologiques plus approfondies.

**CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les  
coumarines et concepts du docking moléculaire**

## Première partie : Activités biologiques et applications thérapeutiques des coumarines

### I- Activités biologiques des coumarines :

La coumarine et ses dérivés sont des composés qui se forment à la suite de la fusion des cycles benzénique et  $\alpha$ -pyrone et possèdent une structure centrale définie comme le chromèn-2-one ou le benzopyran-2-one.<sup>1</sup> Les coumarines, un membre important de la classe des composés polyphénoliques, sont caractérisées par leur structure benzopyrone.<sup>2</sup> Selon les substituants situés à côté de cette structure hétérocyclique, les coumarines ; elles sont divisées en 6 classes différentes : les coumarines simples, les pyranocoumarines, les furanocoumarines, les dihydrofuranocoumarines, les phénylcoumarines et les bicoumarines.<sup>3,4</sup>

Présente dans les graines, les racines et les feuilles de nombreuses plantes, la coumarine a d'abord été trouvée en forte concentration dans les fèves tonka. Pour cette raison, elle tire son nom du mot français « Coumarou » qui signifie fève tonka.<sup>5</sup>

#### I-1 Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2 par les dérivés de coumarine : comparaison avec l'hydroxychloroquine:

Le SARS-CoV-2 virus responsable de la pandémie mondiale de COVID-19, est un virus à ARN hautement transmissible qui provoque une maladie respiratoire sévère en se liant aux récepteurs ACE2 humains, entraînant des symptômes allant de la fièvre à une détresse respiratoire aiguë. L'hydroxychloroquine, un médicament antipaludique approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et réutilisé dans le cadre du COVID-19, a été initialement étudié pour son potentiel à inhiber l'entrée ou la réplication virale, bien que son efficacité reste controversée. Cela a stimulé la recherche de nouveaux inhibiteurs, notamment des dérivés de la coumarine afin de cibler plus efficacement les protéines du SARS-CoV-2.<sup>6</sup>

##### I-1-a. Approches comparatives avec l'hydroxychloroquine :

Des études de docking moléculaire ont montré que l'analogue naturel de la coumarine, la toddacoumaquinone, présentait une capacité d'inhibition remarquable avec une énergie de liaison

<sup>1</sup> Balewski, Ł.; Szulta, S.; Jalińska, A.; Kornicka, A. A Mini-Review: Recent advances in Coumarin-Metal complexes with biological properties. *Frontiers in Chemistry* **2021**, *9*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.781779>.

<sup>2</sup> Wu, Y.; Xu, J.; Liu, Y.; Zeng, Y.; Wu, G. A review on Anti-Tumor Mechanisms of Coumarins. *Frontiers in Oncology* **2020**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592853>.

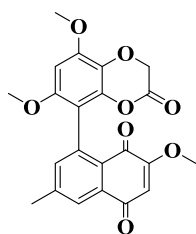
<sup>3</sup> Kılıç, C. S. Herbal coumarins in healthcare. In *Elsevier eBooks*; 2021; pp 363–380. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85852-6.00003-2>.

<sup>4</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.

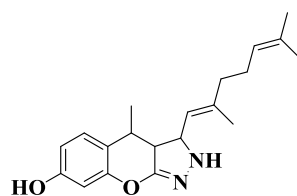
<sup>5</sup> Elmusa, S.; Elmusa, M.; Elmusa, B.; Kasımoğulları, R. Coumarins: Chemical synthesis, properties and applications. *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi* **2025**, *13* (1), 131–170. <https://doi.org/10.29130/dubited.1441144>.

<sup>6</sup> Nazir, M.; Ahmad, M.; Aslam, S.; Rafiq, A.; Al-Hussain, S.; Zaki, M. A comprehensive update of Anti-COVID-19 activity of heterocyclic compounds. *Drug Design Development and Therapy* **2024**, *Volume 18*, 1547–1571. <https://doi.org/10.2147/ddt.s450499>.

de  $-7,8$  kcal/mol, surpassant les autres composés testés, notamment la psoralène, le bergaptène, l'impératorine, l'heraclénine, l'heraclénol, la saxaline, l'oxépécédanine, l'angélicine et l'aesculétine, dont les scores de docking ont été comparés à celui de **l'hydroxychloroquine** utilisée comme référence. L'analogue synthétique de la coumarine (**1m**) a également démontré une capacité d'inhibition comparable, avec une énergie de liaison de  $-7,1$  kcal/mol. Par ailleurs, les propriétés ADME du composé synthétique (**1m**), de la **toddacoumaquinone** et de l' $\alpha$ -cétoamide révèlent des profils pharmacocinétiques acceptables, avec une faible absorption gastro-intestinale et sans pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Tous les composés testés présentent un caractère « drug-like », satisfaisant la règle de Lipinski sans violation, à l'exception de l' $\alpha$ -cétoamide, qui enfreint une seule règle (poids moléculaire  $> 500$ ). Les contraintes projetées restent dans les plages acceptables des valeurs reconnues. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer plus en profondeur les applications potentielles de ces dérivés de la coumarine.<sup>7</sup>

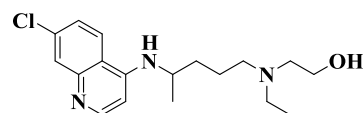


la toddacoumaquinone



Composé synthétique 1m

(E)-3-(2,6-dimethylhepta-1,5-dien-1-yl)-4-methyl-2,3,3a,4-tetrahydrochromeno[2,3-c]pyrazol-7-ol

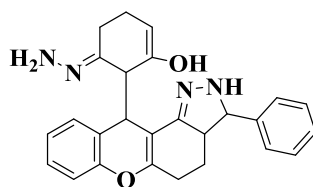


l'hydroxychloroquine

Chidambaram et al. Ont conçu une série de nouveaux hybrides de coumarine et les ont évalués comme inhibiteurs de la protéase principale du SARS-CoV-2 (code PDB : **5N5O**) par des études in silico. Parmi les hybrides étudiés, les composés **A** et **B** ont montré les affinités de liaison les plus élevées envers la protéase principale du SARS-CoV-2, avec une énergie de liaison de  $-7,9$  kcal/mol, surpassant les médicaments standards  $\alpha$ -cétoamide ( $-6,6$  kcal/mol) et **hydroxychloroquine** ( $-5,8$  kcal/mol). Le composé **A** a présenté des interactions hydrophobes avec les résidus d'acides aminés THR25, HIS-41, CYS-145 et GLY-143. Le composé **B** a montré une liaison hydrogène avec le résidu clé HIS-163, ainsi que des interactions hydrophobes avec les résidus MET-49, LEU-141, CYS-145, ASN-142 et CYS-143.<sup>8</sup>

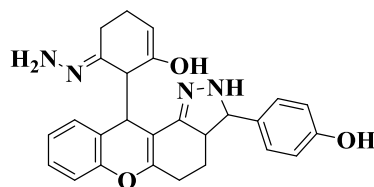
<sup>7</sup> Chidambaram, S. K.; Ali, D.; Alarifi, S.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. In silico molecular docking: Evaluation of coumarin based derivatives against SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health* **2020**, *13* (11), 1671–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.002>.

<sup>8</sup> Chidambaram, S.; El-Sheikh, M. A.; Alfarhan, A. H.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. Synthesis of novel coumarin analogues: Investigation of molecular docking interaction of SARS-CoV-2 proteins with natural and synthetic coumarin analogues and their pharmacokinetics studies. *Saudi Journal of Biological Sciences* **2020**, *28* (1), 1100–1108. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.038>.



A

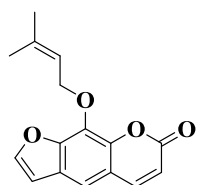
(*E*)-5-hydrazineylidene-6-(3-phenyl-2,3,3a,4,5,11-hexahydrochromeno[2,3-g]indazol-11-yl)cyclohex-1-en-1-ol



B

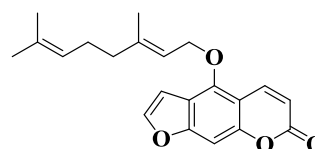
(*E*)-4-(11-(6-hydrazineylidene-2-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,11-hexahydrochromeno[2,3-g]indazol-3-yl)phenol

Les études de docking moléculaire ont révélé que certains dérivés de la coumarine inhibent efficacement la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro). **La bergamotine** et **l'impératorine** ont montré des affinités de liaison respectives de  $-7,8$  kcal/mol et  $-6,8$  kcal/mol, supérieures à celle de **l'hydroxychloroquine** ( $-6,2$  kcal/mol). Ces résultats suggèrent un potentiel inhibiteur supérieur des coumarines naturelles par rapport aux médicaments classiques. Les analyses ADMET et la dynamique moléculaire ont confirmé leur stabilité et leurs propriétés pharmacologiques prometteuses.<sup>9</sup>



l'impératorine

9-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one



La bergamotine

(*E*)-4-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one

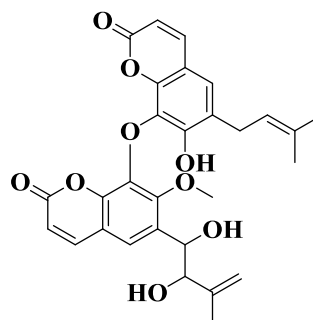
S.A. Mir et al. ont mené une étude approfondie visant à identifier de potentiels agents antiviraux contre le SARS-CoV-2 en testant 99 composés, incluant des antiviraux connus, des alcaloïdes benzyloquinolines et des dérivés de coumarine, à l'aide de simulations de docking moléculaire. Parmi eux, 17 composés ont présenté une affinité de liaison significative avec la protéase principale du virus (Mpro), avec en tête la coumarine-**EM04**, qui a établi des interactions stables avec les résidus catalytiques clés HIS41, CYS145, ainsi qu'avec SER165 et GLN189, indiquant une forte affinité pour le site actif. À titre de comparaison, le docking de la **hydroxychloroquine** avec la protéase virale 6LU7 n'a révélé qu'une interaction limitée, impliquant uniquement le résidu ALA193. Les résultats suggèrent que la coumarine-**EM04** pourrait constituer un agent inhibiteur plus prometteur et plus efficace contre le Mpro du COVID-19.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Bencheikh, B.; Cheriet, M.; Djemil, R.; Khatmi, D. In Silico study of selected natural products as SARS-COV-2 MProBinder: Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2022**, *43* (6), 5103–5115. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2097279>.

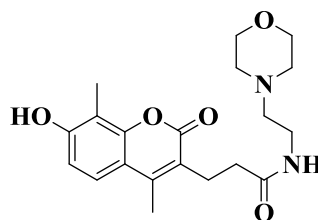
<sup>10</sup> Mir, S. A.; Meher, R. K.; Nayak, B. Molecular modeling and simulations of some antiviral drugs, benzyloquinoline alkaloid, and coumarin molecules to investigate the effects on Mpro main viral protease inhibition. *Biochemistry and Biophysics Reports* **2023**, *34*, 101459. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101459>.

## La coumarine-EM04

6-(1,2-dihydroxy-3-methylbut-3-enyl)-8-(7-hydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)-2-oxo-2H-chromen-8-yloxy)-7-methoxy-2H-chromen-2-one

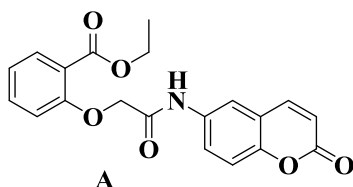
**I-1-b. Approches indépendantes des dérivés de coumarine :**

Une étude récente a évalué le potentiel antiviral de 17 dérivés de coumarine contre le SARS-CoV-2 via le docking moléculaire sur cinq protéines virales et deux humaines. Le composé le plus actif, une coumarine substituée par un groupement 2-morpholinoéthan-1-amine, a montré une forte affinité avec la protéine virale NSP12 (-10,01 kcal/mol). L'analyse énergétique a confirmé la stabilité de cette interaction. Ces résultats renforcent l'intérêt des coumarines comme bases pour la conception de nouveaux antiviraux.<sup>11</sup>

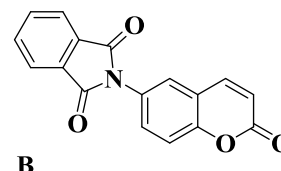


3-(7-hydroxy-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-N-(2-morpholinoethyl)propanamide

Mohamed et Eltelbany ont synthétisé 16 hybrides de coumarine et les ont évalués comme inhibiteurs potentiels de la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2. Sept composés ont montré une inhibition modérée à la concentration testée. Parmi eux, le composé à amide cyclique **B** a présenté une activité inhibitrice marquée, avec une IC50 comparable à celle de la chloroquine. Le composé **A** a également montré un effet antiviral notable, bien que son profil IC50 soit légèrement moins performant.<sup>12</sup>



**A**  
ethyl 2-(2-oxo-2-((2-oxo-2H-chromen-6-yl)amino)ethoxy)benzoate



**B**  
2-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)isoindoline-1,3-dione

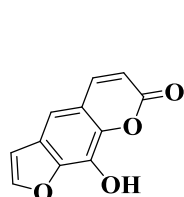
<sup>11</sup> Özdemir, M.; Köksoy, B.; Ceyhan, D.; Sayın, K.; Erçağ, E.; Bulut, M.; Yalçın, B. Design and in silico study of the novel coumarin derivatives against SARS-CoV-2 main enzymes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2020**, *40* (11), 4905–4920. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1863263>.

<sup>12</sup> Mohamed, N. M.; Eltelbany, R. F. A. Synthetic coumarin derivatives as SARS-COV-2 major protease inhibitors: design, synthesis, bioevaluation and molecular docking. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (47), 13616–13626. <https://doi.org/10.1002/slct.202103658>.

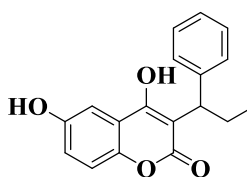
Mun et al. ont synthétisé des dérivés de la coumarine et les ont évalués comme agents anti-COVID-19 à l'aide d'analyses de docking moléculaire. Parmi les composés testés, **le psoralène** a montré la meilleure affinité de liaison avec quatre protéines cibles du SARS-CoV-2 : l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp, code PDB : 7BV2), la protéase papain-like (PLpro, code PDB : 6W9C), la protéase principale (Mpro, code PDB : 6W63) et la glycoprotéine Spike (code PDB : 6M0J), avec des énergies de liaison respectives de  $-6,5$ ,  $-6,2$ ,  $-6,6$  et  $-6,4$  kcal/mol. **Le phénprocoumone** a également présenté une forte affinité de liaison avec la protéase principale (Mpro) ( $-7,2$  kcal/mol), dépassant son potentiel de liaison avec les autres cibles virales.

Le remdesivir, utilisé comme médicament standard, a montré des affinités de liaison de  $-6,1$  kcal/mol avec RdRp,  $-7,4$  kcal/mol avec PLpro,  $-7,8$  kcal/mol avec Mpro, et  $-6,9$  kcal/mol avec la protéine Spike.

Sur le plan des interactions moléculaires, le psoralène a établi des liaisons hydrogène avec les résidus SER-795 et ASP-164 de RdRp, TYR-213, GLU-214, TYR-305 et LYS-217 de PLpro, HIS-164 et GLY-166 de Mpro, ainsi que HIS-493, TYR-613 et ARG-482 de la protéine Spike. Le phénprocoumone a formé des liaisons hydrogène avec les résidus GLU-166 et HIS-163 de la protéase principale (Mpro).<sup>13</sup>



le psoralène

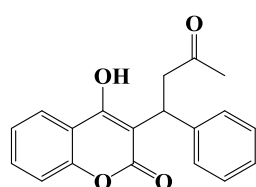


Le phénprocoumone

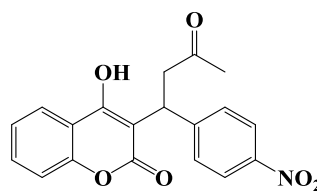
## I-2 Applications thérapeutiques des coumarines : Études biologiques et modélisation moléculaire :

### I-2-1 Activité anticoagulante :

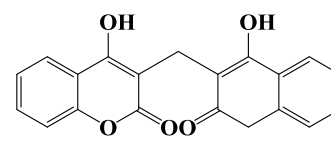
La warfarine est l'un des anticoagulants les plus utilisés, accompagnée d'autres dérivés de la coumarine tels que le dicumarol et l'acénocoumarol, comme l'illustre la figure ci-dessous.<sup>14</sup>



Warfrarin



Acenocoumarol



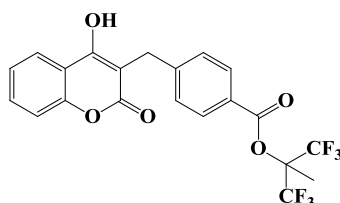
Dicumarol

<sup>13</sup> Mun, C. S.; Hui, L. Y.; Sing, L. C.; Karunakaran, R.; Ravichandran, V. Multi-targeted molecular docking, pharmacokinetics, and drug-likeness evaluation of coumarin based compounds targeting proteins involved in development of COVID-19. *Saudi Journal of Biological Sciences* **2022**, *29* (12), 103458. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103458>.

<sup>14</sup> Wardrop, D.; Keeling, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology* **2008**, *141* (6), 757–763. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x>.

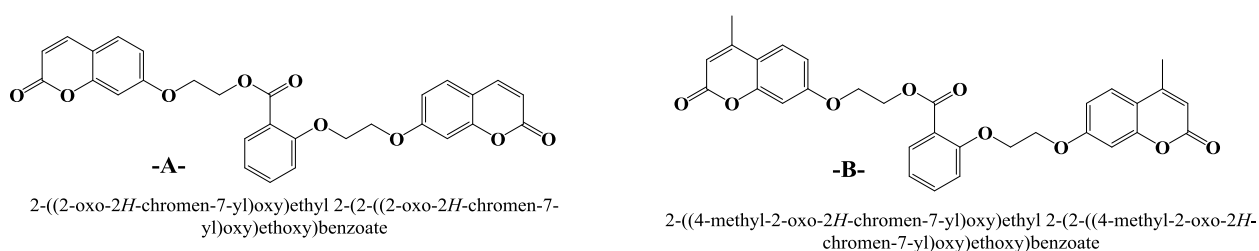
Malgré l'efficacité et les avantages de la warfarine et d'autres thérapies anticoagulantes coumarines, mais n'est pas dépourvu d'effets secondaires, principalement associés à des saignements et des complications<sup>15</sup>

Pour cette raison, la recherche de nouveaux composés plus sûrs et efficaces a conduit à la découverte d'un nouvel agent anticoagulant, la Tecarfarine (**Figure 1**), actuellement en cours de développement. Elle a un effet anticoagulant plus stable que la warfarine.<sup>16</sup>

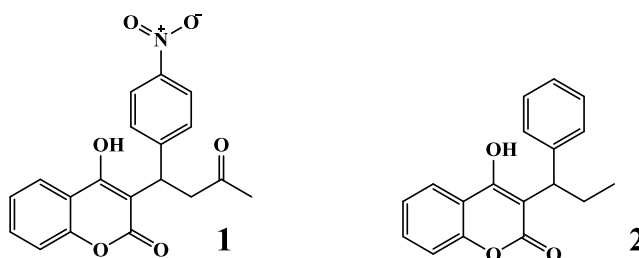


**Figure 1** Structure de la Tecarfarine

Parmi les composés évalués par Bang et ses collaborateurs, les dérivés **A** et **B** ont montré une activité anticoagulante élevée. Les deux composés se sont révélés **1,5** fois plus actifs que la warfarine.<sup>17</sup>



En particulier, les médicaments à base de coumarine, comme l'acenocoumarol **1** et le Phenprocoumon **2**, sont utilisés depuis longtemps pour traiter la thrombose en milieu clinique. La structure privilégiée pour la création de nouveaux médicaments antithrombotiques aux modes d'action variés est la coumarine, dont la toxicité est faible.<sup>1</sup>



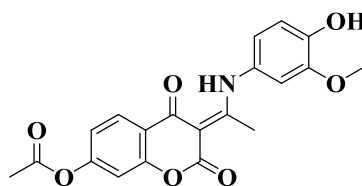
<sup>15</sup> Trailokya, A. Acenocoumarol in thromboembolic disorders. *Cardiovascular Pharmacology Open Access* **2015**, *04* (04). <https://doi.org/10.4172/2329-6607.1000157>.

<sup>16</sup> Székely, O.; Miyazawa, K.; Lip, G. Y. H. Current and emerging pharmacotherapy for ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2018**, *19* (18), 1999–2009. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1537368>.

<sup>17</sup> Bang, N. C.; Abyshev, A. Z.; Ivkin, D. Yu. Synthesis and in vivo evaluation of new coumarin conjugates as potential Indirect-Action anticoagulants. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, *53* (5), 419–422. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02013-z>.

<sup>1</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.

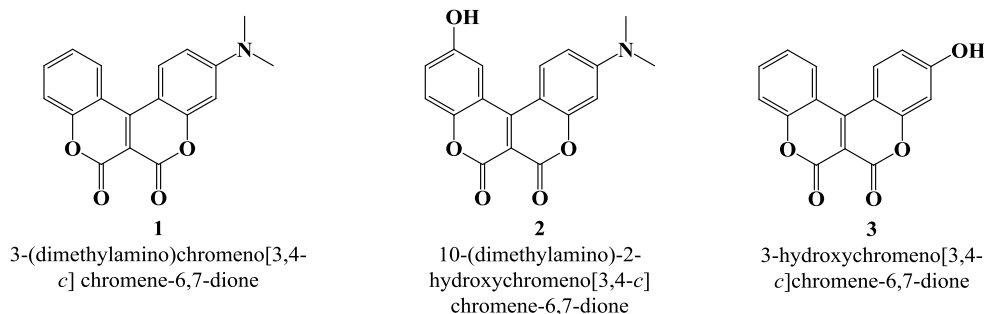
Les simulations de docking moléculaire ont montré que le nouveau dérivé de coumarine (**A**) s'insère parfaitement dans les sites de liaison principaux de l'albumine sérique et de l'enzyme VKOR, reproduisant le mode de fixation de la warfarine. Les dynamiques moléculaires ont confirmé que **A** stabilise efficacement les résidus clés d'acides aminés dans la poche active de VKOR, tout comme la warfarine, attestant de son fort potentiel inhibiteur. En résumé, le profil de liaison et les effets de stabilisation de **A** ressemblent étroitement à ceux du composé de référence, faisant de lui un anticoagulant de nouvelle génération prometteur.<sup>18</sup>

**A**

(E)-3-(1-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)amino)ethylidene)-  
2,4-dioxochroman-7-yl acetate

### I-2-2 Activités antioxydantes :

Les antioxydants jouent un rôle important pour prévenir les dommages oxydatifs aux cellules et de nombreux dérivés de coumarine sont connus pour exercer des propriétés antioxydantes.<sup>19</sup> Wang et ses collaborateurs ont étudié l'activité antioxydante et le mécanisme de l'action antiradicalaire de six coumarines fusionnées à la coumarine précédemment synthétisées par Xi et Liu.<sup>20,21</sup>

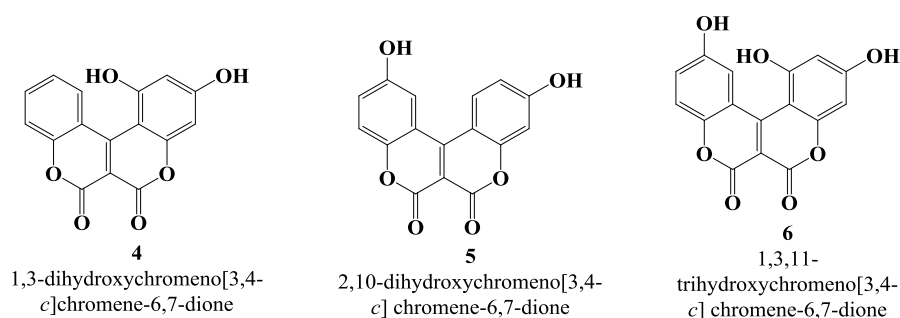


<sup>18</sup> Milanović, Ž.; Antonijević, M.; Avdović, E.; Simić, V.; Milošević, M.; Dolićanin, Z.; Kojić, M.; Marković, Z. In silico evaluation of pharmacokinetic parameters, delivery, distribution and anticoagulative effects of new 4,7-dihydroxycoumarin derivative. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2023**, *42* (16), 8343–8358. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2245071>.

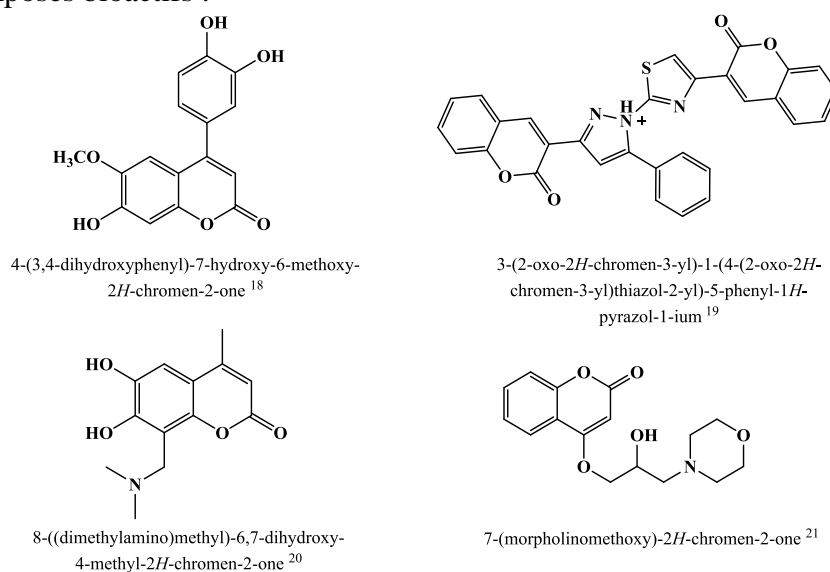
<sup>19</sup> Garg, S. S.; Gupta, J.; Sharma, S.; Sahu, D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2020**, *152*, 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105424>.

<sup>20</sup> Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q. Coumarin-Fused Coumarin: Antioxidant Story from N,N-Dimethylamino and Hydroxyl Groups. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2015**, *63* (13), 3516–3523. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00399>.

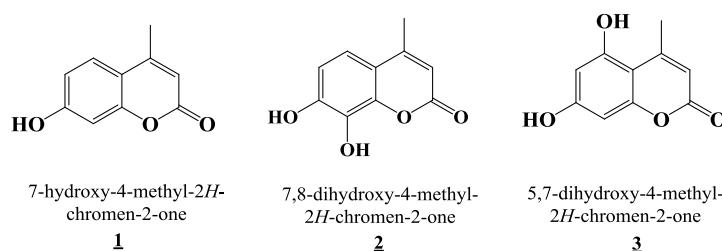
<sup>21</sup> Wang, G.; Liu, Y.; Zhang, L.; An, L.; Chen, R.; Liu, Y.; Luo, Q.; Li, Y.; Wang, H.; Xue, Y. Computational study on the antioxidant property of coumarin-fused coumarins. *Food Chemistry* **2019**, *304*, 125446. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125446>.



La diversité des activités antioxydantes des dérivés de la coumarine se reflète à travers quelques exemples de composés bioactifs :



Récemment, Couttolenc et ses collaborateurs ont étudié l'activité antioxydante de trois hydroxy-4-méthylcoumarines (**1–3**, **Figure 2**) au moyen de méthodes expérimentales et théoriques. Ensuite, le composé **3**, qui a montré la meilleure activité antioxydante.<sup>26</sup>



**Figure 2 Structures coumarines rapportées par Couttolenc et ses collaborateurs**

<sup>22</sup> Danis, O.; Demir, S.; Gunduz, C.; Alparslan, M. M.; Altun, S.; Yuce-Dursun, B. Synthesis of selected 3- and 4-aryl coumarin derivatives and evaluation as potent antioxidants. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42* (6), 6061–6077. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2445-7>.

<sup>23</sup> Mahmoodi, N. O.; Ghodsi, S. Thiazolyl-pyrazole-biscoumarin synthesis and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *43* (2), 661–678. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2644-2>.

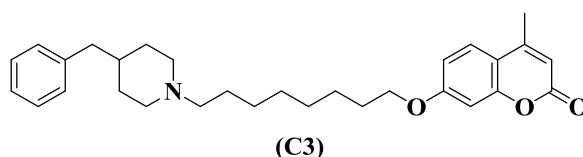
<sup>24</sup> Chen, C.; Wang, P.; Zou, L.; Yang, L.; Fan, Y.; Hu, W.; Ge, G. Synthesis and biological evaluation of hydroxyl coumarin derivatives as antioxidant agents. *Chemical Research in Chinese Universities* **2017**, *33* (2), 194–199. <https://doi.org/10.1007/s40242-017-6411-8>.

<sup>25</sup> Ambreen, N.; Haque, S.; Singh, V.; Katiyar, D.; Khan, M. T. A.; Tripathi, V.; Enshasy, H. E.; Pasupuleti, M.; Mishra, B. N. Biotransformation of newly synthesized coumarin derivatives by *Candida albicans* as potential antibacterial, antioxidant and cytotoxic agents. *Process Biochemistry* **2019**, *87*, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.08.024>.

<sup>26</sup> Todorov, L.; Saso, L.; Kostova, I. Antioxidant activity of coumarins and their metal complexes. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (5), 651. <https://doi.org/10.3390/ph16050651>.

Le mécanisme possible de l'activité antioxydante et anticancéreuse d'un nouveau dérivé de la coumarine, la 7-((8-(4-benzylpipéridin-1-yl)octyl)oxy)-4-méthyl-2Hchromen-2-one (**C3**), a été étudié par docking moléculaire en utilisant deux enzymes, le CYP450 et l'EGFR, comme récepteurs. Le (**C3**) a également montré une bonne capacité antioxydante d'après les résultats de l'analyse de docking moléculaire, avec de bonnes valeurs d'affinité de liaison (-7,82 kcal/mol) et d'interactions avec les sites de liaison.

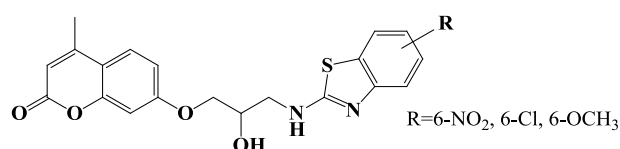
Les analyses ADMET, qui nous ont permis de prédire le (**C3**) comme candidat médicament, ont également été réalisées. Tous les résultats expérimentaux et théoriques ont montré que le composé (**C3**) était un candidat médicament potentiel comme agent antioxydant et anticancéreux.<sup>27</sup>



7-((8-(4-benzylpiperidin-1-yl)octyl)oxy)-4-méthyl-2Hchromen-2-one

### I-2-3 Activités anti-inflammatoires :

Les dérivés coumarine-benzothiazole ont été synthétisés des dérivés coumarine–benzothiazole, les produits ont montré des activités anti-inflammatoires, La présence de groupes –OCH<sub>3</sub> et –Cl en position C6 du cycle benzothiazole a été trouvée comme des substitutions très importantes pour une activité puissante.<sup>28</sup>

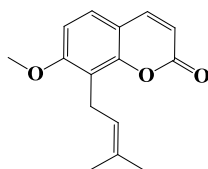


Fan et ses collaborateurs ont évalué *in vivo* et *in vitro* l'activité anti-inflammatoire de l'osthole (7-methoxy-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2H-chromen-2-one) (**Figure 3**), une coumarine prénylée naturelle de *Cnidium Monnieri* mais aussi trouvé dans d'autres plantes médicinales, qui ont déjà montré différentes propriétés biologiques et pharmacologiques.<sup>29</sup>

<sup>27</sup> Kecel-Gunduz, S.; Budama-Kilinc, Y.; Bicak, B.; Gok, B.; Belmen, B.; Aydogan, F.; Yolacan, C. New coumarin derivative with potential antioxidant activity: Synthesis, DNA binding and in silico studies (Docking, MD, ADMET). *Arabian Journal of Chemistry* **2022**, *16* (2), 104440. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104440>.

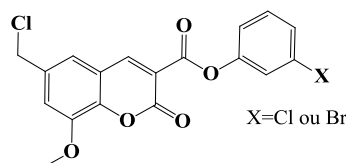
<sup>28</sup> Srivastava, P.; Vyas, V. K.; Variya, B.; Patel, P.; Qureshi, G.; Ghate, M. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives. *Bioorganic Chemistry* **2016**, *67*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.06.004>.

<sup>29</sup> Fan, H.; Gao, Z.; Ji, K.; Li, X.; Wu, J.; Liu, Y.; Wang, X.; Liang, H.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, P.; Chen, D.; Zhao, F. The in vitro and in vivo anti-inflammatory effect of osthole, the major natural coumarin from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss, via the blocking of the activation of the NF-κB and MAPK/p38 pathways. *Phytomedicine* **2019**, *58*, 152864. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152864>.



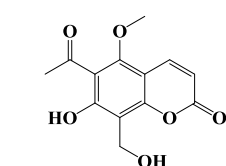
**Figure 3** Structure de l'osthole de coumarine naturelle

L'activité anti-inflammatoire observée pour les esters de coumarine, illustrée dans **la Figure 4**, est rapportée en tant qu'inhibition de la peptidase 7 liée à la kallicréine (KLK7), une enzyme impliquée dans les processus inflammatoires cutanés.<sup>30</sup>

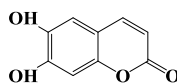


**Figure 4** Esters de coumarine inhibiteurs de la

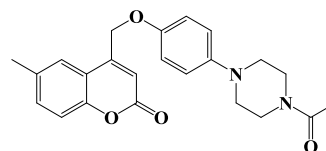
La diversité des activités anti-inflammatoires des dérivées de coumarines est illustrée à travers ces quelques exemples de composés bioactifs:



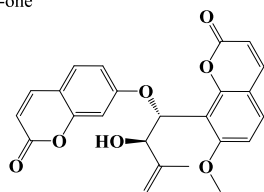
6-acetyl-7-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5-methoxy-2H-chromen-2-one<sup>27</sup>



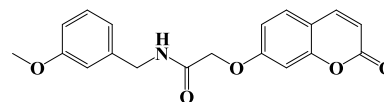
6,7-dihydroxy-2H-chromen-2-one<sup>28</sup>



4-((4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)phenoxy)methyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one<sup>29</sup>



8-((1R,2R)-2-hydroxy-3-methyl-1-((2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)but-3-en-1-yl)-7-methoxy-2H-chromen-2-one<sup>30</sup>  
( Naturelle )



N-(3-methoxybenzyl)-2-((2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetamide<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Hanke, S.; Tindall, C. A.; Pippel, J.; Ulbricht, D.; Pirotte, B.; Reboud-Ravaux, M.; Heiker, J. T.; Sträter, N. Structural studies on the inhibitory binding mode of aromatic coumarinic esters to human Kallikrein-Related peptidase 7. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (11), 5723–5733. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01806>.

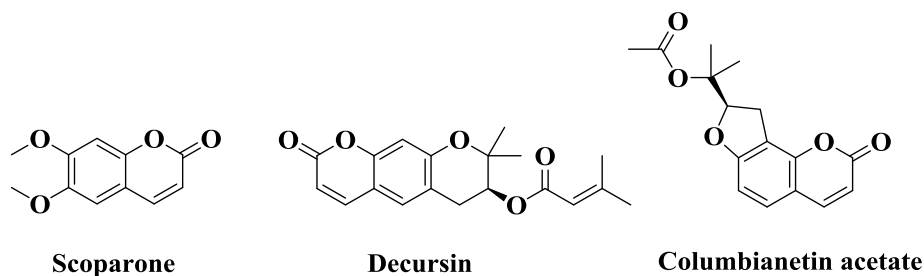
<sup>31</sup> Wei, W.; Wu, X.-W.; Deng, G.-G.; Yang, X.-W. Anti-inflammatory coumarins with short- and long-chain hydrophobic groups from roots of *Angelica dahurica* cv. Hangbaizhi. *Phytochemistry* **2016**, *123*, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.01.006>.

<sup>32</sup> Sahu, D.; Sharma, S.; Singla, R. K.; Panda, A. K. Antioxidant activity and protective effect of suramin against oxidative stress in collagen induced arthritis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2017**, *101*, 125–139. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.013>.

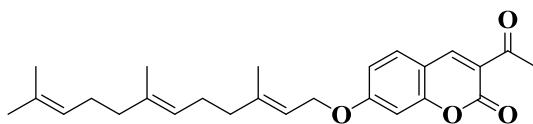
<sup>33</sup> Koparde, S.; Hosamani, K. M.; Kulkarni, V.; Joshi, S. D. Synthesis of coumarin-piperazine derivatives as potent anti-microbial and anti-inflammatory agents, and molecular docking studies. *Chemical Data Collections* **2018**, *15–16*, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2018.06.001>.

<sup>34</sup> Liu, B.-Y.; Zhang, C.; Zeng, K.-W.; Li, J.; Guo, X.-Y.; Zhao, M.-B.; Tu, P.-F.; Jiang, Y. Anti-Inflammatory Prenylated Phenylpropenols and Coumarin Derivatives from *Murraya exotica*. *Journal of Natural Products* **2018**, *81* (1), 22–33. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00518>.

Peucedanum decursivum (*P. decursivum*) est une plante médicinale traditionnelle chinoise connue pour ses propriétés anti-inflammatoires. De récentes études d'arrimage moléculaire ont révélé de fortes interactions entre ses principes actifs et ses cibles biologiques. Les trois principaux principes actifs et cibles principales sont **la scoparone, la décursine et l'acétate de columbanétine**. Parmi eux, **la décursine** a montré la plus forte affinité de liaison, indiquant une grande stabilité de liaison. Ces résultats jettent les bases de la compréhension de la distribution spatiale et des mécanismes anti-inflammatoires des coumarines chez *P. decursivum*.<sup>36</sup>



Seyedi et ses collaborateurs ont rapporté une série de 3-acétylcoumarines géranyloxy et farnésyloxy comme inhibiteurs de la lipoxigénase-15 de soja. **La 7-farnésyloxy-3-acétylcoumarine** (illustrée ci-dessous) s'est révélée la plus efficace, montrant une inhibition nettement supérieure au composé de référence. Des études de docking ont confirmé que la chaîne farnésyle s'insère parfaitement dans la cavité hydrophobe de l'enzyme.<sup>37</sup>



3-acetyl-7-(((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)oxy)-2H-chromen-2-one

#### I-2-4 Activités anticancéreuses :

Comme le noyau coumarinique peut être largement décoré, il peut être utilisé dans la synthèse de composés hybrides, ciblant différentes protéines impliquées dans la croissance tumorale.<sup>38</sup>

Dans ce contexte, Herrera et ses collègues ont synthétisé une série de 3- et 7-styrylcoumarines, parmi eux, la 7-(4-hydroxy-3,5-diméthoxystyryl)-2H-chromen-2-one (**Figure 5**) a montré la plus

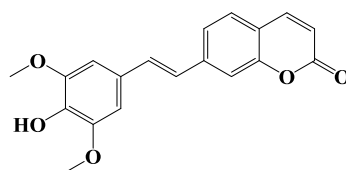
<sup>35</sup> Mu, C.; Wu, M.; Li, Z. Anti-Inflammatory Effect of Novel 7-Substituted Coumarin Derivatives through Inhibition of NF-κB Signaling Pathway. *Chemistry & Biodiversity* **2018**, *16* (3). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800559>.

<sup>36</sup> Li, Z.; Li, Q. Study on the Anti-Inflammatory Mechanism of Coumarins in Peucedanum decursivum Based on Spatial Metabolomics Combined with Network Pharmacology. *Molecules* **2024**, *29* (14), 3346. <https://doi.org/10.3390/molecules29143346>.

<sup>37</sup> Zerangnasrabad, S.; Jabbari, A.; Moghadam, E. K.; Sadeghian, H.; Seyedi, S. M. Design, synthesis, and structure–activity relationship study of O-prenylated 3-acetylcoumarins as potent inhibitors of soybean 15-lipoxygenase. *Drug Development Research* **2021**, *82* (6), 826–834. <https://doi.org/10.1002/ddr.21787>.

<sup>38</sup> Annunziata, F.; Pinna, C.; Dallavalle, S.; Tamborini, L.; Pinto, A. An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (13), 4618. <https://doi.org/10.3390/ijms21134618>.

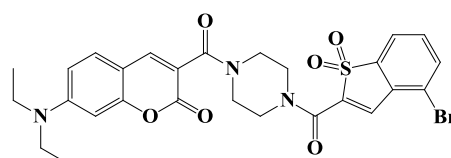
forte activité.<sup>39</sup>



(E)-7-(4-hydroxy-3,5-dimethoxystyryl)-2H-chromen-2-one

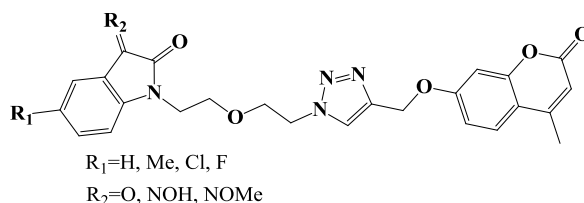
**Figure 5 Structure chimique de la styrylcoumarine**

Cai et ses collègues ont développé une série de conjugués coumarine-benzo[b]thiophène 1, 1-dioxyde. Le composé représenté ci-dessus a montré une puissance élevée pour induire l'apoptose des cellules cancéreuses. De plus, 23 ont inhibé la croissance du cancer du sein implanté in vivo.<sup>40</sup>

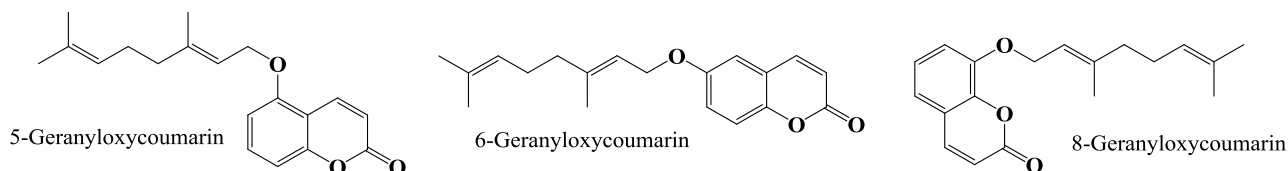


3-(4-(4-bromo-1,1-dioxidobenzo[b]thiophene-2-carbonyl)piperazine-1-carbonyl)-7-(diethylamino)-2H-chromen-2-one

Diao et ses collaborateurs ont synthétisé une série de dérivés d'isatine-1,2,3-triazole-coumarine attachés au diéthylèneglycol qui ont montré une activité contre différents types de cancer.<sup>41</sup>



Récemment, Maleki et ses collègues ont synthétisé dix-huit dérivés de coumarine O-prénylée et les ont testés sur des cellules HeLa du cancer du col de l'utérus. Les composés les plus actifs sont présentés dans la figure ci-dessus.<sup>42</sup>



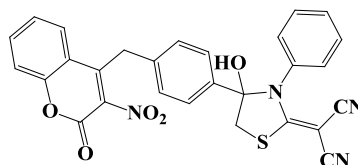
<sup>39</sup> Herrera-R, A.; Castrillón, W.; Otero, E.; Ruiz, E.; Carda, M.; Agut, R.; Naranjo, T.; Moreno, G.; Maldonado, M. E.; Cardona-G, W. Synthesis and antiproliferative activity of 3- and 7-styrylcoumarins. *Medicinal Chemistry Research* **2018**, *27* (8), 1893–1905. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2202-0>.

<sup>40</sup> Cai, G.; Yu, W.; Song, D.; Zhang, W.; Guo, J.; Zhu, J.; Ren, Y.; Kong, L. Discovery of fluorescent coumarin-benzo[b]thiophene 1, 1-dioxide conjugates as mitochondria-targeting antitumor STAT3 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *174*, 236–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.024>.

<sup>41</sup> Diao, Q.; Guo, H.; Wang, G. Design, synthesis, and in vitro anticancer activities of diethylene glycol tethered isatin-1,2,3-triazole-coumarin hybrids. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2019**, *56* (5), 1667–1671. <https://doi.org/10.1002/jhet.3538>.

<sup>42</sup> Maleki, E. H.; Bahrami, A. R.; Sadeghian, H.; Matin, M. M. Discovering the structure–activity relationships of different O-prenylated coumarin derivatives as effective anticancer agents in human cervical cancer cells. *Toxicology in Vitro* **2019**, *63*, 104745. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104745>.

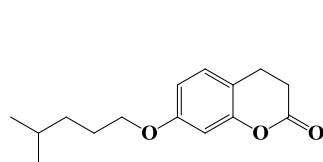
Halawa et ses collègues synthétisé et caractérisé une nouvelle série d'analogues de la 4-arylamino-3-nitrocoumarine à partir de la 4-hydroxycoumarine. Parmi cette série, le dérivé de thiazolidinylidène (**Figure 6**) contenant un fragment de malononitrile a présenté la meilleure activité cytotoxique.<sup>43</sup>



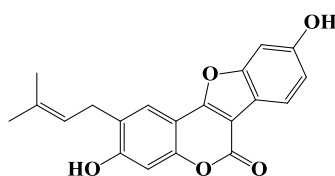
2-(4-hydroxy-4-(4-((3-nitro-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl)phenyl)-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)malononitrile

**Figure 6** Dérivé 4-arylamino-3-nitrocoumarine

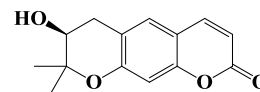
La diversité des activités anticancéreuses d'origine naturelle et synthétique des dérivés coumariniques est démontrée par ces quelques exemples de composés bioactifs<sup>44</sup> :



7-(4-methylpentyl)oxychroman-2-one  
dérivé de *Daphne oleoides*  
(Naturelle)

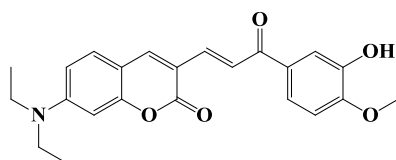


isolé des racines de *Ferula ferulaeoides*  
(Naturelle)



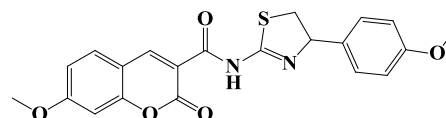
(S)-7-hydroxy-8,8-dimethyl-7,8-dihydroprano[3,2-g]chromen-2(6H)-one

isolé de *Saposhnikovia divaricata*  
(Naturelle)



(E)-7-(diethylamino)-3-(3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2H-chromen-2-one

(synthétique)



7-methoxy-N-(4-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide

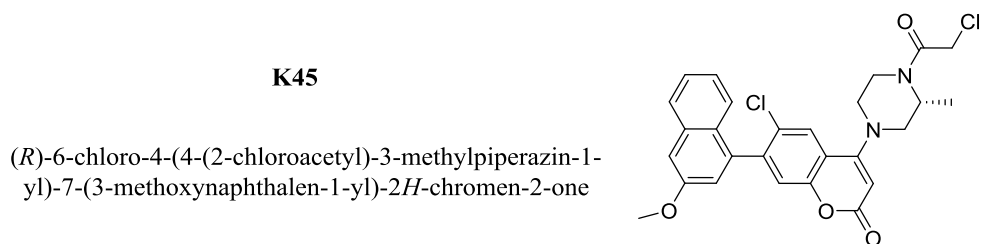
(synthétique)

Une série de dérivés de coumarine a été identifiée comme inhibiteurs prometteurs dans le traitement de certains cancers. Parmi eux, le composé **K45** a montré une activité marquée contre des cellules cancéreuses pulmonaires, surpassant le médicament de référence. Il agit en inhibant des voies de signalisation clés et en induisant l'apoptose par modulation de protéines pro-apoptotiques.<sup>45</sup>

<sup>43</sup> Halawa, A. H.; Eliwa, E. M.; Hassan, A. A.; Nassar, H. S.; El-Eisawy, R. A.; Ismail, M.; Frese, M.; Shaaban, M.; El-Agrody, A. M.; Bedair, A. H.; Sewald, N. Synthesis, in vitro cytotoxicity activity against the human cervix carcinoma cell line and in silico computational predictions of new 4-arylamino-3-nitrocoumarin analogues. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1200*, 127047. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127047>.

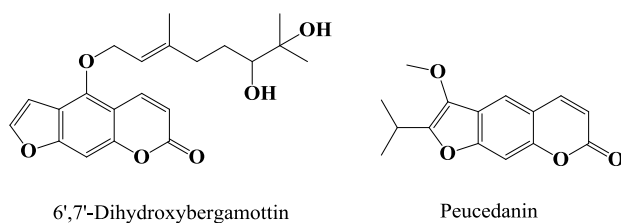
<sup>44</sup> Song, X.; Fan, J.; Liu, L.; Liu, X.; Gao, F. Coumarin derivatives with anticancer activities: An update. *Archiv Der Pharmazie* **2020**, *353* (8). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000025>.

<sup>45</sup> Shi, J.-T.; Hou, S.-J.; Cheng, L.; Zhang, H.-J.; Mu, H.-X.; Wang, Q.-S.; Wang, Z.-Y.; Chen, S.-W. Discovery of novel coumarin-based KRAS-G12C inhibitors from virtual screening and Rational structural optimization. *Bioorganic Chemistry* **2024**, *148*, 107467. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107467>.



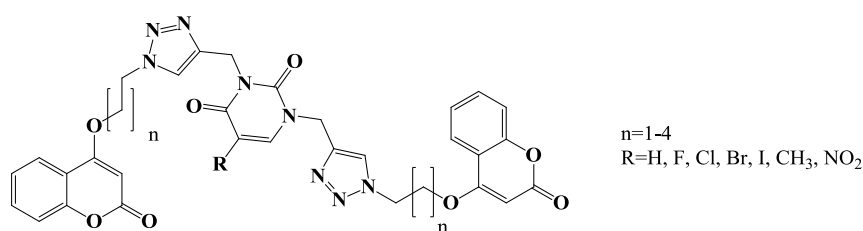
### I-2-5 Activité antibactérienne :

Widelsky et ses collaborateurs ont isolé des furanocoumarines linéaires similaires à partir des fruits de *Peucedanum luxurians Tamamsch*, avec des résultats plus encourageants mais deux d'entre eux (**Figure 7**) ont montré une large activité d'inhibiteur de croissance contre plusieurs souches bactériennes.<sup>46</sup>



**Figure 7** Coumarines linéaires isolées des fruits de *Peucedanum luxurians Tamamsch*

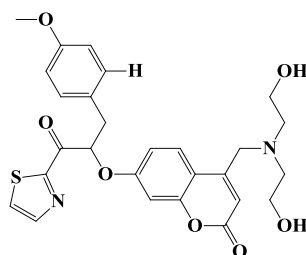
Des composés hybrides de bis-coumarine, triazole et uracile ont été synthétisés. Ils ont montré une bonne activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, proche de celle de la lévofloxacine.<sup>47</sup>



Les études biologiques ont montré que l'hybride présenté ci-dessous, exerçait une activité inhibitrice significative contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), qui était 6 fois supérieure à l'activité norméthoxybenzène anti-SARM.<sup>48</sup>

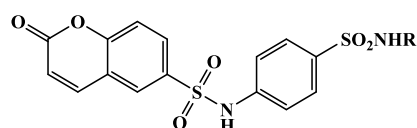
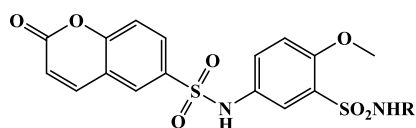
<sup>46</sup> Widelski, J.; Luca, S. V.; Skiba, A.; Chinou, I.; Marcourt, L.; Wolfender, J.-L.; Skalicka-Wozniak, K. Isolation and Antimicrobial Activity of Coumarin Derivatives from Fruits of *Peucedanum luxurians Tamamsch*. *Molecules* **2018**, *23* (5), 1222. <https://doi.org/10.3390/molecules23051222>.

<sup>47</sup> Sanduja, M.; Gupta, J.; Singh, H.; Pagare, P. P.; Rana, A. Uracil-coumarin based hybrid molecules as potent anti-cancer and anti-bacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society* **2019**, *24* (2), 251–266. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.12.001>.

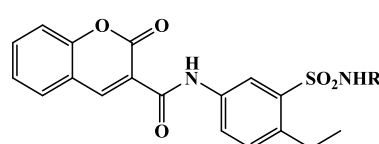
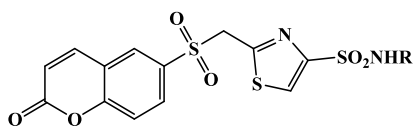


4-((bis(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-7-((3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(thiazol-2-yl)propan-2-yl)oxy)-2H-chromen-2-one

Des nouveaux sulfamides de coumarine ont été synthétisés avec un rendement et une pureté bons à élevés dans des conditions vertes sans utiliser de solvant dangereux, comme illustré ci-dessous. De plus, les propriétés antibactériennes des sulfamides synthétisés ont été étudiées à l'aide de deux souches de bactéries *Staphylococcus* et *Escherichia coli*.<sup>49</sup>



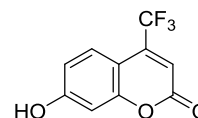
RNH= différentes amines aromatiques



Des dérivés hybrides de la coumarine ont montré une activité antibactérienne remarquable contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Le dérivé **C1**, en particulier, réduit la prolifération de bactéries pathogènes tout en favorisant les bactéries bénéfiques, ce qui contribue à atténuer l'inflammation intestinale.<sup>50</sup>

**C1**

7-hydroxy-4-(trifluorométhyl)-2H-chromen-2-one



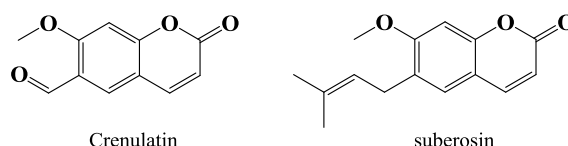
<sup>48</sup> Hu, Y.; Hu, C.; Pan, G.; Yu, C.; Ansari, M. F.; Bheemanaboina, R. R. Y.; Cheng, Y.; Zhou, C.; Zhang, J. Novel chalcone-conjugated, multi-flexible end-group coumarin thiazole hybrids as potential antibacterial repressors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, *222*, 113628. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113628>.

<sup>49</sup> Aminarshad, F.; Heidari, S.; Mostajeran, N.; Massah, A. R. Design, solvent-free synthesis and antibacterial activity evaluation of new coumarin sulfonamides. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2021**, *19* (2), 547–562. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02344-3>.

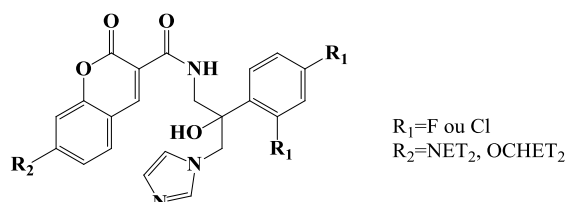
<sup>50</sup> Jung, H.-S.; Park, Y. J.; Gu, B.-H.; Han, G.; Ji, W.; Hwang, S. M.; Kim, M. Coumarin derivatives ameliorate the intestinal inflammation and pathogenic gut microbiome changes in the model of infectious colitis through antibacterial activity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2024**, *14*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1362773>.

### I-2-6 Activités antifongiques :

Quatre composés coumariniques ont été isolés et purifiés à partir de *Ferulago trachycarpa* puis deux d'entre eux ont été testés contre des souches bactériennes et fongiques; en particulier, suberosin et crenulatin ont montré une activité antifongique.<sup>51</sup>

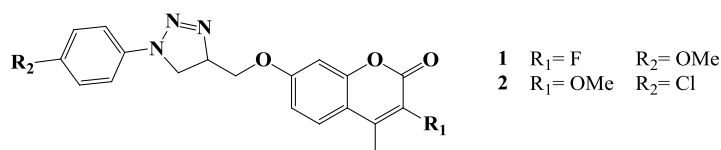


Les azoles antifongiques à base de coumarine ont fait l'objet d'études plus approfondies par Elias et ses collaborateurs, qui ont développé une série de 11 coumarines conjuguées à des motifs 1,2,4-triazole et imidazole tel qu'indiqué ci-dessous.<sup>52</sup>



**Figure 8 Dérivés de coumarine conjugués à un fragment contenant un imidazole**

La puissance antifongique des triazoles à base de coumarine contre d'autres souches fongiques en plus des espèces de *Candida* avait été évaluée par Dharavath et ses collègues. Les composés figurant ci-dessous, ont montré une activité comparable par rapport au composé de référence clotrimazol.<sup>53</sup>



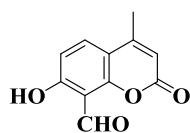
Dans cette étude, treize dérivés de coumarine simples ont été évalués pour les activités antibactériennes et antifongiques. Les résultats des tests ont montré que les dérivés de coumarine utilisés, en particulier les dérivés **A**, **B** et **C**, étaient plus sensibles aux bactéries Gram positives. De plus, l'activité antifongique du composé **A** a été observée prometteuse. Des études de docking

<sup>51</sup> Dikpınar, T.; Süzgeç-Selçuk, S.; Çelik, B. Ö.; Uruşak, E. A. Antimicrobial activity of rhizomes of *Ferulago trachycarpa* Boiss. and bioguided isolation of active coumarin constituents. *Industrial Crops and Products* **2018**, *123*, 762–767. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.072>.

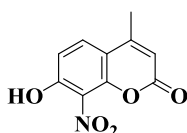
<sup>52</sup> Elias, R.; Benhamou, R. I.; Jaber, Q. Z.; Dorot, O.; Zada, S. L.; Oved, K.; Pichinuk, E.; Fridman, M. Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *179*, 779–790. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.003>.

<sup>53</sup> Dharavath, R.; Nagaraju, N.; Reddy, M. R.; Ashok, D.; Sarasija, M.; Vijjulatha, M.; T, V.; Jyothi, K.; Prashanthi, G. Microwave-assisted synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new coumarin-based 1,2,3-triazoles. *RSC Advances* **2020**, *10* (20), 11615–11623. <https://doi.org/10.1039/d0ra01052a>.

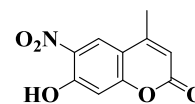
moléculaire ont été réalisées pour élucider les mécanismes d'interaction entre les composés de coumarine et les protéines cibles. Le composé **A** présentait une affinité de liaison élevée (-7,32 kcal / mol) et de fortes interactions moléculaires protéine-ligands. En conséquence, il est indiqué que **A** est ouvert à diverses modifications chimiques et a une bonne structure moléculaire squelettique initiale pour les conceptions de composés antifongiques<sup>54</sup>



**A**  
7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-2H-chromene-8-carbaldehyde

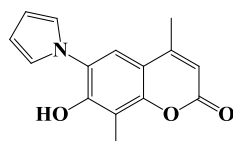


**B**  
7-hydroxy-4-methyl-8-nitro-2H-chromen-2-one



**C**  
7-hydroxy-4-methyl-6-nitro-2H-chromen-2-one

Une série de dérivés de coumarine portant un échafaudage pyrrole a été conçu, préparés et évalués pour leurs activités antifongiques in vitro contre six champignons phytopathogènes. Parmi tous les composés préparés, le composé 7-hydroxy-4,8-diméthyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-2H-chromen-2-one a montré des effets antifongiques significatifs.<sup>55</sup>

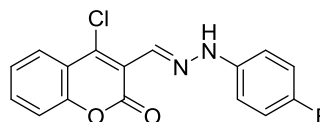


7-hydroxy-4,8-diméthyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-2H-chromen-2-one

Parmi les 3-phénylhydrazones de coumarine, le composé **B1** a montré une efficacité antifongique remarquable contre des champignons phytopathogènes, suggérant un usage potentiel en agriculture.<sup>56</sup> De plus, des composés non-amides de coumarine surpassent les fongicides de référence en ciblant la succinate déshydrogénase, enzyme clé du métabolisme fongique.<sup>57</sup>

**B1**

(E)-4-chloro-3-((2-(4-fluorophenyl)hydrazinylidene)methyl)-2H-chromen-2-one



<sup>54</sup> Onar, H. Ç.; Kara, E. M.; Ceyhan, D.; Erçağ, E. Molecular docking studies and microbial activities of Mono-, di- and Tri-Substituted simple coumarins. *European Journal of Advanced Chemistry Research* **2023**, *4* (1), 22–30. <https://doi.org/10.24018/ejchem.2023.4.1.126>.

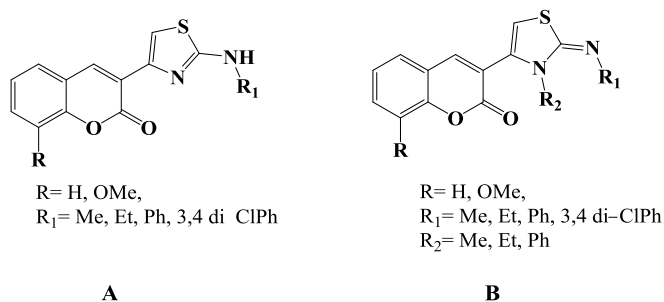
<sup>55</sup> Zhang, S.; Tan, X.; Liang, C.; Zhang, W. Design, synthesis, and antifungal evaluation of novel coumarin-pyrrole hybrids. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2020**, *58* (2), 450–458. <https://doi.org/10.1002/jhet.4180>.

<sup>56</sup> Li, Y.; Yang, S.; Zhang, S.; Zheng, Y.; Wang, Q.; Dai, P.; Gu, Y.; Zhang, W.; Xia, Q. Discovery of novel 3-phenylhydrazone coumarin derivatives as potential antifungal agents against phytopathogenic fungi. *Food Chemistry* **2025**, 144655. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.144655>.

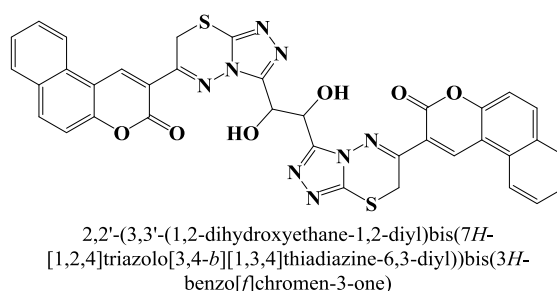
<sup>57</sup> Pu, J.; Ren, X.; Tuerhong, A.; Lei, D.; Sun, P.; Yan, S.; Jin, L.; Pan, L. Synthesis and fungicidal activities of coumarin derivatives as succinate dehydrogenase inhibitors. *Chemistry & Biodiversity* **2024**. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402542>.

### I-2-7 Activités antivirales :

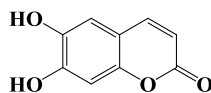
En effet, les dérivés de la coumarine exercent une activité antivirale remarquable, une série de dérivés de coumarine contenant du thiazole A (Coumarine-thiazole R, R<sub>1</sub>) et B (Coumarine-thiazole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) ont été synthétisés. Certains des composés synthétisés ont montré une puissance considérable contre les agents antibactériens, antituberculeux et antiviraux.<sup>58</sup>



Pavurala et al. Ont synthétisé une série de dérivés bis-coumarinyl-bis-triazolothiadiazinyl éthane, qui a été évalués pour leurs activités antivirales. Parmi les composés testés, le composé représenté dans la figure suivante a montré une bonne activité contre le virus de la grippe A.<sup>59</sup>



Huang et ses collaborateurs ont concentré leur attention sur l'étude de la potentialité exprimée par l'esculetine (6,7-dihydroxycoumarine) **Figure 9** contre le virus de l'hépatite B (VHB). Les résultats suggèrent que **l'esculetine** inhibe efficacement la réplication du VHB à la fois in vitro et in vivo, ce qui offre une opportunité pour le développement ultérieur du composé en tant qu'agent antiviral.<sup>60</sup>



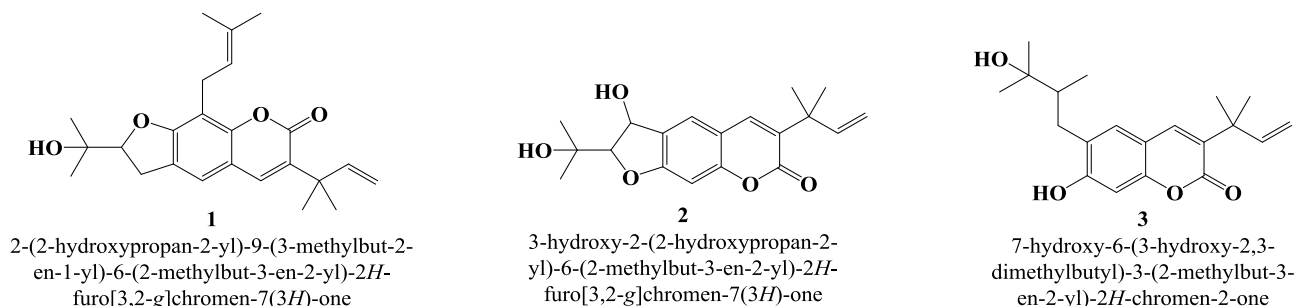
**Figure 9** Esculetine

<sup>58</sup> Osman, H.; Yusufzai, S. K.; Khan, M. S.; Razik, B. M. A.; Sulaiman, O.; Mohamad, S.; Gansau, J. A.; Ezzat, M. O.; Parumasivam, T.; Hassan, M. Z. New thiazolyl-coumarin hybrids: Design, synthesis, characterization, X-ray crystal structure, antibacterial and antiviral evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1166*, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.031>.

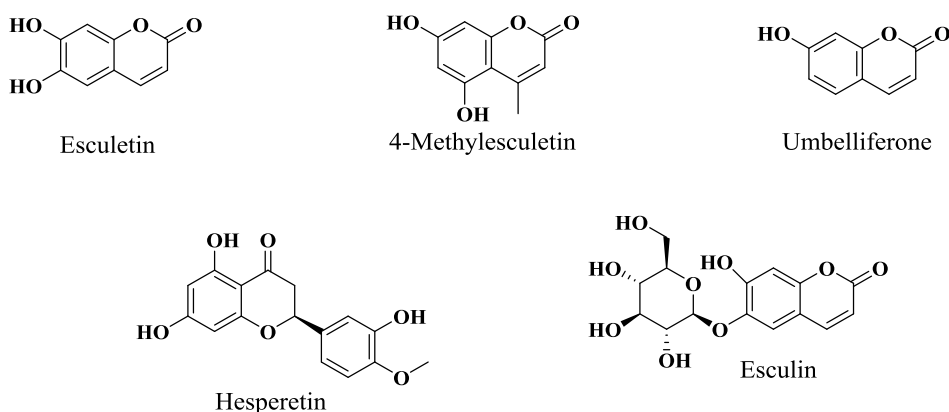
<sup>59</sup> Pavurala, S.; Vaarla, K.; Kesharwani, R.; Naesens, L.; Liekens, S.; Vedula, R. R. Bis coumarinyl bis triazolothiadiazinyl ethane derivatives: Synthesis, antiviral activity evaluation, and molecular docking studies. *Synthetic Communications* **2018**, *48* (12), 1494–1503. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1455871>.

<sup>60</sup> Huang, S.-X.; Mou, J.-F.; Luo, Q.; Mo, Q.-H.; Zhou, X.-L.; Huang, X.; Xu, Q.; Tan, X.-D.; Chen, X.; Liang, C.-Q. Anti-Hepatitis B Virus Activity of Esculetin from *Microsorium fortunei* In Vitro and In Vivo. *Molecules* **2019**, *24* (19), 3475. <https://doi.org/10.3390/molecules24193475>.

Liu et ses collaborateurs après une étude phytochimique sur la tige de *Clausena lenis* ont isolé trois nouvelles et neuf coumarines prénylées connues, toutes les coumarines prénylées ont été évaluées à la fois pour leurs activités anti-VIH, tandis que les trois nouveaux composés isolés (comme illustré dans la figure suivante) ont montré la meilleure activité inhibitrice.<sup>61</sup>



Les recherches récentes ont mis en évidence le potentiel antiviral des dérivés de la coumarine contre divers virus pathogènes. Certains composés tels que l'esculetin, le 4-méthyl-esculetin, l'hésperétine, l'esculine et l'ombelliférone ont montré une activité antivirale prometteuse contre le virus respiratoire syncytial humain (RSV).<sup>62</sup>



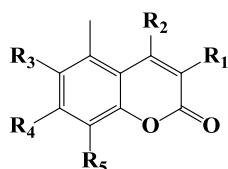
### I-2-8 Activité antidiabétique :

Ahmed et ses collaborateurs ont extrait vingt et une coumarines de *Clutia lanceolata*, dont treize découvertes pour la première fois. Les composés **a**, **b** et **c** (montrés ci-dessous) ont montré la meilleure stimulation de la libération d'insuline en réponse au glucose, surpassant même le glimépiride.<sup>63</sup>

<sup>61</sup> Liu, Y.-P.; Yan, G.; Xie, Y.-T.; Lin, T.-C.; Zhang, W.; Li, J.; Wu, Y.-J.; Zhou, J.-Y.; Fu, Y.-H. Bioactive prenylated coumarins as potential anti-inflammatory and anti-HIV agents from *Clausena lenis*. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *97*, 103699. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103699>.

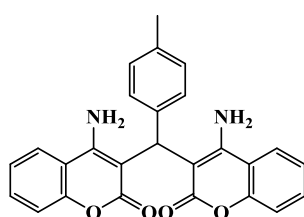
<sup>62</sup> De Sá, J. M.; Thongpan, I.; De Souza Busso, J.; Rodrigues, T. D. S.; Chen, P.; Helena, A. L.; Regasini, L. O.; Fossey, M. A.; Caruso, Í. P.; De Souza, F. P.; Peeples, M. E. Coumarins and hesperetin inhibit human respiratory syncytial virus infection. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, *25* (24), 13301. <https://doi.org/10.3390/ijms252413301>.

<sup>63</sup> Ahmed, S.; Nur-E-Alam, M.; Parveen, I.; Coles, S. J.; Hafizur, R. M.; Hameed, A.; Orton, J. B.; Threadgill, M. D.; Yousaf, M.; Alqahtani, A. M.; Al-Rehaily, A. J. Stimulation of insulin secretion by 5-methylcoumarins and its sulfur analogues isolated from *Clutia lanceolata* Forssk. *Phytochemistry* **2019**, *170*, 112213. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112213>.



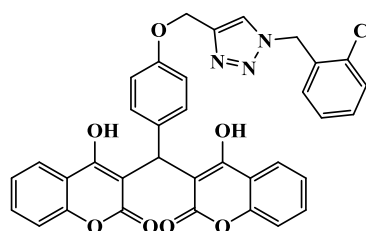
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
a	H	SMe	H	OMe	OMe
b	H	SMe	H	H	OH
c	H	SMe	OMe	OH	H

Les effets antihyperglycémiants *in vivo* des deux composés synthétiques, PTBAC et 2CTMBHC, ont été confirmés par Sharma, A. et ses collaborateurs. Étant donné l'absence de signes de toxicité ou de mortalité chez la souris, ces composés représentent des candidats prometteurs pour des recherches ultérieures.<sup>64</sup>



PTBAC

3,3'-(p-tolylmethylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one)



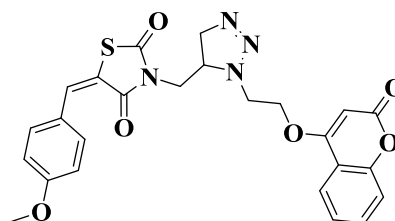
2CTMBHC

3,3'-((4-((1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)phenyl)methylene)bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one)

Par ailleurs, des hybrides triazole-thiazolidinedione-coumarine ont été conçus par modélisation moléculaire. Le composé I-1 est l'agent antidiabétique prometteur contenant une fraction thiazolidinedione dans la présente étude.<sup>65</sup>

I-1

(E)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-((1-(2-((2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy)ethyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione



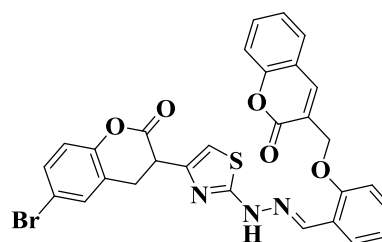
Al-Harrasi et al. ont décrit la synthèse d'hybrides coumarine-azométhine-thiazole. Ils ont évalué ces composés sur l' $\alpha$ -glucosidase pour une application antidiabétique. Le composé (E)-3-((2-((2-(4-(6-bromo-2-oxochroman-3-yl)thiazol-2-yl)hydrazineylidene)methyl)phenoxy)methyl)-2H-chromen-2-one s'est distingué comme le plus efficace.

<sup>64</sup> Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Bahrami, T.; Bandarian, F.; Nasli-Esfahani, E.; Roostaei, D.; Zamani, E.; Aghajani, F.; Mahdavi, M.; Ahangar, N. *In vivo* anti-hyperglycemic activity and toxicity evaluation of two bis-coumarin derivative as potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* **2025**, *24* (1). <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01573-0>.

<sup>65</sup> Sharma, A.; Narang, A.; Kumar, N.; Rana, R.; Megha, N.; Pooja, N.; Dhir, M.; Gulati, H. K.; Jyoti, N.; Khanna, A.; Singh, J. V.; Kaur, S.; Bedi, P. M. S. CADD based designing and biological evaluation of novel triazole based thiazolidinedione coumarin hybrids as antidiabetic agent. *Scientific Reports* **2025**, *15* (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88944-y>.

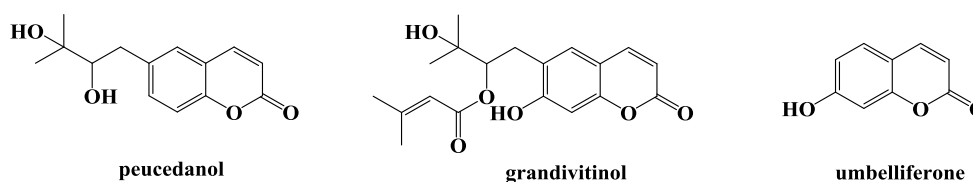
Les études de docking ont mis en évidence le rôle clé de la moitié azométhine dans la liaison.<sup>66</sup>

(E)-3-((2-((2-(4-(6-bromo-2-oxochroman-3-yl)thiazol-2-yl)hydrazinylidene)methyl)phenoxy)methyl)-2H-chromen-2-one

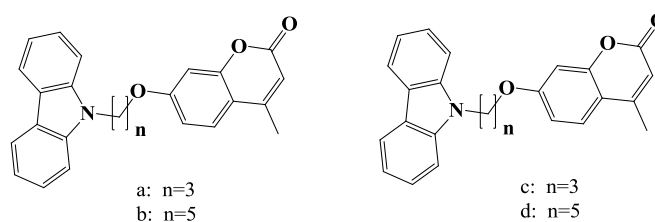


### I-2-9 Neuroprotection : effet sur la maladie d'Alzheimer :

Parmi leurs activités biologiques, les coumarines ont montré la capacité d'inhiber certaines cibles biologiques impliquées dans la maladie d'Alzheimer.<sup>67</sup> Trois coumarines ont été isolées de *Ferulago cassia* : **peucedanol**, **grandivitol** et **umbelliferone** par Karakaya et ses collaborateurs, par conséquent, *F. cassia* peut être considéré comme un point de départ pour le développement de nouveaux composés ayant une activité antioxydante et anticholinestérase.<sup>68</sup>



Une approche différente a été suivie par Shi et ses collaborateurs, qui ont conçu quatre dérivés obtenus en couplant deux pharmacophores (carbazole et coumarine) pour obtenir des agents multicibles potentiels pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Les quatre composés montrés ci-dessous ont été synthétisés, caractérisés et leurs activités biologiques évaluées.<sup>69</sup>



<sup>66</sup> Ain, Q. U.; Saeed, A.; Khan, A.; Ahmed, A.; Ullah, S.; Halim, S. A.; Irfan, M.; Tehzeeb, A.; El-Seedi, H. R.; Muhsinah, A. B.; Al-Harrasi, A. Synthesis of new phenoxyethylcoumarin clubbed 4-arylthiazolylhydrazines as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and their kinetics and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* **2023**, *131*, 106302. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106302>.

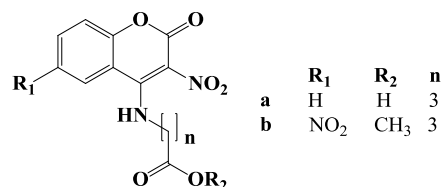
<sup>67</sup> Annunziata, F.; Pinna, C.; Dallavalle, S.; Tamborini, L.; Pinto, A. An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (13), 4618. <https://doi.org/10.3390/ijms21134618>.

<sup>68</sup> Karakaya, S.; Koca, M.; Sytar, O.; Dursunoglu, B.; Ozbek, H.; Duman, H.; Guvenalp, Z.; Kılıc, C. S. Antioxidant and anticholinesterase potential of *Ferulago cassia* with further bio-guided isolation of active coumarin constituents. *South African Journal of Botany* **2019**, *121*, 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.020>.

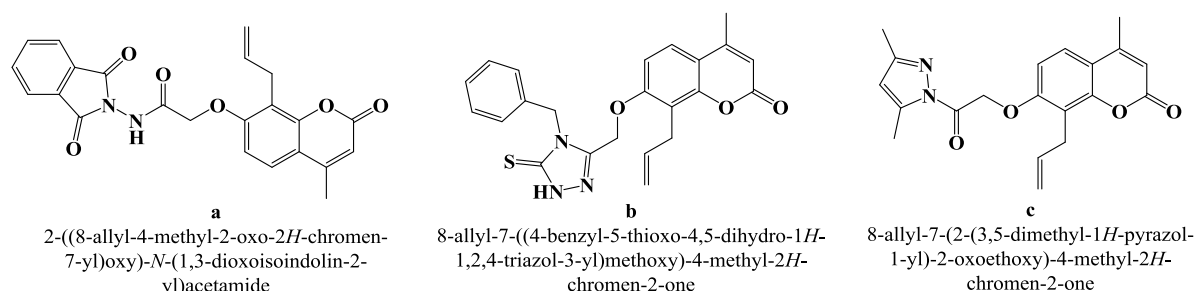
<sup>69</sup> Shi, D.-H.; Min, W.; Song, M.-Q.; Si, X.-X.; Li, M.-C.; Zhang, Z.-Y.; Liu, Y.-W.; Liu, W.-W. Synthesis, characterization, crystal structure and evaluation of four carbazole-coumarin hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1209*, 127897. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127897>.

### I-2-10 Activité anticonvulsivante :

Une série de 4-amino-3-nitrocoumarines a été synthétisée et évaluée par Mokrov et al. Deux composés parmi les plus actifs, présentant une activité anticonvulsivante, peuvent servir de point de départ pour le développement de nouveaux dérivés de la coumarine à visée anticonvulsivante.<sup>70</sup>



Abd-Allah et ses collaborateurs ont récemment étudié l'activité anticonvulsivante d'une série de dérivés de la coumarine, les résultats des tests ont montré que tous les composés testés avaient une activité protectrice contre l'épilepsie. Parmi eux, **a**, **b** et **c** étaient les plus actifs.<sup>71</sup>



### I-2-11 Activité anti-tyrosinase :

Kausar, R. et al. Ont synthétisé une bibliothèque d'hybrides coumarine–triazole et confirmé leur structure par des analyses appropriées. Lors du criblage in vitro contre la tyrosinase, six composés ont surpassé l'acide ascorbique, **17e** se distinguant comme le plus puissant. La modélisation in silico a confirmé les interactions fortes de **17e** avec les résidus clés du site actif de la tyrosinase. Cette étude élargit le champ des hybrides coumarine–triazole et fournit des pistes pour le développement de nouveaux inhibiteurs de la tyrosinase.<sup>72</sup>

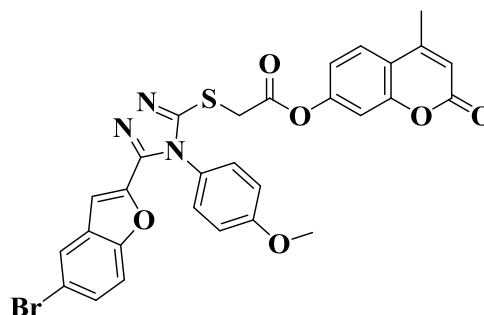
<sup>70</sup> Mokrov, G. V.; Savel'ev, V. L.; Voronina, T. A.; Litvinova, S. A.; Kovalev, I. G.; Nerobkova, L. N.; Dmitrienko, A. O.; Gudasheva, T. A.; Seredenin, S. B. Synthesis and anticonvulsant activity of N-Substituted 4-Amino-3-Nitrocoumarins. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, 53 (2), 118–124. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01964-7>.

<sup>71</sup> Abd-Allah, W. H.; Osman, E. E. A.; Anwar, M. A.-E.-M.; Attia, H. N.; Moghazy, S. M. E. Design, synthesis and docking studies of novel benzopyrone derivatives as anticonvulsants. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 98, 103738. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103738>.

<sup>72</sup> Kausar, R.; Zahoor, A. F.; Tabassum, H.; Kamal, S.; Bhat, M. A. Synergistic biomedical potential and molecular docking analyses of Coumarin–Triazole hybrids as tyrosinase inhibitors: design, synthesis, in vitro profiling, and in silico studies. *Pharmaceuticals* **2024**, 17 (4), 532. <https://doi.org/10.3390/ph17040532>.

17e

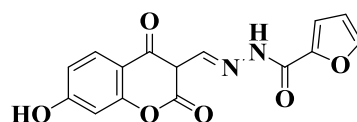
4-Methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl-2-((5-(5-bromobenzofuran-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate



### I-3 Autres applications de la coumarine :

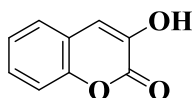
#### II-3-1 Systèmes alimentaires :

Une étude a développé un capteur fluorescent basé sur l'hydrazide de coumarine-furoïque (comme on peut le voir ci-dessous) pour la reconnaissance de  $\text{Fe}^{3+}$  dans l'eau potable, avec des applications potentielles dans les systèmes alimentaires.<sup>73</sup>



(E)-N'-((7-hydroxy-2-oxo-2H-chromon-3-yl)methylene)furan-2-carbohydrazide

Une étude de 2025 révèle que le 3-hydroxycoumarine extrait des feuilles de pomelo présente une forte activité biochimique. Cette molécule est prometteuse pour le développement d'aliments fonctionnels, nutraceutiques et pharmaceutiques visant à réduire le stress oxydatif et prévenir les maladies chroniques.<sup>74</sup>



3-hydroxycoumarine

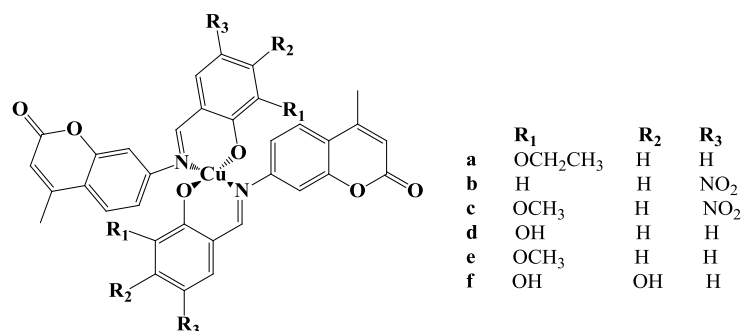
#### I-3-2 Complexes Coumarine-Métal :

Par MacLean et ses collègues rapporte une série de complexes de cuivre (II) avec sept ligands dérivés d'imine qui ont été testés sur des cellules de cancer du sein humain MCF-7 pour évaluer leur cytotoxicité.<sup>75</sup>

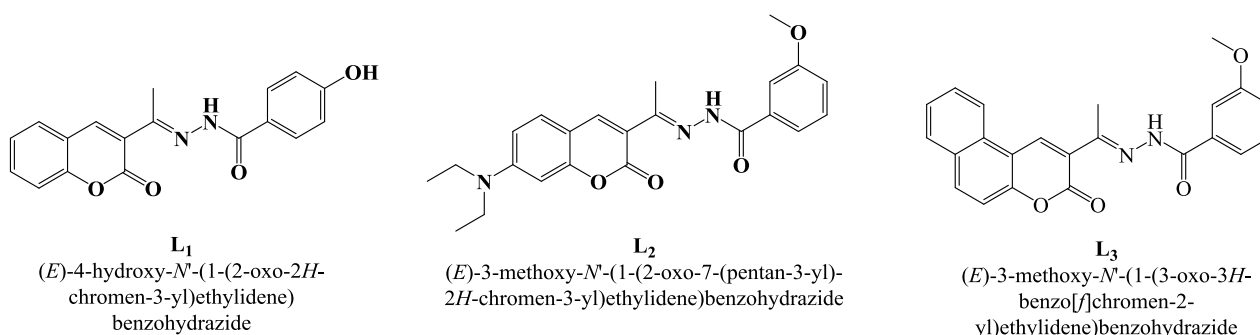
<sup>73</sup> Karagoz, A.; Savran, T.; Yilmaz, I. A "On-Off" fluorescent sensor based on Coumarin-Furoic hydrazide for recognition of  $\text{Fe}^{3+}$ : drinking water, test strip applications and DFT calculations. *Journal of Fluorescence* **2025**. <https://doi.org/10.1007/s10895-025-04212-2>.

<sup>74</sup> Kaneria, M.; Patani, A.; Rakholiya, K.; Patel, M.; Savaliya, A.; Syed, R.; Shahid, M.; Faldu, A.; Vaghamshi, M.; Yadav, L.; Sahoo, D. K.; Patel, A. Biological potential, metabolite profiling and in silico analysis of pomelo (*Citrus maxima* L.) leaf. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2025**. <https://doi.org/10.1002/jsfa.14348>.

<sup>75</sup> MacLean, L.; Karcz, D.; Jenkins, H.; McClean, S.; Devereux, M.; Howe, O.; Pereira, M. D.; May, N. V.; Enyedy, É. A.; Creaven, B. S. Copper(II) complexes of coumarin-derived Schiff base ligands: Pro- or antioxidant activity in MCF-7 cells? *Journal of Inorganic Biochemistry* **2019**, *197*, 110702. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110702>.



Une série de complexes métalliques du groupe du platine en demi-sandwich contenant des ligands coumarine-N-acylhydrazone a été préparée. Les résultats montrent que les ligands (L1, L2 et L3) possèdent de puissantes propriétés antibactériennes et antioxydantes.<sup>76</sup>



### II-3-3 Photopropriétés des coumarines :

Les applications et les propriétés des dérivés des coumarines ont des limites remarquablement larges. Les composés à base de coumarine ont été exploités dans de nombreux secteurs de la recherche et de l'industrie, en tant qu'imagerie cellulaire, aux groupes protecteurs photoclivables et aux sondes biologiques fluorescentes.<sup>77</sup>

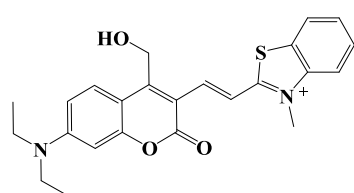
#### II-3-3-1 Les coumarines en tant que groupes protecteurs photoclivables (PPG) :

Les outils moléculaires sensibles à la lumière permettent un contrôle spatio-temporel précis des processus biochimiques. Les groupes protecteurs photolabiles, notamment ceux dérivés de la coumarine, sont utilisés pour bloquer temporairement l'activité des molécules bioactives jusqu'à leur activation par irradiation lumineuse. Les dérivés de la coumarine sont particulièrement prisés en raison de leur facilité de synthèse, de la possibilité d'ajuster leurs propriétés photophysiques et de

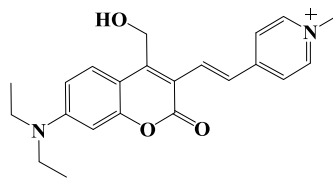
<sup>76</sup> Nongpiur, C. G. L.; Dkhar, L.; Tripathi, D. K.; Poluri, K. M.; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R. Half-sandwich platinum group metal complexes containing coumarin-*N*-acylhydrazone hybrid ligands: Synthesis and biological evaluation studies. *Inorganica Chimica Acta* **2021**, 525, 120459. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120459>.

<sup>77</sup> Sun, X.-Y.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X.-J. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *RSC Advances* **2020**, 10 (18), 10826–10847. <https://doi.org/10.1039/c9ra10290f>.

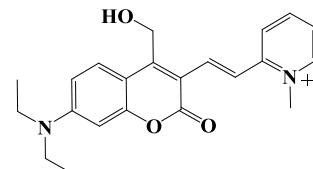
leur photolyse rapide. D'autre part, Bojtár et ses collègues ont proposé des groupes de mise en cage de coumarine décalés vers le rouge solubles dans l'eau (comme illustré dans la figure suivante), activés avec la lumière verte.<sup>78,79</sup>



**a**  
(*E*)-2-(2-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)vinyl)-3-methylbenzo[*d*]thiazol-3-ium



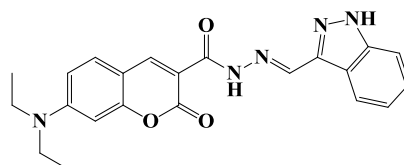
**b**  
(*E*)-4-(2-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)vinyl)-1-methylpyridin-1-ium



**c**  
(*E*)-2-(2-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)vinyl)-1-methylpyridin-1-ium

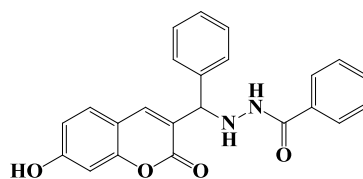
### II-3-3-2 Les coumarines comme sondes fluorescentes :

Une approche a été tentée pour la détection sélective des ions cuivre (II) par He et collaborateurs qui a basé la sonde fluorescente sur un dérivé de base coumarine-Schiff illustré ci-après. Cette sonde s'est avérée particulièrement sélective pour Cu<sup>2+</sup> même en présence de plusieurs autres ions.<sup>80</sup>



(*E*)-*N'*-((1*H*-indazol-3-yl)méthylène)-7-(diéthylamino)-2-oxo-2*H*-chromène-3-carbohydrazide

Un autre cas remarquable de chimio-captateur à base de coumarine a été présenté par Li et ses collaborateurs, qui ont synthétisé une sonde multifonctionnelle capable de détecter sélectivement non seulement les ions cuivre (II) mais aussi les ions Al<sup>3+</sup> et les acides aminés la lysine et l'arginine.<sup>81</sup>



*N'*-((7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)(phényl)méthyl)benzohydrazide

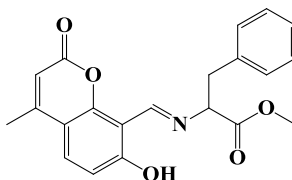
<sup>78</sup> Bojtár, M.; Kormos, A.; Kis-Petik, K.; Kellermayer, M.; Kele, P. Green-Light Activatable, Water-Soluble Red-Shifted Coumarin photocages. *Organic Letters* **2019**, 21 (23), 9410–9414. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03624>.

<sup>79</sup> Clotworthy, M. R.; Dawson, J. J. M.; Johnstone, M. D.; Fleming, C. L. Coumarin-Derived caging Groups in the spotlight: Tailoring physicochemical and photophysical properties. *ChemPlusChem* **2024**. <https://doi.org/10.1002/cplu.202400377>.

<sup>80</sup> He, G.; Liu, X.; Xu, J.; Ji, L.; Yang, L.; Fan, A.; Wang, S.; Wang, Q. Synthesis and application of a highly selective copper ions fluorescent probe based on the coumarin group. *Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2017**, 190, 116–120. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.09.028>.

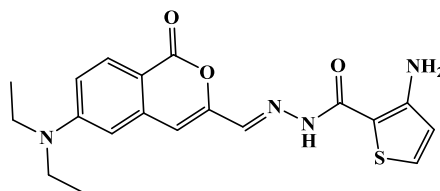
<sup>81</sup> Li H, Sun X, Zheng T, Xu Z, Song Y, Gu X. *Sensors and Actuators B: Chemical*. **2019**;279:400-409. doi:10.1016/j.snb.2018.10.017

Une nouvelle sonde fluorescente à base de coumarine montrée ci-dessous a été conçue, synthétisée et caractérisée. Il présentait une fluorescence importante en présence d'ions Zn. De plus, cette nouvelle sonde, qui n'a montré aucune toxicité agira comme un capteur efficace et non destructif pour la détermination du Zn dans les organismes vivants.<sup>82</sup>



(*E*)-methyl 2-(((7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-2*H*-chromen-8-yl)methylene)amino)-3-phenylpropanoate

Les sondes fluorescentes à base de coumarine jouent un rôle crucial en détection chimique et biologique. Une sonde de type base de Schiff, le composé **M**, illustré à la figure ci-dessus, a été conçue pour la détection spécifique des ions Cu<sup>2+</sup>. Elle présente une réponse rapide en 30 secondes, une excellente sensibilité et une sélectivité élevée sans interférence d'autres ions.<sup>83</sup>



**M**  
(*E*)-3-amino-*N*-((6-(diethylamino)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)methylene)thiophene-2-carbohydrazide

<sup>82</sup> Arvas, B.; Ucar, B.; Acar, T.; Arvas, M. B.; Sahin, Y.; Aydogan, F.; Yolacan, C. A new coumarin based Schiff base fluorescence probe for zinc ion. *Tetrahedron* **2021**, *88*, 132127. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132127>.

<sup>83</sup> Ma, Q.; Yang, X.; Zhao, Y. Development of a Coumarin-Based Schiff Base Fluorescent Probe and its Application in Detection of Cu<sup>2+</sup>. *Journal of Fluorescence* **2025**. <https://doi.org/10.1007/s10895-024-04114-9>.

## Deuxième partie : Réactivité chimique et voies de synthèse des dérivés de coumarine

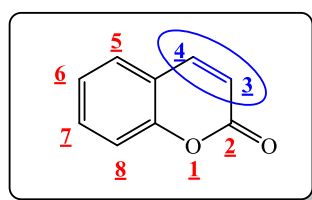
### II. Réactivités des coumarines

Des dérivés de coumarine structurellement divers ont été synthétisés par des chimistes organiques et médicaux.<sup>84</sup> La discussion suivante se concentre sur la réactivité du noyau coumarinique, qui a été principalement explorée à des positions spécifiques du cycle pyranone.

#### II.1. Réactivité de la double liaison lactonique :

Avant d'aborder les différentes modifications structurelles des dérivés de la coumarine, il est essentiel de s'attarder sur la réactivité intrinsèque de la double liaison lactonique, qui constitue le centre névralgique de leur comportement chimique.

Cette insaturation  $\alpha,\beta$ -conjuguée confère à la coumarine une richesse de transformations, notamment par des réactions de type nucléophile ou cycloaddition. Ce segment met en lumière les principales réactions mettant en jeu cette double liaison, telles que la réaction de l'énolate de zinc, la cyclopropanation, ou encore la réaction de Michael, offrant ainsi une base fondamentale à la compréhension des stratégies de fonctionnalisation développées par la suite.



#### Double liaison lactonique

##### II.1.1. Réaction de l'énolate de Zinc sur la coumarine

La double liaison lactonique présente dans le noyau coumarinique constitue un site de réactivité privilégié pour les nucléophiles tels que les énolates de zinc.

Ce type de réactif, généré à partir de 1-aryl-2-bromoalkanonnes, attaque la position  $\beta$  (C-4) de la coumarine activée. L'intermédiaire résultant, complexe avec le zinc, subit ensuite une hydrolyse acide (HCl), libérant le produit final possédant un substituant cétone-aryl en position 4.

Ce mode d'activation permet ainsi l'introduction sélective de groupements fonctionnels encombrés, ouvrant la voie à la synthèse de dérivés de type 4-(arylcabonyl)coumarines, souvent étudiés pour leurs propriétés biologiques. Le schéma 1 suivant illustre ce processus de façon détaillée, en

<sup>84</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* 2024, 12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.

montrant la formation de l'énolate de zinc, son attaque sur la coumarine bromée, et l'élimination finale du complexe ZnBrCl.<sup>85</sup>

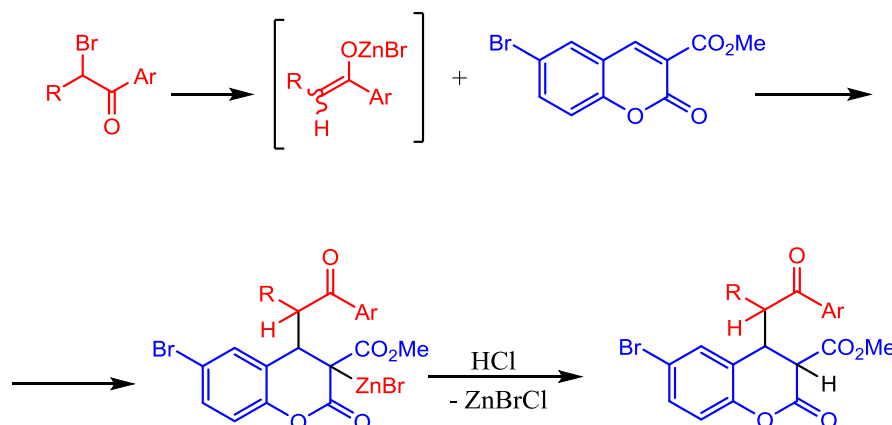


Schéma 1 Réaction de l'énolate de zinc avec la coumarine activée

### II.1.2. Cyclopropanation asymétrique de coumarines 3-substituées

Parmi les approches les plus récentes de cyclopropanation des coumarines portant un groupement attracteur d'électrons (EWG) en position C3, deux méthodes méritent une attention particulière.<sup>86</sup>

- La première (réaction **A**) repose sur l'utilisation de diazoalcanes non stabilisés, générés in situ, permettant l'introduction du motif cyclopropane, bien que cette approche reste limitée par la réactivité élevée des intermédiaires.
- La seconde (réaction **B**) constitue à ce jour l'une des rares méthodes asymétriques efficaces : elle utilise un ylure de phényliodonium en présence d'un complexe chiral de Ni(II) comme catalyseur, permettant la formation de cyclopropa[c]coumarines avec une bonne induction énantiosélective. (voir schéma 2)

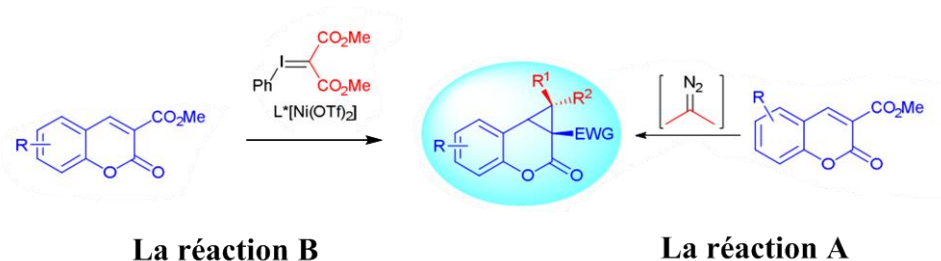


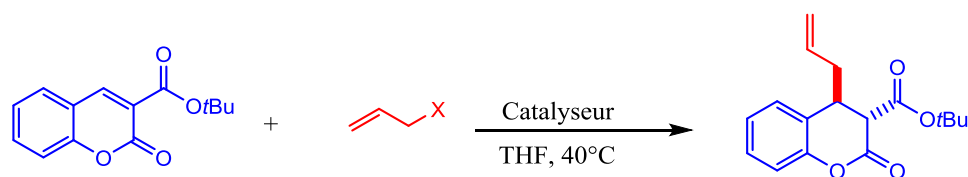
Schéma 2 Représentation des réactions A et B de cyclopropanation des coumarines 3-substituées

<sup>85</sup> Shechepin, V. V.; Korzun, A. E.; Shurov, S. N.; Vakhrin, M. I.; Russkikh, N. Yu. Reaction of methyl esters of substituted 2-oxochromene-3-carboxylic acids with zinc enolates formed from 1-aryl-2-bromoalkanoes. *Russian Journal of General Chemistry* **2004**, 74 (9), 1410–1413. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0022-7>.

<sup>86</sup> Sun, J.-C.; Li, J.-L.; Ji, C.-B.; Peng, Y.-Y.; Zeng, X.-P. Construction of Cyclopropa[c]coumarins via cascade Michael-alkylation process of 3-cyanocoumarin with 2-bromomalonate. *Tetrahedron* **2019**, 76 (5), 130852. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130852>.

### II.1.3. Réaction de Sakurai sur la coumarine

La réaction illustrée dans le schéma 3 correspond à une allylation de type Sakurai appliquée à une coumarine activée. Dans cette transformation, un dérivé allylique portant un groupe partant ( $X = \text{Sn}(\text{allyl})_3, \text{SiMe}_3, \text{Br}, \text{SnBu}_3$ ) réagit avec une coumarine substituée en C4 par un groupe OR (ici, OtBu), en présence d'un catalyseur à base de triflate d'ytterbium(III) [ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ], dans un solvant de type THF à 40 °C. Cette réaction conduit à l'introduction d'un groupe allyle sur le carbone électrophile  $\alpha,\beta$ -insaturé du noyau coumarinique, donnant accès à un dérivé allylé fonctionnalisé.<sup>87</sup>



$X = \text{Sn}(\text{allyl})_3, \text{SiMe}_3, \text{Br}, \text{SnBu}_3$

catalyseur :  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate).

Schéma 3 Réaction de Sakurai catalysée par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  sur la coumarine substituée en C4

### II.1.4. Réaction de Cycloaddition 1,3-dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire illustrée ci-dessus implique la combinaison d'un composé contenant un groupe activateur d'électron (EWG) avec un dipôle azométhine ylides, généré en présence d'une base (comme  $\text{Et}_3\text{N}$ , DBU, pyridine ou DIPEA). Cette réaction conduit à la formation d'un mélange racémique de produits cycliques à cinq chaînons, où les substituants  $R_1$  (H, Me, *i*Pr, Ph) et  $R_2$  (Me) ainsi que le groupe Ar influencent la structure finale. Le mécanisme repose sur l'addition concertée des dipôles, offrant une méthode efficace pour synthétiser des composés hétérocycliques complexes.<sup>88</sup> Ce processus est représenté dans le schéma 4.

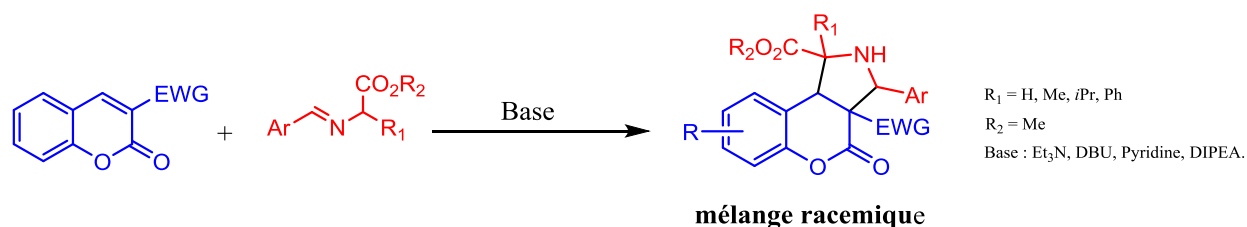


Schéma 4 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une coumarine activée et un azométhine ylides

<sup>87</sup> Kuang, Y.; Liu, X.; Chang, L.; Wang, M.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic asymmetric conjugate allylation of coumarins. *Organic Letters* **2011**, *13* (15), 3814–3817. <https://doi.org/10.1021/ol201312y>.

<sup>88</sup> Potowski, M.; Golz, C.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2895.

### II.1.5. Réaction de Michael

Une nouvelle approche pour la synthèse de 3-(diéthoxyphosphoryl)-4-(2-oxoalkyl)-3,4-dihydrocoumarines est décrite, basée sur une addition conjuguée en milieu basique de cétones énolisables sur la 3-(diéthoxyphosphoryl)coumarine. (voir **schéma 5**) Les produits obtenus ont ensuite été transformés en  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -lactones correspondantes. Un modèle d'état de transition est proposé afin d'expliquer le résultat stéréochimique de la réaction.<sup>89</sup>

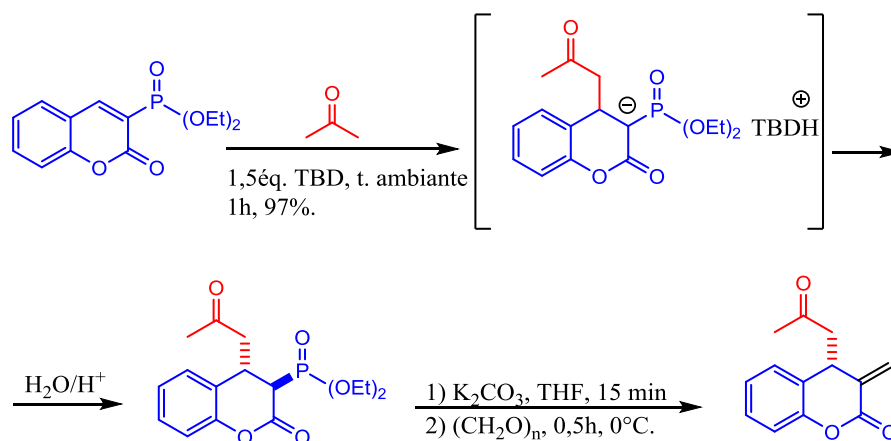


Schéma 5 Réaction de Michael sur une coumarine phosphorylée et formation de  $\delta$ -lactones

### II.1.6. Cycloaddition [3+2] suivie d'un transfert d'acyle :

Une synthèse énantiosélective de dérivés benzopyrano[3,4-c]pyrrolidine a été réalisée par cycloaddition [3+2] catalysée organiquement. Des catalyseurs organiques dérivés des alcaloïdes de la quinine (Cinchona) ont été utilisés en tant que bases de Brønsted pour cette cycloaddition asymétrique entre des aldimines aromatiques ortho-hydroxylées et des coumarines substituées en position 3. Une réorganisation inattendue du groupement acyle quaternaire dans les produits a conduit à une protection in situ du groupe o-hydroxy. Ce processus est illustré dans le **schéma 6**, présentant les principales étapes de la transformation chimique.<sup>90</sup>

<sup>89</sup> Deredas, D.; Huben, K.; Maniukiewicz, W.; Krawczyk, H. Highly syn-diastereoselective Michael addition of enolizable ketones to 3-(diethoxyphosphoryl)coumarin. *Tetrahedron* **2014**, *70* (46), 8925–8929. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.064>.

<sup>90</sup> Chang, G.-H.; Wang, C.-Y.; Reddy, G. M.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. Enantioselective Synthesis of Polysubstituted Benzopyrano[3,4-c]pyrrolidine Frameworks via [3 + 2] Cycloaddition of Azomethine Ylides and Coumarin Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (20), 10071–10080. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02041>.

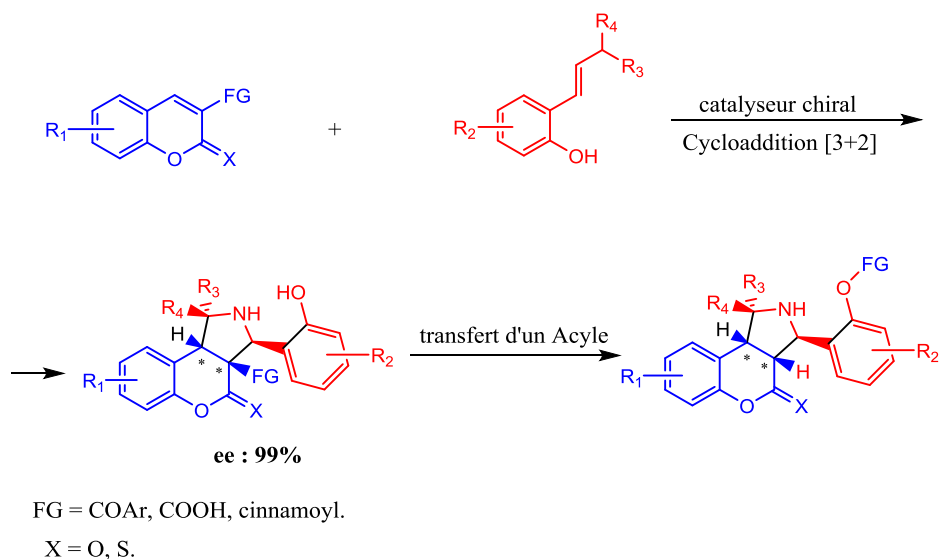


Schéma 6 cycloaddition [3+2] suivie d'un transfert d'acyle

### II.1.7. Synthèse de coumarines asymétriques en utilisant un organocatalyseur :

L'étude a été menée avec des cétones cycliques et acycliques (**2**) et diverses 3-arylcoumarines (**1**), donnant les produits souhaités (**3**) avec des rendements bons à excellents et des excès énantiomériques élevés. De plus, la synthèse one-pot des coumarines suivie immédiatement par l'étape d'addition de Michael s'est révélée être une alternative efficace, fournissant les produits finaux avec un rendement et une sélectivité énantiomérique excellents.<sup>91</sup> Voir le schéma 7 pour l'illustration de la stratégie synthétique employée

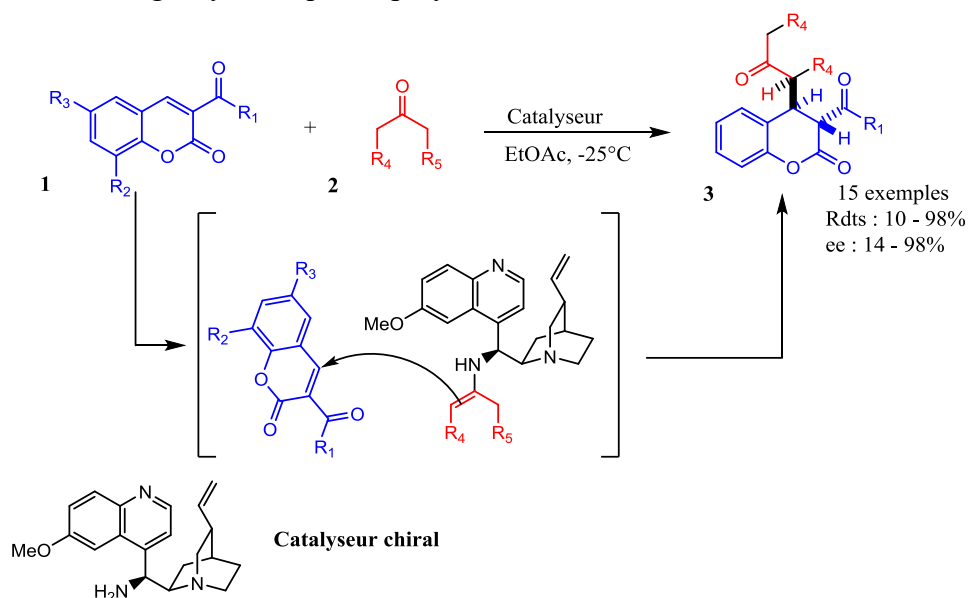


Schéma 7 Réaction organocatalytique

<sup>91</sup> Moreira, N. M.; Martelli, L. S. R.; Corrêa, A. G. Asymmetric organocatalyzed synthesis of coumarin derivatives. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2021**, *17*, 1952–1980. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.128>.

## II.2. Dérivés de la coumarine et leur réactivité structurale

### II.2.1. Dérivés de la coumarine alkylés et arylés :

Le chémodosimètre **3** a été préparé via l'estérification de la coumarine **1** en utilisant du chlorométhanthioate de phényle **2** et de la N-éthyl-diisopropylamine (**DIPEA**) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme solvant à température ambiante. Le composé **3** pourrait être utilisé pour détecter les concentrations de  $\text{Hg}^{2+}$  dans l'eau.<sup>92</sup> (**Figure 10**)

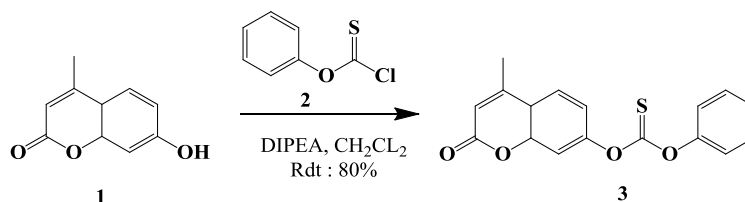
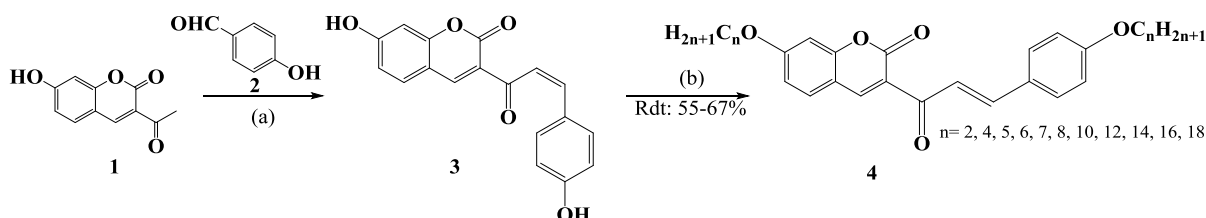


Figure 10 Préparation de la coumarine-carbonothioate

Le 3-acétyl-7-hydroxy-2H-chromen-2-one **1** par réaction avec le 4-hydroxy benzaldéhyde **2** en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique et de pyrrolidine dans EtOH a donné (E)-7-hydroxy-3-[3-(4-hydroxyphényl)acryloyl]-2Hchromène-2-one **3**. Ensuite, le composé **3** a été alkylé avec divers bromures de n-alkyle par  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour donner des dérivés bis-alkyloxy **4**.<sup>93</sup>



(a) : pyrrolidine  $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$ , acide acétique, EtOH, reflux, 36h

(b) :  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , bromure de n-alkyle, DMF, reflux

Figure 11 Synthèse de chalcones portant le motif coumarinique

Kavetsou et al.<sup>94</sup> Ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés 3-aryl-5-substitué-coumarine en trois étapes à partir de dihydroxyacétophénone **1** et d'acide phénylacétique **2**, les dérivés d'acétoxycoumarine correspondants ont réagi avec du monohydrate d'hydrazine dans du méthanol avant alkylation avec du géranyl bromure.

<sup>92</sup> Li, Q.; Hu, Y.; Hou, H.-N.; Yang, W.-N.; Hu, S.-L. A new coumarin-carbonothioate-based turn-on fluorescent chemodosimeter for selective detection of  $\text{Hg}^{2+}$ . *Inorganica Chimica Acta* **2017**, *471*, 705–708. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.12.011>.

<sup>93</sup> Durgapal, S. D.; Soni, R.; Soman, S. S.; Prajapati, A. K. Synthesis and mesomorphic properties of coumarin derivatives with chalcone and imine linkages. *Journal of Molecular Liquids* **2019**, *297*, 111920. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111920>.

<sup>94</sup> Kavetsou, E.; Katopodi, A.; Argyri, L.; Chainoglou, E.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Chroni, A.; Detsi, A. Novel 3-aryl-5-substituted-coumarin analogues: Synthesis and bioactivity profile. *Drug Development Research* **2020**, *81* (4), 456–469. <https://doi.org/10.1002/ddr.21639>.

<sup>25</sup> Kecel-Gunduz, S.; Budama-Kilinc, Y.; Bicak, B.; Gok, B.; Belmen, B.; Aydogan, F.; Yolacan, C. New coumarin derivative with potential antioxidant activity: Synthesis, DNA binding and in silico studies (Docking, MD, ADMET). *Arabian Journal of Chemistry* **2022**, *16* (2), 104440. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104440>.

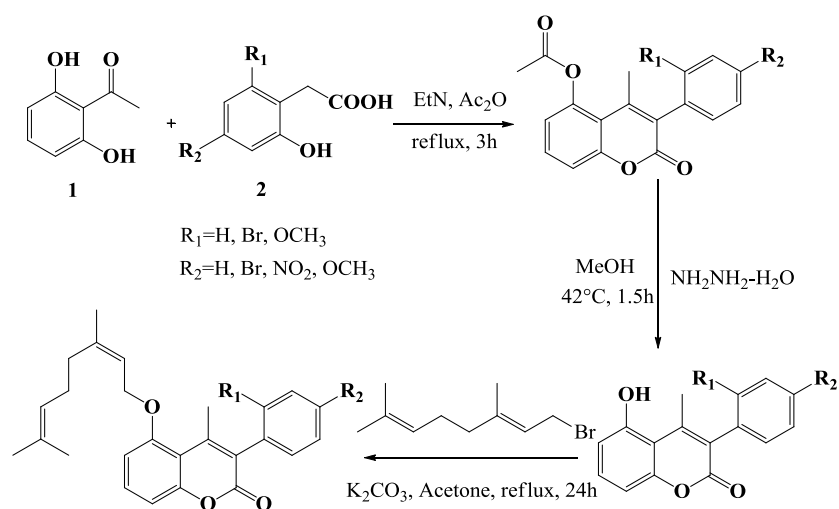
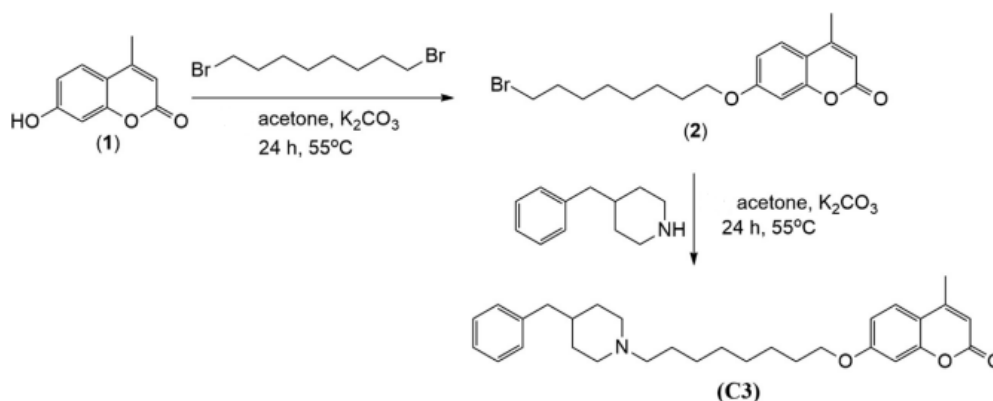


Figure 12 Synthèse en trois étapes de dérivés 3-aryl-5-substitués de coumarine

Un nouveau dérivé de la coumarine, la 7-((8-(4-benzylpipéridin-1-yl)octyl)oxy)-4-méthyl-2Hchromen-2-one (C3), a été synthétisé par réaction d'alkylation en deux étapes de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine. La structure et la pureté du composé ont été caractérisées par ses données spectrales RMN du 1 H et du 13C, IRTF et CL-SM.<sup>23</sup>



### II.2.2. Réactivité en cascade des dérivés de coumarine :

Les réactions en cascade sont réalisées dans un seul récipient réactionnel. Elles se déroulent en une seule opération, sans ajout de nouveaux réactifs, réactants ou catalyseurs une fois la réaction amorcée. Ces réactions peuvent être ioniques, catalysées par des métaux, péricycliques ou radicalaires. Ce type de réaction présente une grande économie de pot et d'étapes. Les réactions en cascade, également appelées réactions domino ou tandem, sont des processus dans lesquels des transformations successives se produisent spontanément après la réaction initiale. Aucun nouveau réactif ni catalyseur n'est ajouté au cours des réactions (**Figure 13**). Les intermédiaires réactifs

formés sont généralement non isolables, sauf si le processus réactionnel est interrompu intentionnellement.<sup>95</sup>

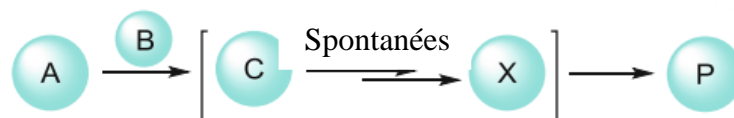
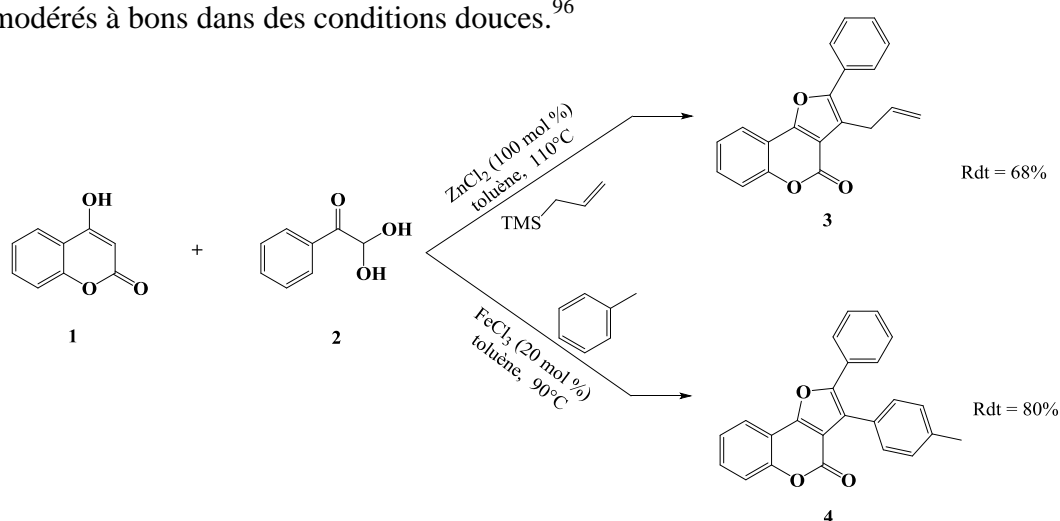
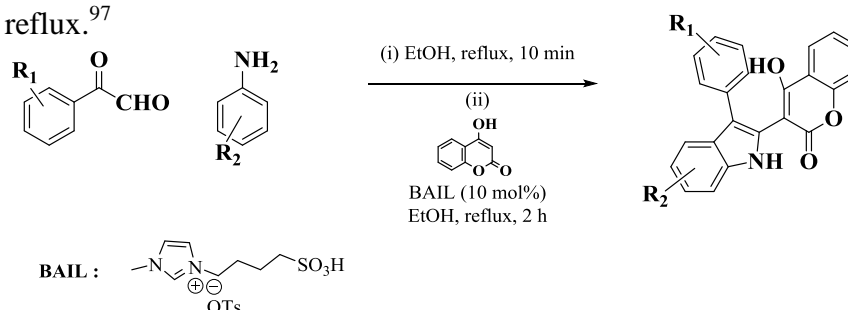


Figure 13 Réactions en cascade

Chen et ses collègues décrit Une méthode efficace pour la synthèse de furo[3,2-c]-coumarines ( **3** et **4** ) à partir de réactions en tandem à plusieurs composants médiées par FeCl<sub>3</sub> ou ZnCl<sub>2</sub> en présence de 4-hydroxycoumarine **1**, de 2,2-dihydroxy-1-phényléthanone **2** et d'allyltriméthylsilane dans le toluène. Ce procédé a fourni des furo[3,2-c]coumarines avec des rendements modérés à bons dans des conditions douces.<sup>96</sup>



Majee et al. Ont décrit une procédure sans métal et respectueuse de l'environnement pour un accès facile aux dérivés de coumarine fonctionnalisés en position 3 avec un échafaudage indole. Le procédé s'est déroulé via une réaction de cyclisation en tandem de dérivés de phénylglyoxal et de plusieurs anilines substituées dans une approche multicomposants en présence du liquide ionique acide de Brønsted, l'acide 1-butanesulfonique-3-méthylimidazolium tosylate comme catalyseur vert dans l'éthanol à reflux.<sup>97</sup>



<sup>95</sup> Zhang, W.; Yi, W.-B. Cascade reactions. In *Springer briefs in molecular science*; **2019**; pp 15–26. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-22596-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-22596-4_3).

<sup>96</sup> Chang, X.; Zeng, P.; Chen, Z. Synthesis of Furo[3,2-c]coumarins via Lewis Acid-Mediated Multicomponent Tandem Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019 (38), 6478–6485. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900987>.

<sup>97</sup> Samanta, S.; Chatterjee, R.; Sarkar, S.; Pal, S.; Mukherjee, A.; Butorin, I. I.; Konovalova, O. A.; Choudhuri, T.; Chakraborty, K.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed tandem reaction: an efficient and sustainable approach towards the regioselective synthesis and molecular docking studies of 4-hydroxycoumarin-substituted indoles bearing lower E-factors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2022**, 20 (46), 9161–9171. <https://doi.org/10.1039/d2ob01431a>.

### II.2.3. Hybrides coumarine–triazole:

Une méthode efficace a été rapportée par Awasthi et collaborateurs pour la synthèse de dérivés coumarine-triazole **4** via la réaction d'alkylation de la 7-hydroxy-4-méthyl coumarine **1** avec du bromure de propargyle **2** dans de l'acétone anhydre et du carbonate de potassium anhydre à 50 °C puis réaction avec divers azotures de sodium **3** (Figure 14).<sup>98</sup>

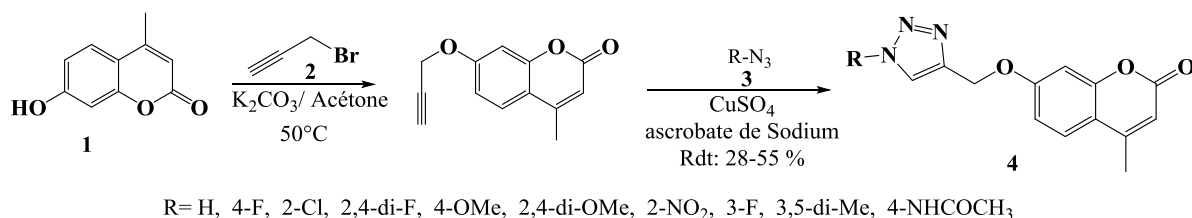


Figure 14 Synthèse de dérivés coumarine-triazole

Une nouvelle synthèse de coumarine-1,2,4-triazolidine-3-thiones substituée à partir de 4-formylcoumarines et de thiosemicarbazides utilisant du Polyethylene Glycol 400 (PEG-400) comme solvant a été rapportée par Shaikh et al. (Figure 15).<sup>99</sup>

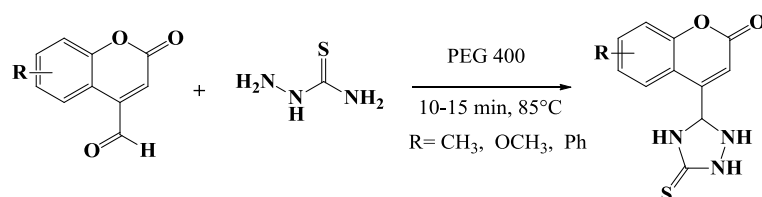


Figure 15 Synthèse de coumarine-1,2,4-triazolidine-3-thiones substituées

Nourai et al ont décrit dans des conditions bénignes, une synthèse simple, efficace et en un seul pot d'hybrides 1,2,3-triazole-coumarine **3** en faisant réagir la 3-azidocoumarine **1** avec différents dérivés alcynes terminaux aromatiques **2** en présence d'un système catalytique incluant CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O/ascorbate de sodium (NaAsc) (Voir Figure 16).<sup>100</sup>

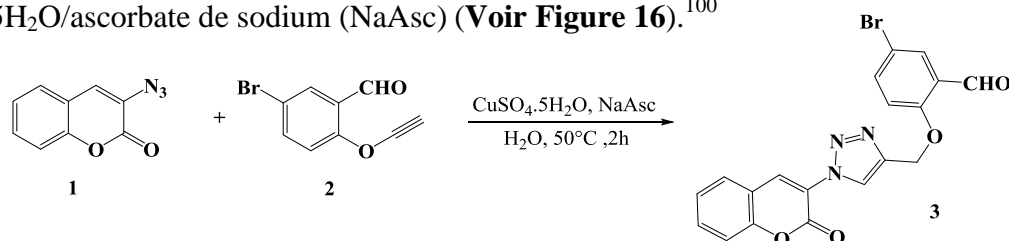


Figure 16 Synthèse de coumarine-1,2,3-triazole-coumarine substituées

<sup>98</sup> Yadav, N.; Agarwal, D.; Kumar, S.; Dixit, A. K.; Gupta, R. D.; Awasthi, S. K. In vitro antiplasmodial efficacy of synthetic coumarin-triazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *145*, 735–745. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.017>.

<sup>99</sup> Shaikh, F.; Shastri, S. L.; Naik, N. S.; Kulkarni, R.; Madar, J. M.; Shastri, L. A.; Joshi, S. D.; Sunagar, V. Synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of 1,2,4-Triazolidine-3-thione functionalized coumarin and phenyl derivatives and molecular docking studies. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (1), 105–115. <https://doi.org/10.1002/slct.201802395>.

<sup>100</sup> Nourai, P.; Dehaghi, S. M.; Foroumadi, A. Coumarin-1,2,3-triazole hybrid derivatives: Green synthesis and DFT calculations. *Synthetic Communications* **2019**, *49* (3), 386–394. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1557686>.

### II.2.4. Structures coumariniques incorporant un noyau imidazole:

La réaction de la 7-hydroxy-2H-chromen-2-one **1** avec le 1,4-dibromobutane **2** a donné la 7-(4-bromobutoxy)-2H-chromen-2-one **3**, une autre réaction de **3** avec le 4-méthyl-1H-imidazole **4** dans l'acétonitrile a conduit à la 7-(4-(4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)butoxy)-2H-chromen-2-one **5** (Illustre par la Figure 17).<sup>101</sup>

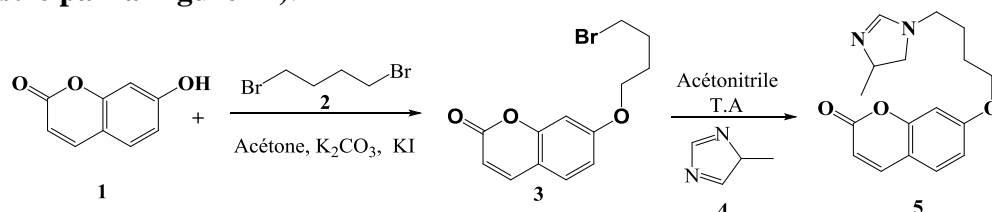


Figure 17 Synthèse de la 7-(4-(4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl) butoxy)-2H-chromen-2-one

Le composé **4** a été synthétisé via une réaction à plusieurs composants en un seul récipient du pyrène-4,5-dione **1**, de la 7-(diéthylamino) coumarine-3-carbaldéhyde **2** et de la 4-(tert-butyl) aniline **3** avec de l'acide acétique comme milieu (Présenté dans la Figure 18).<sup>102</sup>

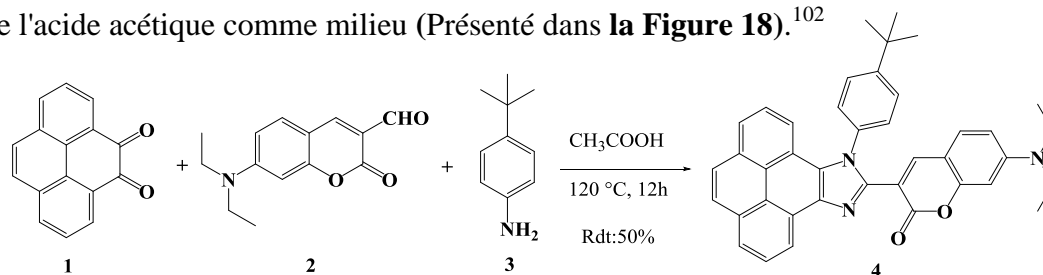


Figure 18 Synthèse de la pyrén[4,5-d]imidazol-coumarine

### II.2.5. Hybrides coumarine-pyrazole:

Pour synthétiser les dérivés coumarine-pyrazole carboxamide **3**, l'acide coumarine-3-carboxylique **1** avec des analogues de pyrazole **2** a été mis à réagir en présence de POCl<sub>3</sub> dans la pyridine comme solvant et catalyseur (Figure 19).<sup>103</sup>

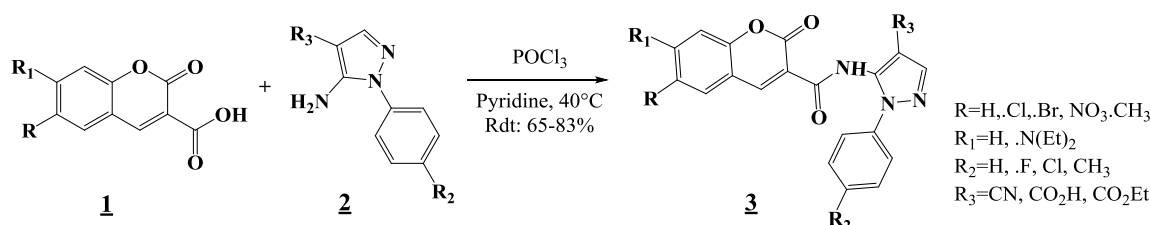


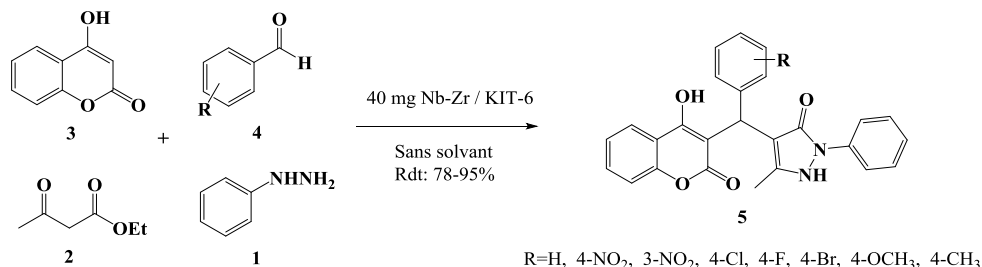
Figure 19 Synthèse de nouveaux dérivés coumarine-pyrazole carboxamide

<sup>101</sup> Liu, G.; Wang, C.; Wang, H.; Zhu, L.; Zhang, H.; Wang, Y.; Pei, C.; Liu, L. Antiviral efficiency of a coumarin derivative on spring viremia of carp virus in vivo. *Virus Research* **2019**, *268*, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.05.007>.

<sup>102</sup> Wang, Y.; Li, Y.; Yu, T.; Su, W.; Ma, H.; Zhao, Y.; Li, X.; Zhang, H. Functionalized coumarin derivatives containing aromatic-imidazole unit as organic luminescent materials. *Dyes and Pigments* **2019**, *173*, 107958. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107958>.

<sup>103</sup> Liu, H.; Ren, Z.-L.; Wang, W.; Gong, J.-X.; Chu, M.-J.; Ma, Q.-W.; Wang, J.-C.; Lv, X.-H. Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.059>.

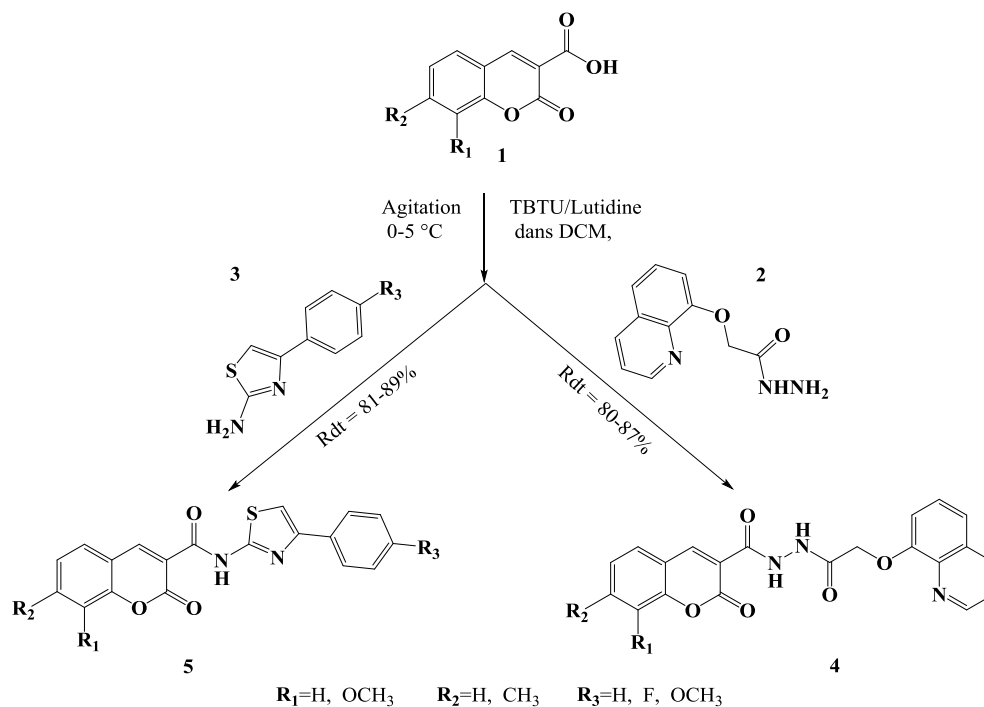
La synthèse en « One-pot » de certaines benzylpyrazolyl coumarines **5** substituées a été réalisée sous réaction sans solvant de phénylhydrazine **1**, d'acétoacétate d'éthyle **2**, de 4-hydroxycoumarine **3** et de divers aldéhydes **4** en présence d'un catalyseur hétérogène Nb-Zr / KIT-6 en tant que produit efficace et recyclable et catalyseur vert (**Figure 20**).<sup>104</sup>



**Figure 20** Synthèse en « one-pot » de benzylpyrazolyl-coumarine

## II.2.6. Systèmes coumariniques enrichis en thiazole, quinoléine et diazole:

Analogues d'acide 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylique N'-[2-(quinoléin-8-yloxy)-acétyl]-hydrazide **4** et Les analogues de l'acide 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylique (4-phényl-thiazol-2-yl)-amide **5** ont été synthétisés avec un bon rendement en couplant les acides coumarine-3-carboxyliques **1** avec l'hydrazide acétique de quinoléine **2** et les 2-amino-4-phényl thiazoles **3**, respectivement, en utilisant du TBTU comme agent de couplage (**Figure 21**).<sup>105</sup>

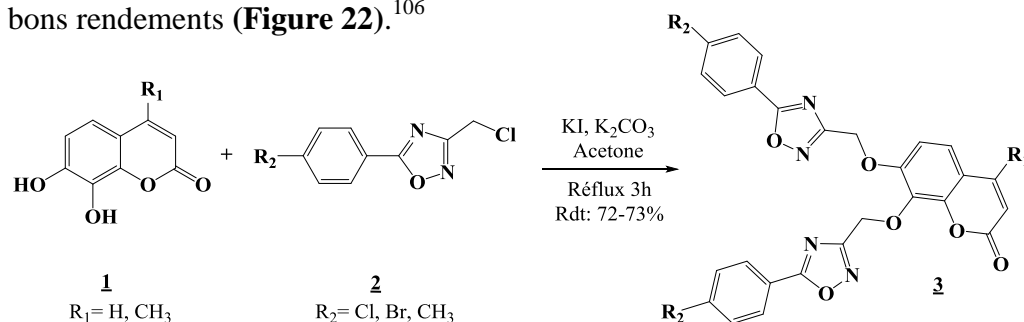


**Figure 21** Synthèse d'analogues chromène-quinoléine et chromène-thiazole

<sup>104</sup> Ghohe, N. M.; Tayebbe, R.; Amini, M. M. Synthesis and characterization of mesoporous Nb Zr/KIT-6 as a productive catalyst for the synthesis of benzylpyrazolyl coumarins. *Materials Chemistry and Physics* **2018**, *223*, 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.10.067>.

<sup>105</sup> Prashanth, T.; Avin, B. R. V.; Thirusangu, P.; Ranganatha, V. L.; Prabhakar, B. T.; Chandra, J. N. N. S.; Khanum, S. A. Synthesis of coumarin analogs appended with quinoline and thiazole moiety and their apoptogenic role against murine ascitic carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2019**, *112*, 108707. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108707>.

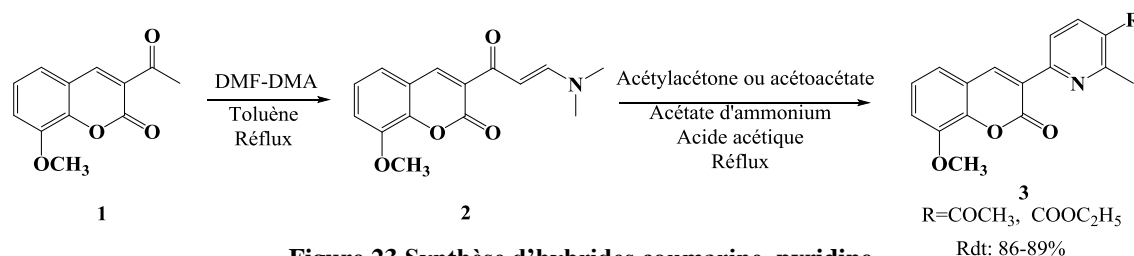
Les coumarines **1** ont réagi avec des analogues de 3-aryl-5-(chlorométhyl)-1,2,4-oxadiazole **2** en utilisant du KI et du  $K_2CO_3$  dans de l'acétone pour donner des hybrides coumarine-1,2,4-oxadiazole **3** avec de bons rendements (**Figure 22**).<sup>106</sup>



**Figure 22** Synthèse de nouveaux hybrides coumarine-1,2,4-oxadiazole

### II.2.7. Dérivés coumariniques à motif pyridine:

Le traitement des dérivés de 3-acétyl-8-méthoxy-2H-chromène-2-one **1** avec une équimolaire d'iméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA) dans du toluène au reflux a donné l'énaminone correspondante **2** qui, lors de la condensation avec de l'acétylacétone ou de l'acétoacétate d'éthyle dans de l'acide acétique glacial l'acide en présence d'acétate d'ammonium a fourni des hybrides de pyridine **3** (**Figure 23**).<sup>107</sup>



**Figure 23** Synthèse d'hybrides coumarine-pyridine

Un nouveau dérivé de la coumarine **3** a été synthétisé par la réaction de condensation de la 8-formyl-7-hydroxycoumarine **1** avec de la niacine hydrazide **2** dans des conditions de reflux et utilisé comme un chimiocapteur fluorescent d'activation efficace pour  $Al^{3+}$  (**Figure 24**).<sup>108</sup>

<sup>106</sup> Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Ahangar, N.; Sobhani, S.; Masihi, P. H.; Shakiba, A.; Saeedi, M.; Akbarzadeh, T. Design, synthesis, in vivo, and in silico evaluation of new coumarin-1,2,4-oxadiazole hybrids as anticonvulsant agents. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *89*, 102989. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102989>.

<sup>107</sup> Elshemy, H. A. H.; Zaki, M. A. Design and synthesis of new coumarin hybrids and insight into their mode of antiproliferative action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *25* (3), 1066–1075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.019>.

<sup>108</sup> Zhu, G.; Huang, Y.; Wang, C.; Lu, L.; Sun, T.; Wang, M.; Tang, Y.; Shan, D.; Wen, S.; Zhu, J. A novel coumarin-based fluorescence chemosensor for  $Al^{3+}$  and its application in cell imaging. *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *210*, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.006>.

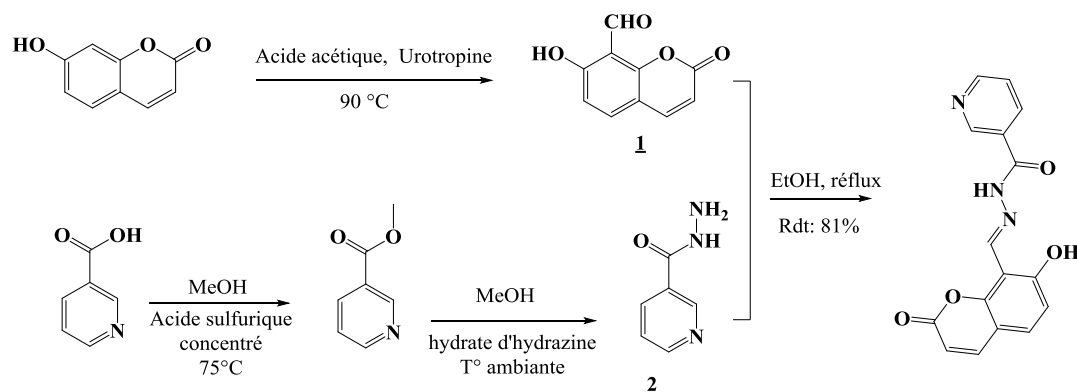


Figure 24 Synthèse du (E)-N'-((7-hydroxy-2-oxochroman-8-yl)méthylène)nicotinohydrazide

## II.2.8. Dérivés coumarine-indole :

Hajra et al. ont décrit une réaction de couplage de déshydrogénation croisée catalysée par le palladium de la coumarine **1** et de l'aniline **2** pour la synthèse des dérivés indole-coumarine **3**. La méthode rapportée est simple, et l'O<sub>2</sub> est utilisé comme seul oxydant (**Figure 25**).<sup>109</sup>

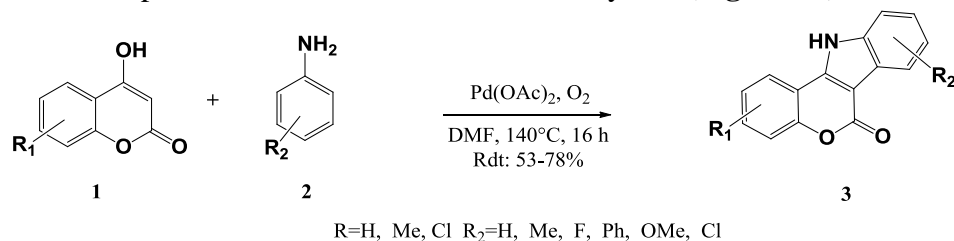


Figure 25 Préparation de dérivés indole-coumarine

Chen et al. ont rapporté une réaction efficace de couplage intramoléculaire de déshydrogénation croisée catalysée au palladium/assistée par micro-ondes pour une synthèse facile des indolo[2,3-c]coumarines **1** avec des rendements élevés (**Figure 26**).<sup>110</sup>

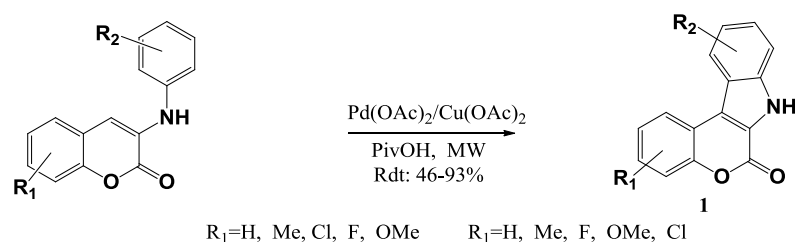


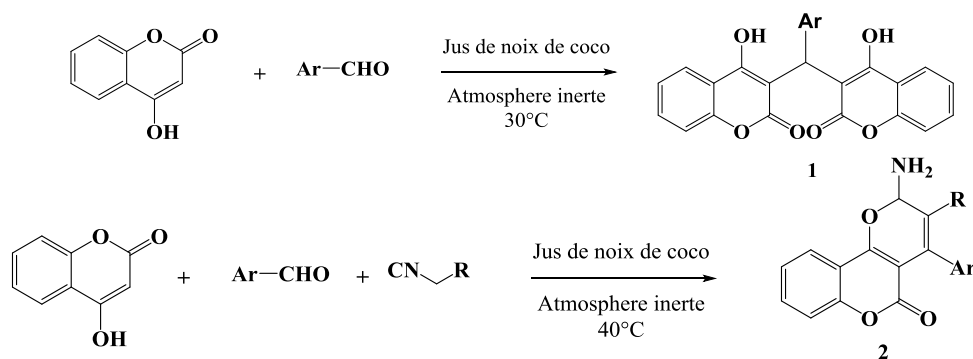
Figure 26 Synthèse des indolo[2,3-c]coumarines

<sup>109</sup> Dey, A.; Ali, M. A.; Jana, S.; Samanta, S.; Hajra, A. Palladium-catalyzed synthesis of indole fused coumarins via cross-dehydrogenative coupling. *Tetrahedron Letters* **2016**, 58 (4), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.010>.

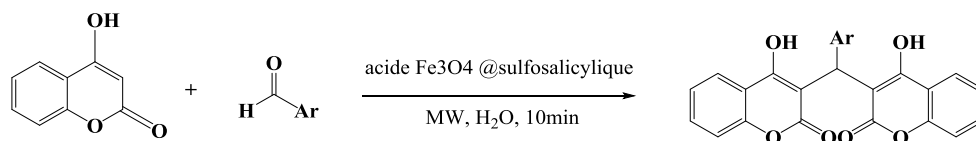
<sup>110</sup> Gu, C.-X.; Chen, W.-W.; Xu, B.; Xu, M.-H. Synthesis of indolo[2,3-c]coumarins and indolo[2,3-c]quinolinones via microwave-assisted base-free intramolecular cross dehydrogenative coupling. *Tetrahedron* **2018**, 75 (12), 1605–1611. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.11.066>.

### II.2.9. Synthèse de nouvelles bis-coumarines et de pyranocoumarines :

Halder et ses collègues ont rapporté une synthèse simple, nouvelle et sans effort de biscoumarines (**1**) et de pyranocoumarines (**2**) en utilisant du jus de noix de coco comme catalyseur vert (comme illustré ci-dessous). Des rendements élevés, aucun traitement et aucun besoin de chromatographie sur colonne.<sup>111</sup>

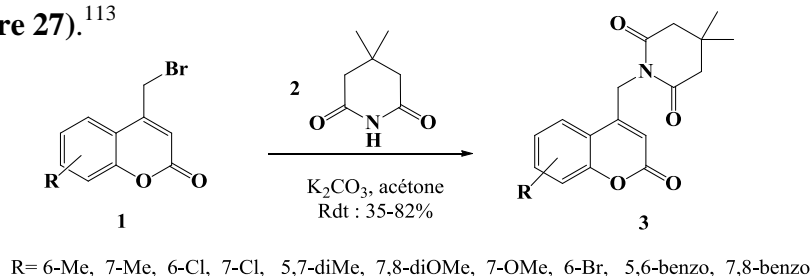


La synthèse de nouvelle bis-coumarine polyfonctionnalisée en utilisant l'acide Fe3O4 @sulfosalicylique comme catalyseur magnétiquement hétérogène sous irradiations micro-ondes a été décrite par Zare-Akbari et ses collègues.<sup>112</sup>



### II.2.10. Structures coumariniques fonctionnalisées par un motif imide:

Les coumarines **1** synthétisées par traitement avec la 4,4-diméthylpipéridine-2,6-dione **2** en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre ont donné des dérivés coumarine-cyclique-imide **3** avec de bons rendements (**Figure 27**).<sup>113</sup>



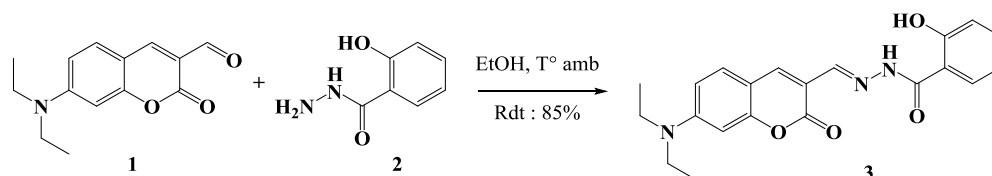
**Figure 27** Synthèse des dérivés coumarine–imide cyclique

<sup>111</sup> Halder, B.; Maity, H. S.; Nag, A. One pot synthesis of biscoumarins and pyranocoumarins by coconut juice as a natural catalyst. *Current Organocatalysis* **2019**, 6 (1), 20–27. <https://doi.org/10.2174/221333720666190219142408>.

<sup>112</sup> Zare-Akbari, Z.; Dastmalchi, S.; Edjlali, L.; Dinparast, L.; Es'haghi, M. A novel nanomagnetic solid acid catalyst for the synthesis of new functionalized bis-coumarin derivatives under microwave irradiations in green conditions. *Applied Organometallic Chemistry* **2020**, 34 (7). <https://doi.org/10.1002/aoc.5649>.

<sup>113</sup> Reddy, D. S.; Kongot, M.; Singh, V.; Maurya, N.; Patel, R.; Singhal, N. K.; Avecilla, F.; Kumar, A. Coumarin tethered cyclic imides as efficacious glucose uptake agents and investigation of hit candidate to probe its binding mechanism with human serum albumin. *Bioorganic Chemistry* **2019**, 92, 103212. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103212>.

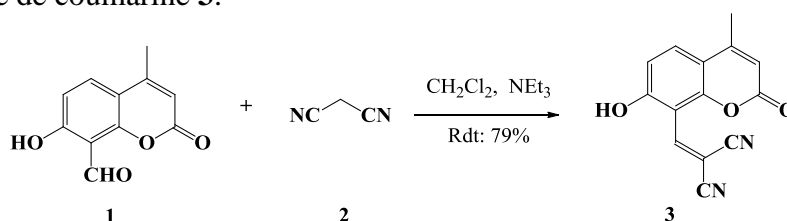
Le capteur à base de coumarine **3** a été conçu et synthétisé à partir de la réaction 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carbaldéhyde **1** avec le 2-hydroxybenzohydrizide **2** dans une solution d'éthanol à température ambiante. Généralement, Shen et al. a introduit une nouvelle stratégie pour concevoir un capteur fonctionnel à base de coumarine pour la détection de Cu(II) (**Figure 28**).<sup>114</sup>



**Figure 28** Synthèse d'un capteur fluorescent à base de coumarine

### II.2.11. Coumarines modifiées par une fonction cyano:

Comme illustré dans la **Figure 29**, le 7-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-2H-chromène-8-carbaldéhyde **1** a été mis à réagir avec du malononitrile **2** en présence de triéthylamine, ce qui a conduit à une sonde fluorescente à base de coumarine **3**.<sup>115</sup>



**Figure 29** Synthèse du 2-((7-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-2H-chromen-8-yl)méthylène)malononitrile

Le composé **3** a été préparé par couplage de 7-(diéthylamino)coumarine-3-aldéhyde **1** et de 2-(1-(4-aminophényl)éthylidène)malononitrile **2**. Le composé **4** et **5** ont été préparés pour mélanger **3** avec de l'anhydride acétique par voie conventionnelle et procédures d'irradiation par micro-ondes, respectivement. Les résultats ont montré que ces composés pouvaient être utilisés comme colorants (**Figure 30**).<sup>116</sup>

<sup>114</sup> Chen, H.; Yang, P.; Li, Y.; Zhang, L.; Ding, F.; He, X.; Shen, J. Insight into triphenylamine and coumarin serving as copper (II) sensors with "OFF" strategy and for bio-imaging in living cells. *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2019**, *224*, 117384. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117384>.

<sup>115</sup> Shangguan, M.; Jiang, X.; Lu, Z.; Zou, W.; Chen, Y.; Xu, P.; Pan, Y.; Hou, L. A coumarin-based fluorescent probe for hypochlorite ion detection in environmental water samples and living cells. *Talanta* **2019**, *202*, 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.074>.

<sup>116</sup> Aydiner, B. J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2019**, *382*, 111916.

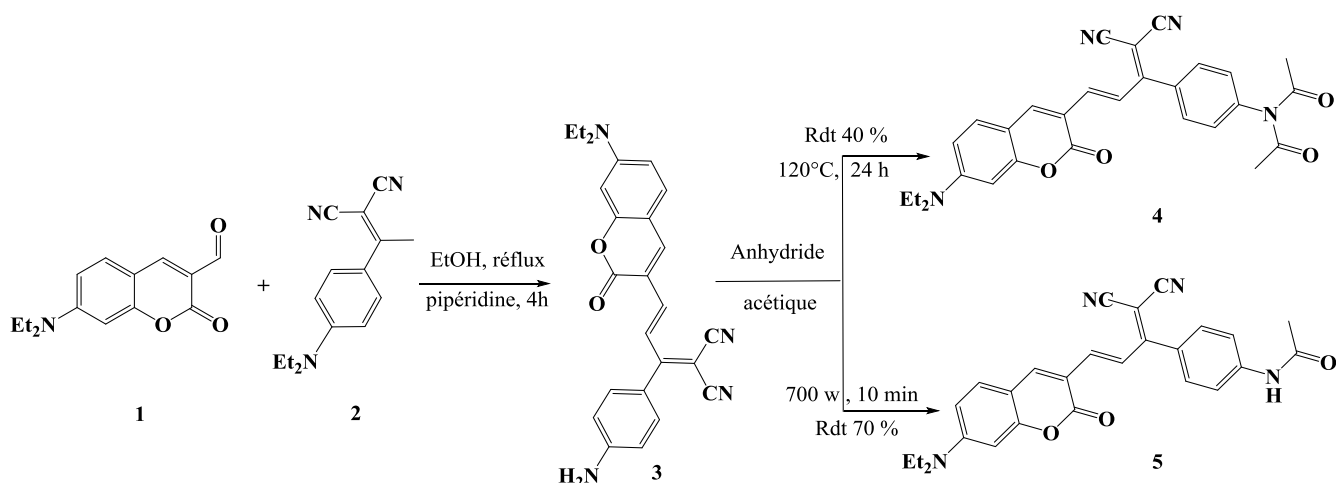


Figure 30 Voie de synthèse de colorants

### II.2.12. Dérivés coumariniques à noyau oxazole:

Le dérivé allylique **3** a été synthétisé avec un bon rendement grâce à la réaction de substitution nucléophile de la 7-hydroxy coumarine **1** avec le bromure d'allyle **2** en utilisant  $K_2CO_3$  dans le DMF. Les aldoximes **4** ont été chlorés avec du *N*-chlorosuccinimide et mis à réagir avec de la coumarine allylée **3** en présence de triéthylamine pour donner les composés cibles **5** (Figure 31).<sup>117</sup>

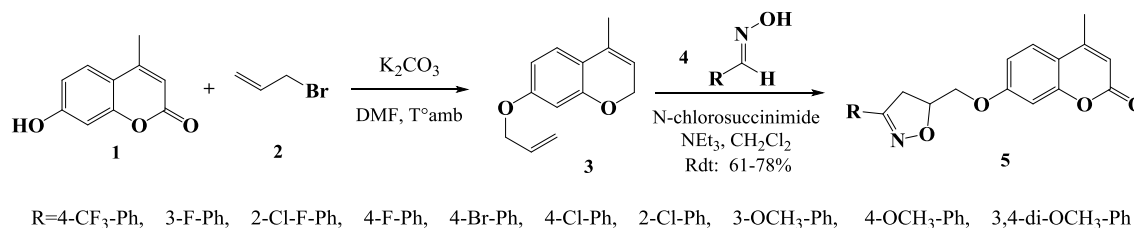


Figure 31 Synthèse de dérivés d'isoxazoline captifs de la coumarine

Selon la réaction représentée ci-dessous, la synthèse des coumarines-benzoxazoles commence par le couplage du salicylaldéhyde **1**, du cyanoacétate d'éthyle **2** et de l'*o*-aminophénol **3** pour former l'intermédiaire **4**. La chloration de l'intermédiaire **4** avec du chlorure d'oxalyle en présence de base organique Le DMF a produit l'intermédiaire **5**. De plus, les produits cibles **6** ont été synthétisés dans l'amidation avec une amine aromatique avec un rendement modéré (Figure 32).<sup>118</sup>

<sup>117</sup> Lingaraju, G. S.; Balaji, K. S.; Jayarama, S.; Anil, S. M.; Kiran, K. R.; Sadashiva, M. P. Synthesis of new coumarin tethered isoxazolines as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (23–24), 3606–3612. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.10.046>.

<sup>118</sup> Sun, J.; Zheng, M.; Jia, J.; Wang, W.; Cui, Y.; Gao, J. New Coumarin-benzoxazole derivatives: Synthesis, photophysical and NLO properties. *Dyes and Pigments* **2019**, *164*, 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.01.010>.

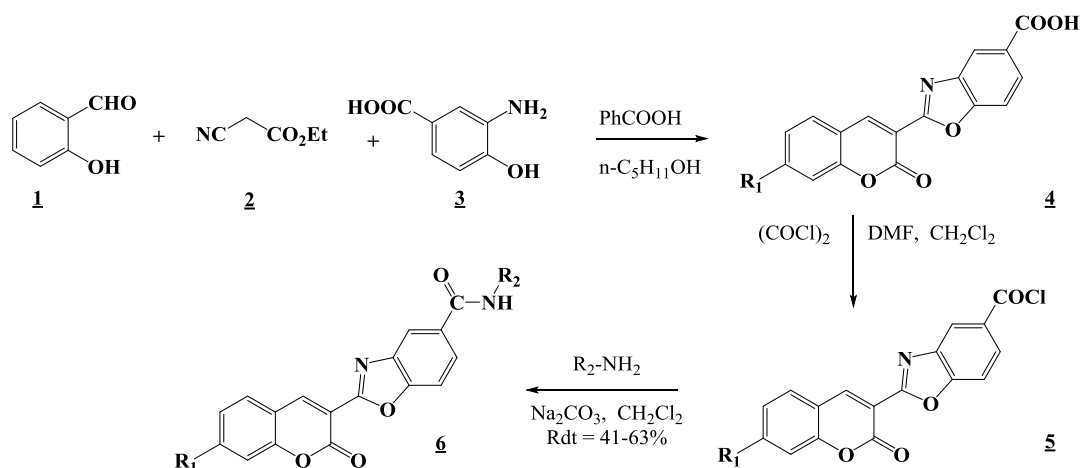
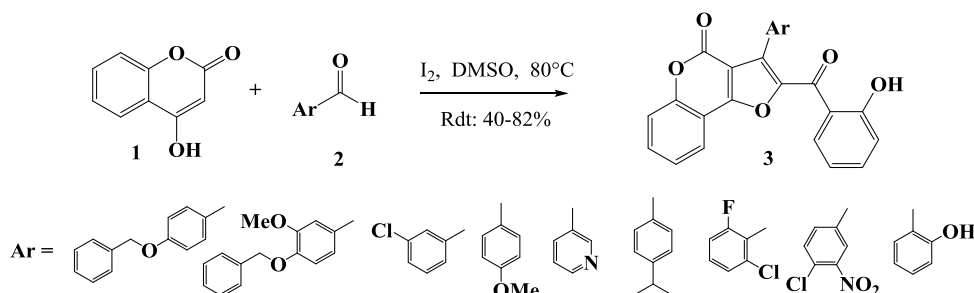


Figure 32 Synthesis of coumarin–benzoxazole derivatives

### II.2.13. Furocoumarines et analogues structuraux diversifiés:

La synthèse des furo[3,2-*c*]coumarines **3** a été réalisée via une réaction à trois composants en un seul pot de deux *equiv*. 4-hydroxycoumarine **1** et un *equiv* de divers aldéhydes **2** en présence d'une quantité catalytique d'I<sub>2</sub> dans le DMSO (Figure 33).<sup>119</sup>

Figure 33 Synthèse des furo[3,2-*c*]coumarines

### II.2.14. Dérivés coumarine–thiophène :

Les hybrides coumarine-thiophène **4** ont été synthétisés à l'aide de la réaction à «one pot» et à trois composants des 3 acétylcoumarines **1**, du malononitrile **2** et du soufre élémentaire **3** sous micro-ondes (Figure 34).<sup>120</sup>

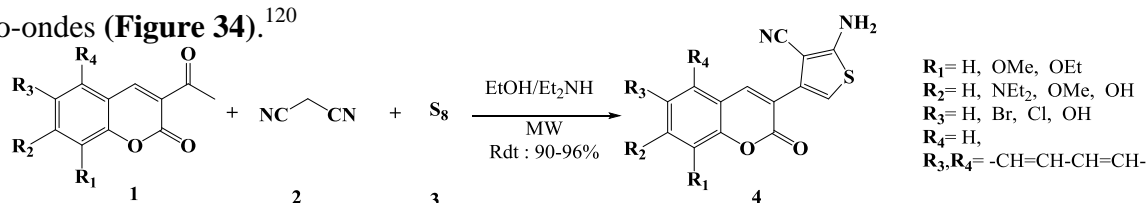


Figure 34 Synthèse des hybrides coumarine–thiophène

<sup>119</sup> Fattah, T. A.; Saeed, A.; Al-Hiari, Y. M.; Kasabri, V.; Almasri, I. M.; AlAlawi, S.; Larik, F. A.; Channar, P. A. Functionalized furo[3,2-*c*]coumarins as anti-proliferative, anti-lipolytic, and anti-inflammatory compounds: Synthesis and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1179*, 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.014>.

<sup>120</sup> Yahaya I, Seferoğlu N, Seferoğlu Z. *Tetrahedron*. **2019**;75(14):2143-2154. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.02.034>.

La réaction de 3-bromo-7-(t-butyl)-2H-chromen-2-one avec des dérivés d'acide boronique en présence de  $K_2CO_3$  et de  $Pd(PPh_3)_4$  a donné une série de composés intermédiaires. La réaction des composés synthétisés avec l'acide cyanoacétique dans le chloroforme a conduit aux colorants à base de coumarine (**Figure 35**).<sup>121</sup>

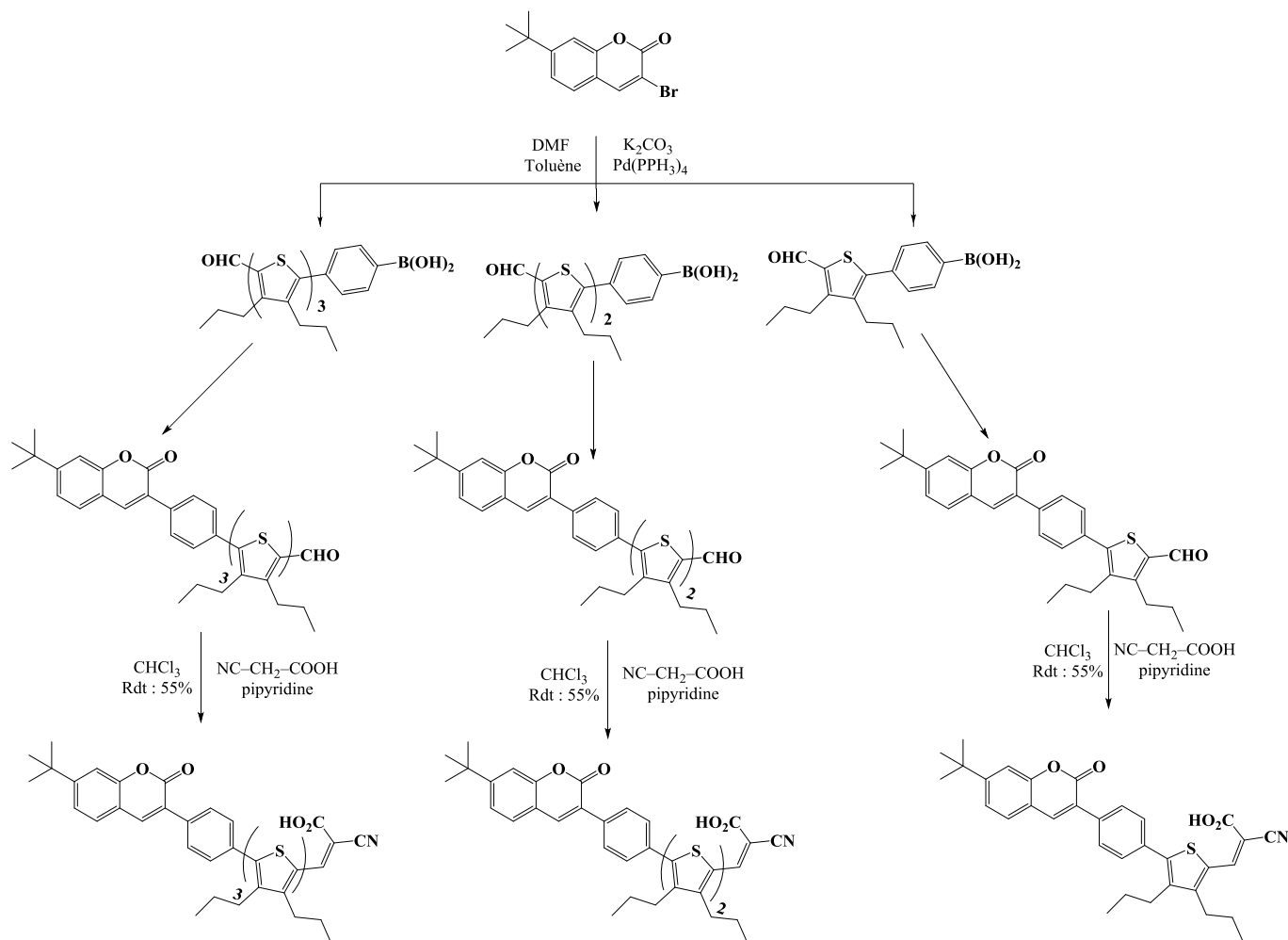


Figure 35 Synthèse de colorants à base de coumarine

### II.2.15. Esters et colorants azoïques dérivés de la coumarine :

La 4-alkoxyaniline **1** a été couplée au phénol **2** en présence de  $NaNO_2/HCl$  et  $NaOH$  à  $5\text{ }^\circ C$ , puis la réaction de 4-[(*E*)-l'alkoxyphényldiazényl]phénol **3** avec l'acide coumarine-3-carboxylique **4**, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et la diméthylaminopyridine (DMAP) a donné le 4-[(*E*)-alkoxyphényldiazényl]phényl coumarine **5** (**Figure 36**).<sup>122</sup>

<sup>121</sup> Dhar, N.; Siva Kumar, P.; Kumar Paul, P.; Roy, S.; Vekariya, R. L. *Org. Electron.* **2018**, *53*, 280.

<sup>122</sup> Madihlagan E, B N S, Ngaini Z, Hegde G. *J Mol Liq.* **2019**;292:111328. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111328>.

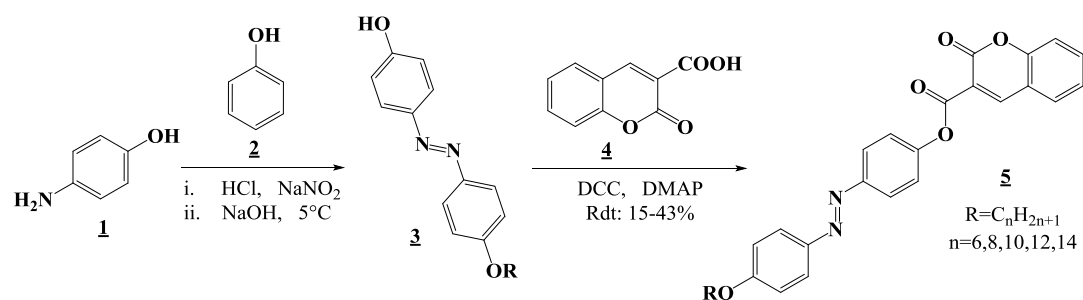


Figure 36 Synthèse des esters d'azocoumarine

Une nouvelle synthèse de colorants azoïques hétérocycliques contenant de la 4-hydroxycoumarine a été réalisée par Nagaraja et al par réaction de couplage de 4-hydroxycoumarine avec différents sels de diazonium à 0-5°C pendant 4 h (Figure 37).<sup>123</sup>

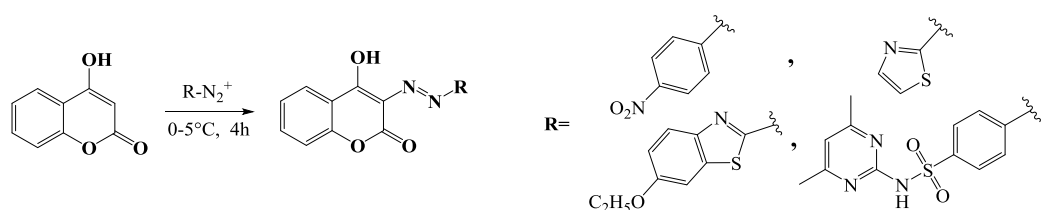
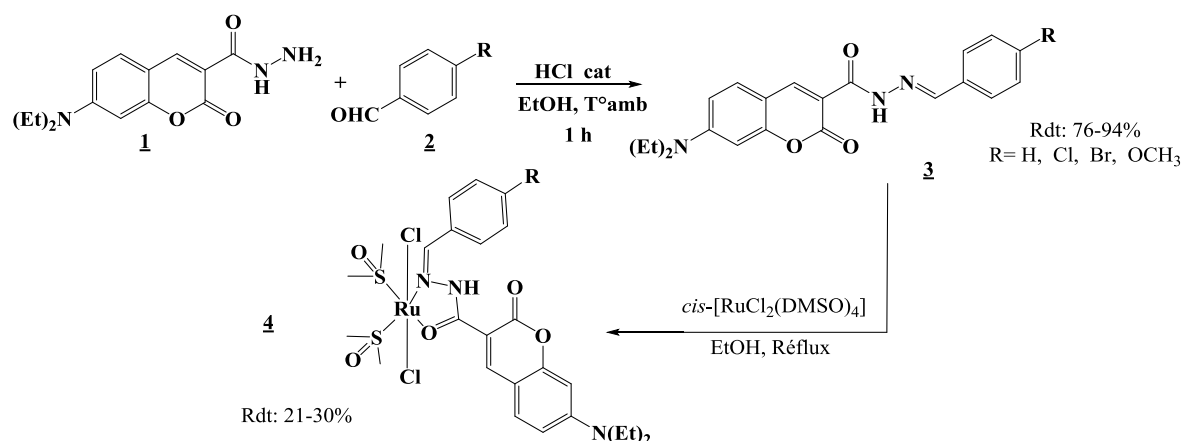


Figure 37 Synthèse de coumarines colorantes azoïques

### II.2.16. Complexes métalliques à base de coumarine :

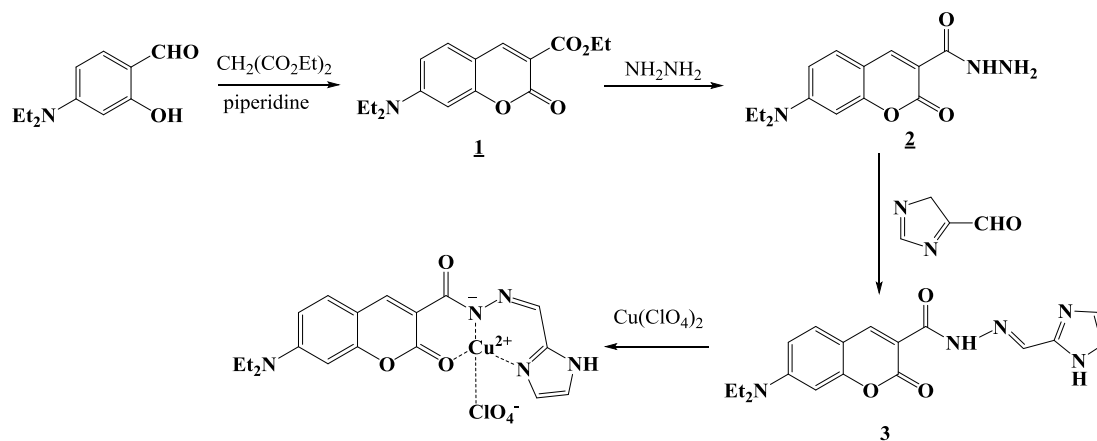
Les ligands coumarine-*N*-acylhydrazone **3** ont été obtenus par des réactions catalysées par un acide entre le composé 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carbohydrazide **1** et le benzaldéhyde approprié **2** à température ambiante. Des complexes Ru(II) ont été préparés par réaction entre *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] et le ligand correspondant **4** dans EtOH (Figure 38).<sup>124</sup>

Figure 38 Synthèse des ligands coumarine-*N*-acylhydrazone et des complexes Ru(II)

<sup>123</sup> Nagaraja O, Bodke Y, Pushpavathi I, Ravi Kumar S. *Heliyon*. 2020;6(6):e04245. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04245>.

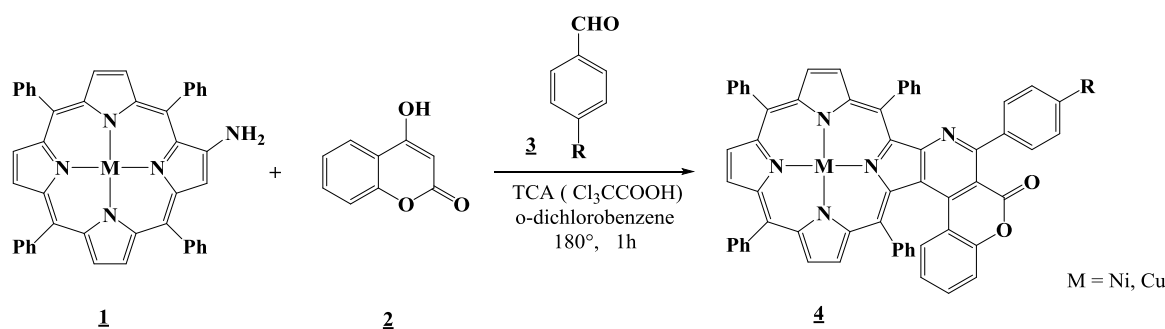
<sup>124</sup> P.S.V.B. de Almeida, T.M. Pereira, A.E. Kummerle, G.P. Guedes, H. Silva, L.L. de Oliveira, A.P. Neves, *Polyhedron* 2019, 171, 20.

L'éthyl-7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate (composé **1**) et L'hydrazide de coumarine (composé **2**) ont été synthétisés, et les procédures de synthèse ont été présentées dans la figure ci-après. L'imidazole-coumarine **3** a été obtenu commodément par réaction de condensation de la coumarine **2** en 1H-imidazole-2-carbaldéhyde. Par la suite, le complexe  $\text{Cu}^{2+}$  a également été synthétisé par réaction d'imidazol-coumarine **3** avec  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  sous reflux (**Figure 39**).<sup>125</sup>



**Figure 39** Voie de synthèse de la coumarine (C) et structure présumée du complexe (C- $\text{Cu}^{2+}$ )

Tekuri et ses collaborateurs<sup>126</sup> ont décrit la synthèse de complexes de nickel et de cuivre de pyrido[2,3-b]porphyrines fusionnées à la coumarine **4** via une réaction en un seul pot à partir de 2-amino-mésio-tétraphénylporphyrine **1**, de 4-hydroxycoumarine **2** et d'aldéhydes aromatiques **3** (**Figure 40**).



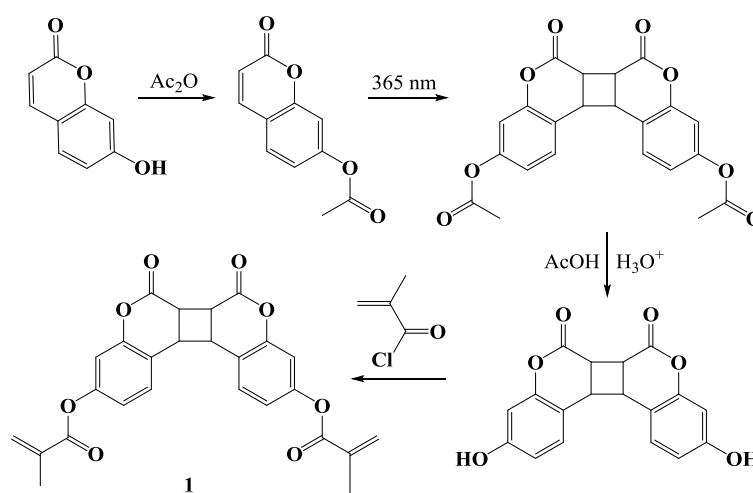
**Figure 40** Fusion de pyrido[2,3-b]porphyrines à la coumarine via une réaction « one-pot »

<sup>125</sup> He, G.; Hua, X.; Yang, N.; Li, L.; Xu, J.; Yang, L.; Wang, Q.; Ji, L. Synthesis and application of a “turn on” fluorescent probe for glutathione based on a copper complex of coumarin hydrazide Schiff base derivative. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *91*, 103176. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103176>.

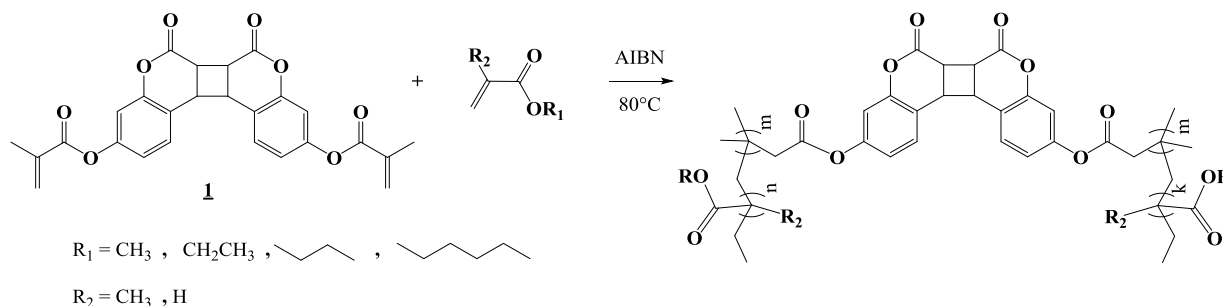
<sup>126</sup> Tekuri, C. S.; Singh, P.; Nath, M. Construction of coumarin-fused pyrido[2,3-b]porphyrins through a trichloroacetic acid-accelerated domino approach. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (13), 2516–2523. <https://doi.org/10.1039/d0ob00171f>.

### II.2.17. Polymères dérivés de la coumarine :

La **Figure 41** montre la voie de synthèse du réticulant **1**, les polymères réticulés auto-cicatrisants ont été synthétisés par polymérisation radicalaire de **1** avec différents monomères acrylates (méthacrylate de butyle (BMA), acrylate de méthyle (MA), méthacrylate d'hexyle (HMA), acrylate d'éthyle (EA)) en présence de 1 % d'AIBN en tant qu'initiateur radical.<sup>127</sup> (**Figure 42**).



**Figure 41** Voie de synthèse du réticulant 7-méthacryloyloxy coumarine (**1**)



**Figure 42** Voies de synthèse des polymères à chaînes croisées

Une étude a été menée sur la copolymérisation de 3-vinylcoumarines avec du styrène et de l'acrylate de méthyle en utilisant du 2,2-azobis(isobutyronitrile) (AIBN) comme initiateur radicalaire. La caractérisation structurale et photophysique a prouvé l'incorporation des monomères coumarines dans la chaîne polymérique (**Figure 43**).<sup>128</sup>

<sup>127</sup> Abdallah, M.; Hearn, M. T. W.; Simon, G. P.; Saito, K. Light triggered self-healing of polyacrylate polymers crosslinked with 7-methacryloyloxy coumarin crosslinker. *Polymer Chemistry* **2017**, *8* (38), 5875–5883. <https://doi.org/10.1039/c7py01385j>.

<sup>128</sup> Teixeira, E.; Lima, J.; Parola, A.; Branco, P. Incorporation of Coumarin-Based Fluorescent Monomers into Co-Oligomeric Molecules. *Polymers* **2018**, *10* (4), 396. <https://doi.org/10.3390/polym10040396>.

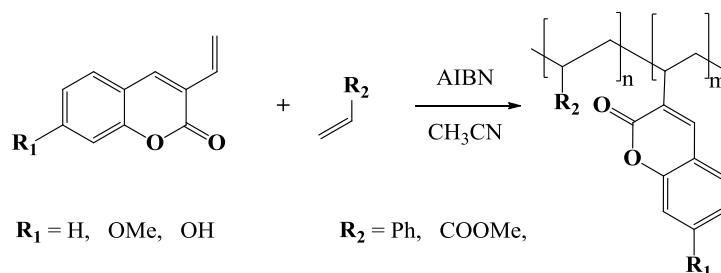


Figure 43 Incorporation de monomères fluorescents contenant une unité coumarinique

### II.2.18. Macromolécules dendritiques à fluorescence coumarinique :

Un groupe de chercheurs a synthétisé une série de dendrimère hydrophile poly(amidoamines), (**PAMAM**) entouré d'un dendrimère hydrophobe Acide 2,2-bis(hydroxyméthyl)propionique (**bis-MPA**) de première génération portant des fragments de coumarine. Ces dendrimères qui s'auto-assemblent dans l'eau pourraient encapsuler plusieurs médicaments hydrophobes et fournissent en même temps une traçabilité fluorescente due à la présence d'unités coumarines dans leur structure chimique (Figure 44).<sup>129</sup>

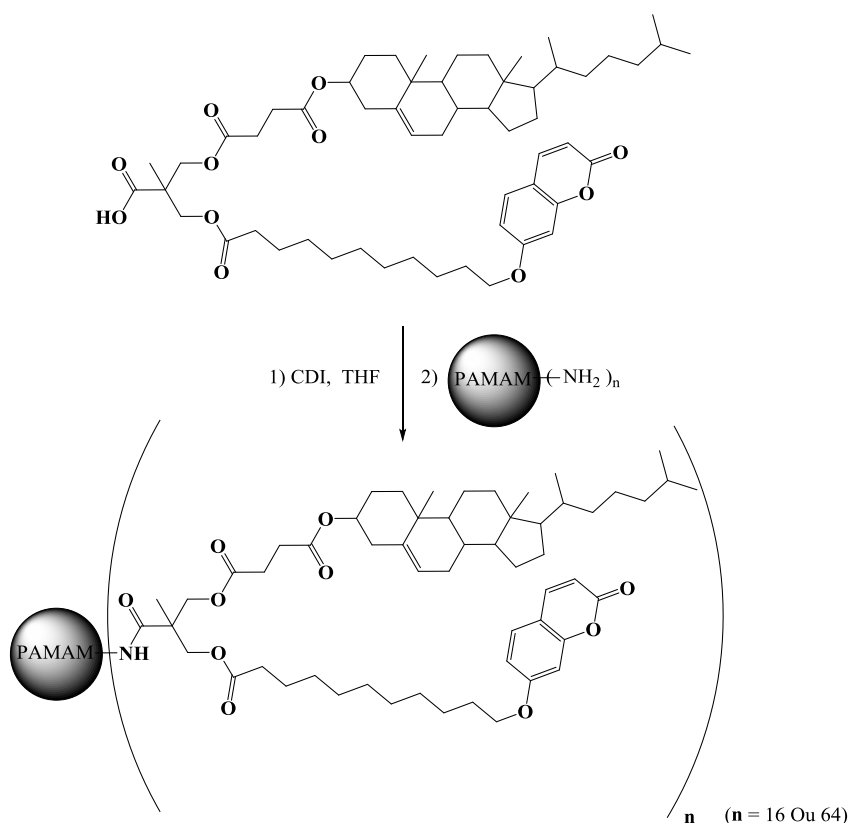


Figure 44 Fonctionnalisation covalente du dendrimère PAMAM par un dendron hybride bisMPA portant des motifs cholestérol et coumarine

<sup>129</sup> Concellón, A.; Anselmo, M. S.; Hernández-Ainsa, S.; Romero, P.; Marcos, M.; Serrano, J. L. Micellar Nanocarriers from Dendritic Macromolecules Containing Fluorescent Coumarin Moieties. *Polymers* **2020**, *12* (12), 2872. <https://doi.org/10.3390/polym12122872>.

### III. Différentes méthodes de synthèse des coumarines :

#### I. Introduction :

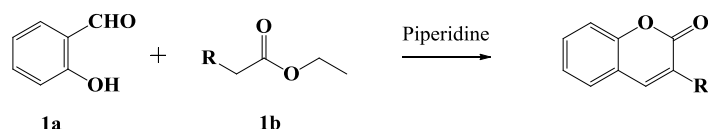
Les coumarines se sont avérées être des pharmacophores efficaces ; par conséquent, la demande pour leur synthèse augmente. De nombreuses méthodes ont été employées pour leur synthèse, chacune utilisant des matériaux de départ et des conditions de réaction différents. Plusieurs méthodes ont été développées pour la synthèse des coumarines notamment la Réaction de Perkin, condensation de Knoevenagel, condensation de Pechmann, Les réactions de Wittig, de Baylis-Hillman et de Reformatsky, réarrangement de Claisen et réactions de couplage croisé Vilsmeier-Haack, Suzuki et la cyclisation catalysée par un métal.<sup>130</sup>

Parmi ceux-ci, les plus couramment utilisés sont décrits dans cette partie.

#### II. Synthèse de dérivés de coumarine à partir d'aldéhydes :

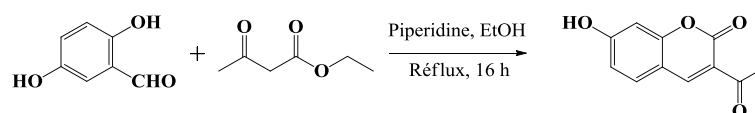
##### II.1. Synthèse de coumarine par condensation de Knoevenagel :

La condensation de Knoevenagel, développée pour la synthèse de dérivés de coumarine à partir d'o-hydroxyaldéhydes (comme le salicylaldéhyde ou ses dérivés) avec des composés générateurs de carbanion tels que les dérivés de l'acétate d'éthyle en présence de bases organiques (piperidine, pyridine, etc.), s'est imposée comme une méthode clé permettant l'obtention de coumarines portant un groupe acide carboxylique en position 3, jouant ainsi un rôle majeur dans le développement de méthodologies synthétiques appliquées à la recherche pharmaceutique et à la découverte de médicaments.<sup>131</sup> Le rendement obtenu pour le produit coumarinique est considéré comme satisfaisant.<sup>132</sup>



##### III.1.1. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de malonate d'éthyle :

La 3-acétyl-7-hydroxy-2H-chromen-2-one a été synthétisée par condensation de Knoevenagel du 2,4-dihydroxy benzaldéhyde dans l'acétoacétate d'éthyle en présence de piperidine dans l'éthanol.<sup>133</sup>



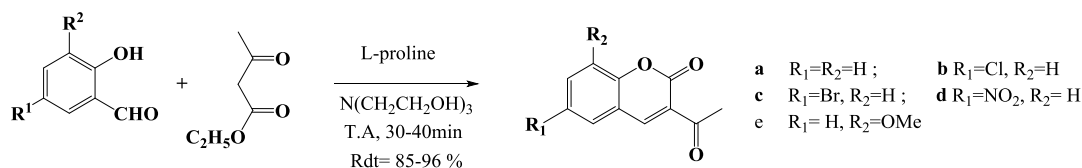
<sup>130</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.

<sup>131</sup> Chaudhary D, Bedi P, Santra S, Pramanik T. *Lett Org Chem.* **2021**;18. doi:10.2174/1570178618666210202152452

<sup>132</sup> Sharma, D.; Dhayalan, V.; Manikandan, C.; Dandela, R. Recent methods for synthesis of coumarin derivatives and their new applications. In *IntechOpen eBooks*; **2022**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108563>.

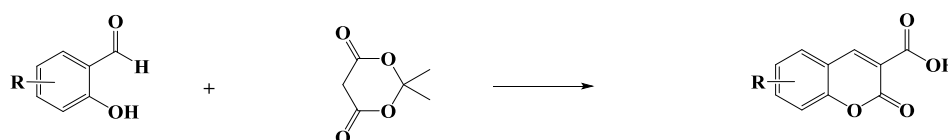
<sup>133</sup> Durgapal, S. D.; Soni, R.; Soman, S. S.; Prajapati, A. K. Synthesis and mesomorphic properties of coumarin derivatives with chalcone and imine linkages. *Journal of Molecular Liquids* **2019**, *297*, 111920. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111920>.

Dans la réaction des salicyldaldéhydes et de l'acétoacétate d'éthyle, en utilisant de la L-proline comme catalyseur vert et de la triéthanolamine comme milieu réactionnel, des 3-acétylcoumarines 125 se sont formées.<sup>134</sup>



### II.1.2. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de l'acide de Meldrum:

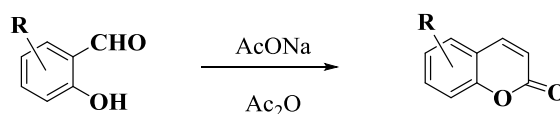
Une série de dérivés coumariniques ont été synthétisés avec d'excellents rendements par condensation de Knoevenagel en utilisant l'acide de Meldrum dans différentes conditions.



R	Conditions de réaction	Rdt	Réf
H, 4-OH 4-OH, 5OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	75-98%	135
H, 4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> , 4-NO <sub>2</sub> , 5-Br, 4-OH	MW assisté par ultrasons, 5 min, Yb(OTf) <sub>3</sub> , 5 mol% hydrate	93-98%	136_137

### II.2. Synthèse par condensation de Perkin :

En 1968, Perkin a démontré pour la première fois une méthode de construction des coumarines par une réaction de condensation du salicyldaldéhyde simple en présence d'anhydride acétique. La réaction de Perkin entre le salicyldaldéhyde et l'anhydride acétique se déroule dans des conditions basiques. Cette réaction est illustrée ci-dessous<sup>138,139,140</sup>



<sup>134</sup> Srikrishna, D.; Dubey, P. K. Microwave-assisted efficient and convenient one-pot synthesis of novel 3-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)coumarins under solvent-free conditions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2018**, *54* (7), 736–743. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2340-9>.

<sup>135</sup> Yang, Y.; Liu, Q.-W.; Shi, Y.; Song, Z.-G.; Jin, Y.-H.; Liu, Z.-Q. Design and synthesis of coumarin-3-acylamino derivatives to scavenge radicals and to protect DNA. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *84*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.009>.

<sup>136</sup> Fiorito, S.; Genovese, S.; Taddeo, V. A.; Epifano, F. Microwave-assisted synthesis of coumarin-3-carboxylic acids under ytterbium triflate catalysis. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (19), 2434–2436. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.079>.

<sup>137</sup> Fiorito, S.; Taddeo, V. A.; Genovese, S.; Epifano, F. A green chemical synthesis of coumarin-3-carboxylic and cinnamic acids using crop-derived products and waste waters as solvents. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (43), 4795–4798. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.023>.


<sup>138</sup> Buckles, R. E. The use of the Perkin reaction in organic laboratory classes. *Journal of Chemical Education* **1950**, *27* (4), 210. <https://doi.org/10.1021/ed027p210>.

<sup>139</sup> Perkin, W. H. XXIII.—On the hydride of aceto-salicyl. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1868**, *21* (0), 181–186. <https://doi.org/10.1039/jr8682100181>.

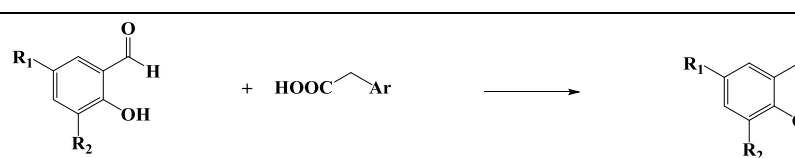
<sup>140</sup> Rabbani, G. A concise introduction of Perkin reaction. *Organic Chemistry Current Research* **2018**, *07* (02). <https://doi.org/10.4172/2161-0401.1000191>.

Kaya, Pu, Wang, et leurs collègues ont synthétisé des dérivés de coumarine utilisant la réaction de Perkin dans différentes conditions de réaction. Le **Tableau 1** présente les voies de synthèse de ces composés.

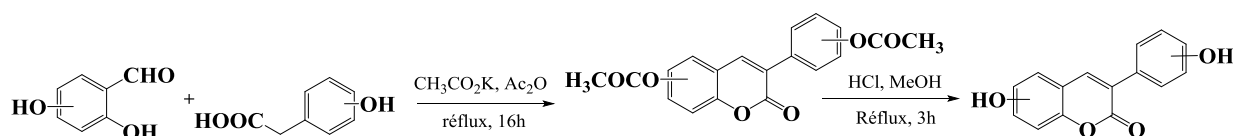
**Tableau 1 Conditions de réaction utilisées par la réaction de Perkin**

					
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conditions de réaction		Rdt	Réf
4-OH	3,4,5 ,O-CH <sub>3</sub> -aryl	NaOAc/Ac <sub>2</sub> O (160-170°C) 2)	HCl/MeOH	57%	141
5-CH <sub>3</sub>	o-Aryl-OH	DCC, DMSO		68-75%	142
5-OCH <sub>3</sub>	m-Aryl-OH	110°C, 24-48h			
5-Cl	p-Aryl-OH				

					
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ar (Phényle)	Conditions de réaction	Rdt	Ref
Cl	H	4-Chloro		59 %	
H	OCH <sub>3</sub>	3,4-diméthoxy	Ac <sub>2</sub> O / NEt <sub>3</sub>	65 %	143
H	OCH <sub>3</sub>	3-méthoxy	110°C	73 %	
Br	OCH <sub>3</sub>	4-acétoxy		74 %	

Les hydroxy-3-arylcoumarines ont été synthétisées en deux étapes. La première étape a été réalisée à l'aide de la condensation Perkin de divers hydroxybenzaldéhydes pour obtenir le précurseur acétoxy-3-arylcoumarines. La deuxième étape est l'hydrolyse des dérivés acétoxy obtenus, en présence d'HCl, pour obtenir les hydroxy-3-arylcoumarines substituées finales.<sup>144</sup>



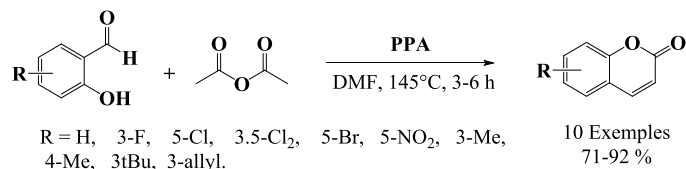
<sup>141</sup> Kaya E, Yuksel F, Özpınar G, Bulut M, Durmuş M. *Sensors and Actuators B: Chemical*. **2014**;194:377-388. doi:10.1016/j.snb.2013.12.044

<sup>142</sup> Wang, Z.M.; Li, X.M.; Xue, G.M.; Xu, W.; Wang, X.B.; Kong, L.Y. Synthesis and evaluation of 6-substituted 3-arylcoumarin derivatives as multifunctional acetylcholinesterase/monoamine oxidase B dual inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 104122-104137.

<sup>143</sup> Pu W, Lin Y, Zhang J, Wang F, Wang C, Zhang G. *Bioorg Med Chem Lett*. **2014**;24(23):5432-5434. doi:10.1016/j.bmcl.2014.10.033

<sup>144</sup> N. Robledo-O Ryan, M.J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, L. Santana, E. Uriarte, M. Moncada-Basualto, F. Mura, M. Lapier, J.D. Maya, C. Olea-Azar, *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 621 (2017)

Des modifications ont été apportées à la condensation de Perkin classique pour une méthode de synthèse de coumarines 3,4-diunsubstituées promues par l'acide polyphosphorique (PPA) à partir d'aldéhydes salicyliques et d'anhydride acétique. Diverses coumarines ont été produites avec des rendements bons à excellents.<sup>145</sup>



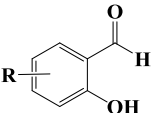
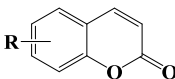
### II.3. Synthèse par réaction de Wittig :

La réaction de Wittig consiste à faire réagir un aldéhyde ou une cétone avec un ylure de triphénylphosphonium  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CHCOOC}_2\text{H}_5$  (réactif de Wittig) à haute température.<sup>146</sup>

Sur la base de la réaction de Wittig, de nombreux dérivés synthétiques à base de coumarine ont été préparés.<sup>147</sup>

Yang<sup>148</sup>, Francisco,<sup>149,150</sup> Hu<sup>151</sup> et leurs collègues ont synthétisé des dérivés de coumarine utilisant la réaction de wittig dans différentes conditions de réaction. **Le Tableau 2** présente les voies de synthèse de ces composés.

**Tableau 2** Conditions de réaction utilisées par la réaction de Wittig (adapté)

 R	Conditions de réaction	 Rdt	Réf
4-OCH <sub>3</sub>	Acide de Meldrum, H <sub>2</sub> O, reflux, 10h	Non reporté	33
5,6-benzofurane	N, N-diethylamine, 130°C	16	80
5,6-carbazole	N, N-diethylamine, 130°C	27	49
4-OH	EtOH, 80°C, 2h	Non reporté	70

<sup>145</sup> Yang, L.-S.; Wang, Y.; Wang, E.-H.; Yang, J.; Pan, X.; Liao, X.; Yang, X.-S. Polyphosphoric acid-promoted synthesis of coumarins lacking substituents at positions 3 and 4. *Synthetic Communications* **2020**, *50* (20), 3080–3085. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1792498>.

<sup>146</sup> Francisco, C., Francisco, C., Constantino, A., Neto, Á. and Lacerda, V., **2020**. Synthetic Methods Applied in the Preparation of Coumarin-based Compounds. *Current Organic Chemistry*, *23*(24), pp.2722-2750

<sup>147</sup> Mustafa, Y., Bashir, M. and Oglah, M. Original and Innovative Advances in the Synthetic Schemes of Coumarin-Based Derivatives: A Review. *Systematic Review Pharmacy*, *11*(6, **2020**), pp.598-612.

<sup>148</sup> Yang, Y.; Liu, Q.W.; Shi, Y.; Song, Z.G.; Jin, Y.H.; Liu, Z.Q. Design and synthesis of coumarin-3-acylamino derivatives to scavenge radicals and to protect DNA. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *84*, 1-7.

<sup>149</sup> Francisco, C.S.; Rodrigues, L.R.; Cerqueira, N.M.F.S.A.; Oliveira-Campos, A.M.F.; Rodrigues, L.M. Synthesis of novel benzofurocoumarin analogues and their anti-proliferative effect on human cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *47*(1), 370-376.

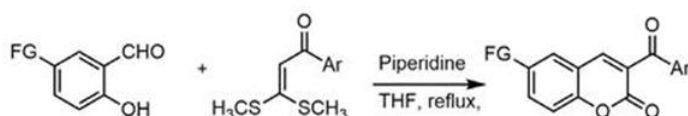
<sup>150</sup> Francisco, C.S.; Rodrigues, L.R.; Cerqueira, N.M.F.S.A.; Oliveira-Campos, A.M.F.; Rodrigues, L.M.; Esteves, A.P. Synthesis of novel psoralen analogues and their *in vitro* antitumor activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*(17), 5047-5053.

<sup>151</sup> Hu, Y.; Shen, Y.; Wu, X.; Tu, X.; Wang, G.X. Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 958-969.

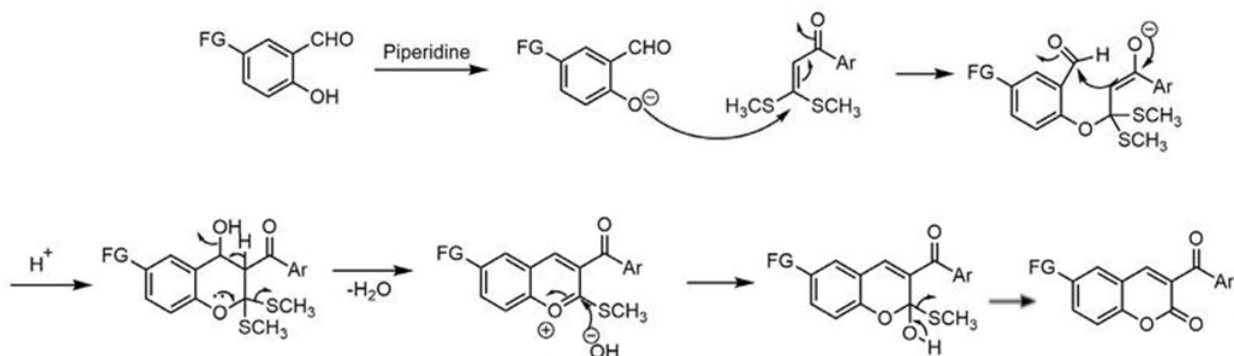
#### II.4. Réaction d'addition de Michael :

La synthèse de la 3-arylcoumarine peut être réalisée via une réaction d'addition de Michael entre le 2-hydroxybenzaldéhyde et les  $\alpha$ -arylcétène dithioacétals, en présence de pipéridine sous reflux dans le THF comme solvant. Le mécanisme réactionnel proposé pour cette transformation suit trois étapes successives : une addition de Michael, suivie d'une condensation aldolique et d'une élimination d'eau et d'un groupe  $-\text{SCH}_3$ , comme illustré ci-dessous.<sup>152,121</sup>

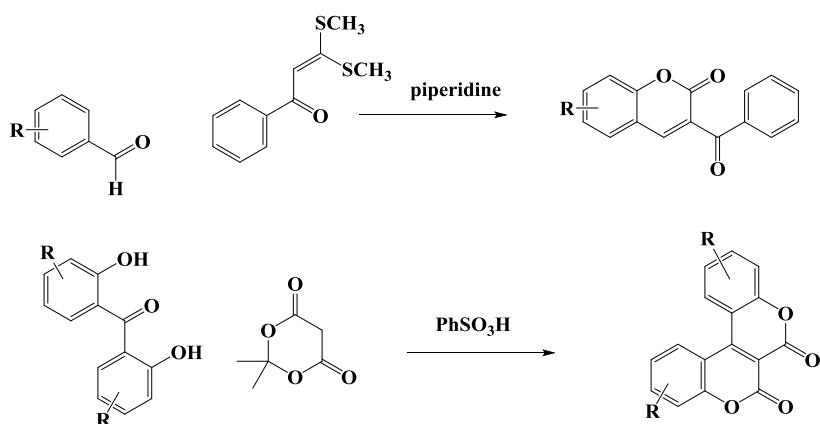
##### La réaction :



##### Le mécanisme proposé :



Les dérivés de la 3-benzoylcoumarine peuvent être synthétisés avec un bon rendement à partir de dérivés du salicylaldéhyde et de 3,3-bis(méthylsulfanyl)-1-phénylpropénone dithioacétate, en présence de pipéridine, au cours d'une réaction d'addition de Michael, comme l'illustre la figure ci-dessous.<sup>153</sup>



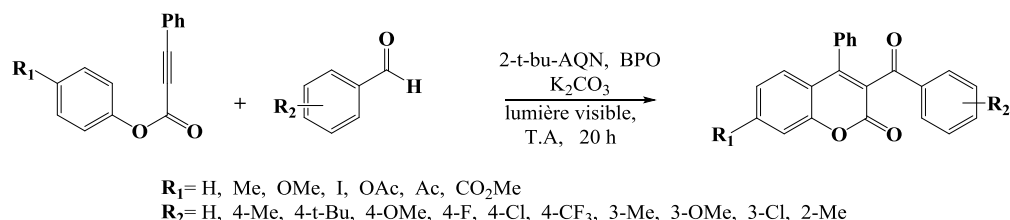
<sup>152</sup> Rao, H. S. P.; Sivakumar, S. Condensation of  $\alpha$ -Aroylcetene dithioacetals and 2-Hydroxyarylaldehydes results in facile synthesis of a combinatorial library of 3-Aroylcoumarins. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (23), 8715–8723. <https://doi.org/10.1021/jo061372e>.

<sup>121</sup> Sharma, D.; Dhayalan, V.; Manikandan, C.; Dandela, R. Recent methods for synthesis of coumarin derivatives and their new applications. In *IntechOpen eBooks*; **2022**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108563>.

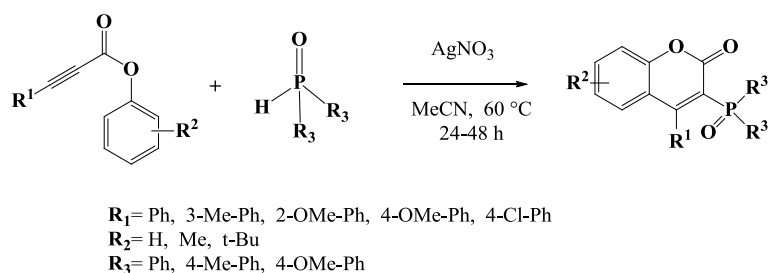
<sup>153</sup> Elmusa, S.; Elmusa, M.; Elmusa, B.; Kasımoğulları, R. Coumarins: Chemical synthesis, properties and applications. *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi* **2025**, *13* (1), 131–170. <https://doi.org/10.29130/dubited.1441144>.

### III. Synthèse à partir d'alcynoates :

Yamaguchi, Itoh et leurs collaborateurs<sup>154</sup> ont développé la synthèse de 3-acyl-4-arylcoumarines en utilisant des alcynoates, des aldéhydes simples, la 2-tertbutylantraquinone (2-tBu-AQN) comme catalyseur, le peroxyde de benzoyle (BPO) comme oxydant et le carbonate de potassium  $K_2CO_3$  avec irradiation en lumière visible.



Hou et al.<sup>155</sup> ont démontré une approche d'addition/cyclisation radicalaire catalysée à l'argent facile utilisant des oxydes de diarylphosphine avec des dérivés d'acide propynoïque, dans MeCN avec la formation des coumarines 3-phosphorylées avec un rendement isolé de 71 % à 60 °C.



### IV. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de phénols :

#### IV.1. Synthèse par Réaction de Pechman :

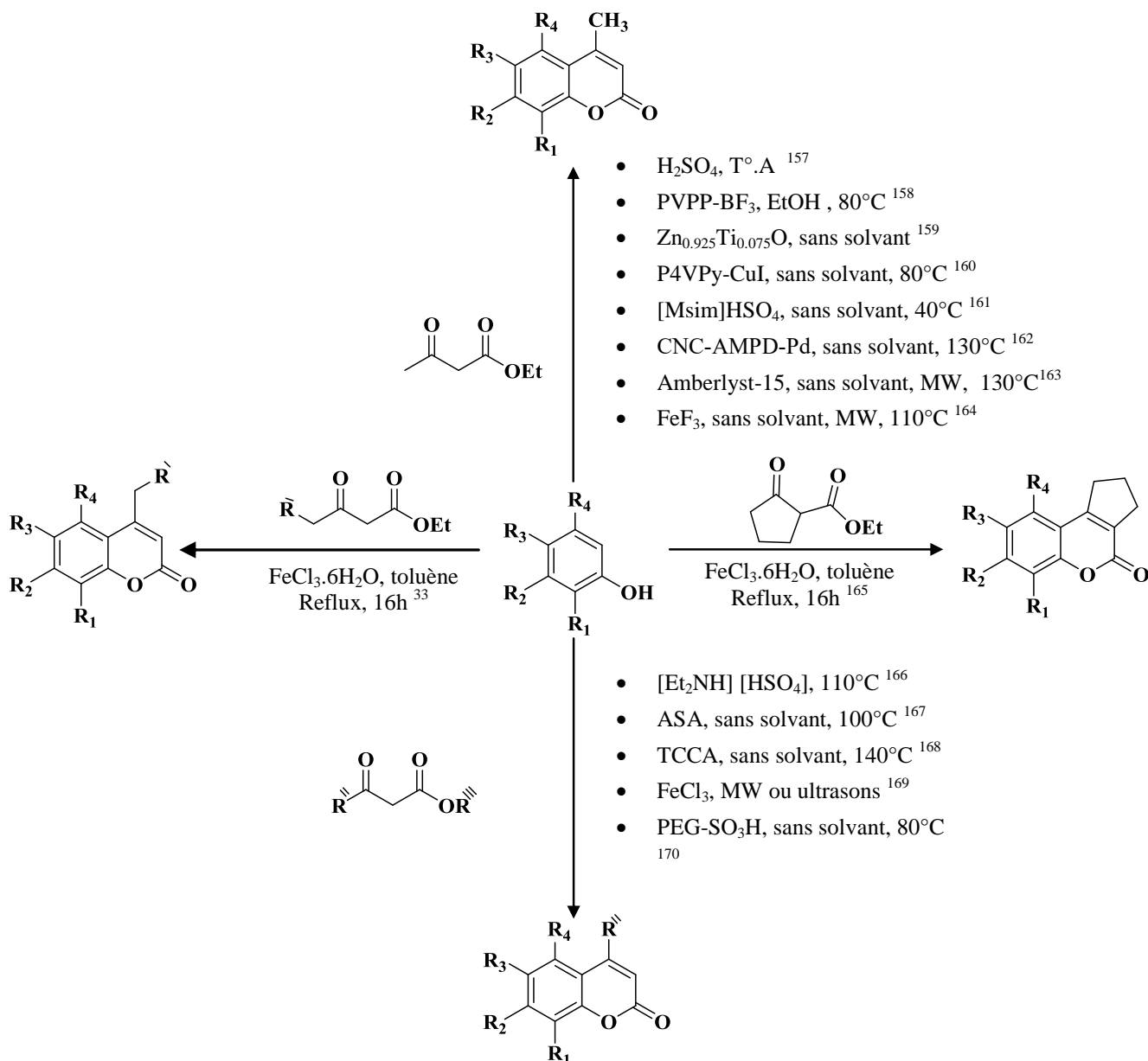
La méthode Pechmann a été principalement utilisée pour la synthèse de dérivés de coumarine à partir de phénols substitués et de cétoesters dans différentes conditions, conférant des rendements bons à excellents.<sup>156</sup>

Nous pouvons résumer certains des dérivés de coumarine qui ont été synthétisés récemment dans le schéma suivant :

<sup>154</sup> Kawaai K, Yamaguchi T, Yamaguchi E et al. *J Org Chem.* **2018**;83(4):1988-1996. doi:10.1021/acs.joc.7b02933

<sup>155</sup> Hou H, Xu Y, Yang H, Yan C, Shi Y, Zhu S. *Org Biomol Chem.* **2019**;17(35):8175-8184. doi:10.1039/c9ob01585j

<sup>156</sup> Bouhaoui A, Eddahmi M, Dib M et al. *ChemistrySelect.* **2021**;6(24):5848-5870. doi:10.1002/slct.202101346



<sup>157</sup> Pornsattitworakul S, Boekfa B, Maihom T et al. *Monatsh Chem.* **2017**;148:1245–1250. doi:10.1007/s00706-017-1962-4

<sup>158</sup> Mokhtary M, Najafizadeh F. *Comptes Rendus Chimie.* **2012**;15(6):530-532. doi:10.1016/j.crci.2012.03.004

<sup>159</sup> Jadhav N, Sakate S, Rasal N, Shinde D, Pawar R. *ACS Omega.* **2019**;4(5):8522-8527. doi:10.1021/acsomega.9b00257

<sup>160</sup> Albadi J, Shirini F, Abasi J, Armand N, Motaharizadeh T. *Comptes Rendus Chimie.* **2013**;16(5):407-411. doi:10.1016/j.crci.2012.10.002

<sup>161</sup> Khaligh N. *ChemInform.* **2012**;43(48):no-no. doi:10.1002/chin.201248144

<sup>162</sup> Mirosanloo A, Zareyee D, Khalilzadeh M. *Appl Organomet Chem.* **2018**;32(12):e4546. doi:10.1002/aoc.4546.

<sup>163</sup> Bouasla S, Amaro-Gahete J, Esquivel D et al. *Molecules.* **2017**;22(12):2072. doi:10.3390/molecules22122072

<sup>164</sup> Vahabi V, Hatamjafari F. *Molecules.* **2014**;19(9):13093-13103. doi:10.3390/molecules190913093

<sup>165</sup> Prateptongkum S, Duangdee N, Thongyoo P. *Arkivoc.* **2015**;2015(5):248-258. doi:10.3998/ark.5550190.p008.947

<sup>166</sup> Karimi-Jaberi Z, Masoudi B, Rahmani A, Alborzi K. *Polycycl Aromat Compd.* **2017**;40(1):99-107. doi:10.1080/10406638.2017.1363061

<sup>167</sup> Amoozadeh A, Ahmadzadeh M, Kolvari E. *J Chem.* **2013**;2013:1-6. doi:10.1155/2013/767825

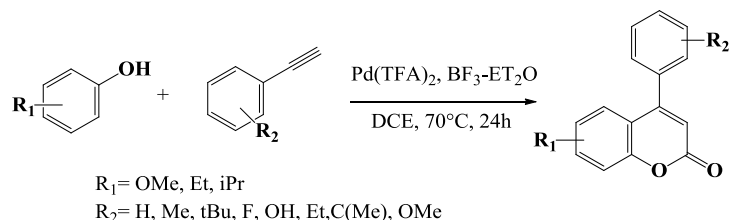
<sup>168</sup> Hadadnia Z, Hojati S. *Jordan Journal of Chemistry.* **2016**;11(1):1-7. doi:10.12816/0026477

<sup>169</sup> Prousis K, Avlonitis N, Heropoulos G, Calogeropoulou T. *Ultrason Sonochem.* **2014**;21(3):937-942. doi:10.1016/j.ultsonch.2013.10.018

<sup>170</sup> Nazeruddin G, Pandharpatte M, Mulani K. *Comptes Rendus Chimie.* **2012**;15(1):91-95. doi:10.1016/j.crci.2011.10.005

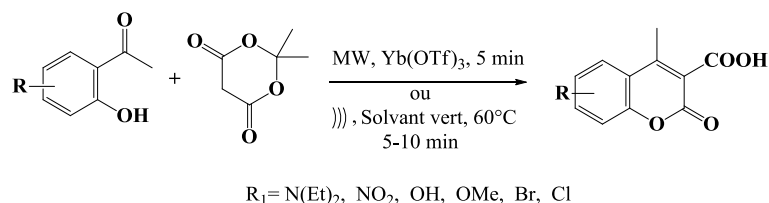
## IV.2. Synthèse par Réaction de couplage :

La réaction du 4-méthoxyphénol et du phénylacétylène catalysée par le Palladium (II) trifluoroacetate  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  a conduit à des coumarines 3-substituées en utilisant le diéthérate de trifluorure de bore ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) comme additif dans DCE comme solvant.<sup>171</sup>

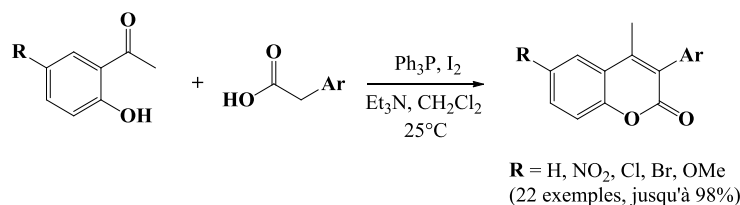


## V. Synthèse de dérivés de coumarine à partir de cétones :

Fiorito et al.<sup>172</sup> ont synthétisé des acides coumarines-3-carboxyliques réalisant une condensation de Knoevenagel de 2-hydroxyacétophénone substituée et d'acide de Meldrum dans deux conditions : irradiation micro-ondes en présence de triflate d'ytterbium ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ) et irradiation par ultrasons avec des solvants verts (jus de fruits et légumes comestibles).



Phakhodee et ses collaborateurs ont décrit la synthèse en un seul pot en deux étapes des 3-aryl-4-méthylcoumarines.<sup>173</sup> Les réactions ont été médiées par  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  et réalisées à température ambiante.



<sup>171</sup> Zhu F, Wu X. *Org Lett.* **2018**;20(11):3422-3425. doi:10.1021/acs.orglett.8b01368

<sup>172</sup> a) Fiorito S, Genovese S, Taddeo V, Epifano F. *ChemInform.* **2015**;46(34):no-no. doi:10.1002/chin.201534184.

b) Fiorito S, Taddeo V, Genovese S, Epifano F. *Tetrahedron Lett.* **2016**;57(43):4795-4798. doi:10.1016/j.tetlet.2016.09.023

<sup>173</sup> Phakhodee W, Duangkamol C, Yamano D, Pattararapan M. *Synlett.* **2017**;28(07):825-830. doi:10.1055/s-0036-1588941.

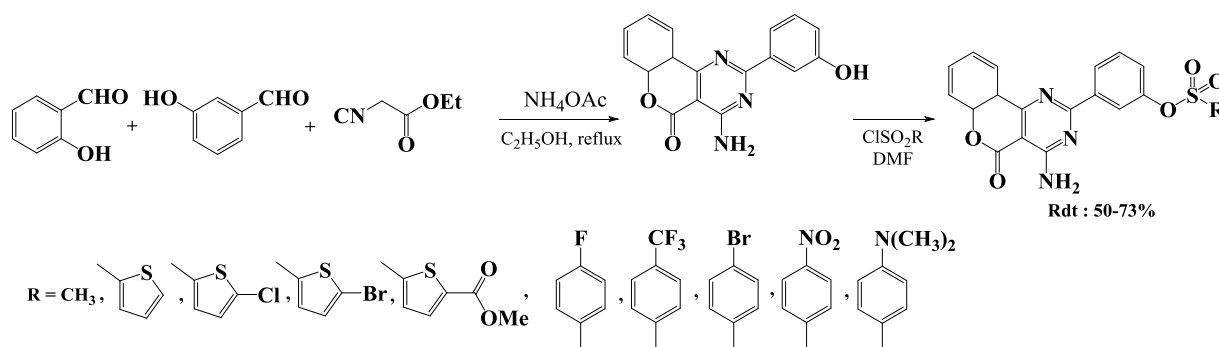
## VI. Synthèse de dérivés de coumarine en condition verte :

Plusieurs modifications ont été effectuées avec succès, permettant l'utilisation de conditions de réaction modérées pour augmenter le rendement synthétique.<sup>174</sup> Et pour minimiser l'utilisation et la génération de substances organiques toxiques, des méthodes synthétiques vertes sont appliquées, notamment l'application d'ultrasons et de micro-ondes, de liquides ioniques et de solvants eutectiques profonds<sup>175</sup>, la synthèse sans solvant, et les réactions à plusieurs composants.<sup>176</sup>

### VI.1. Synthèse de dérivés de coumarine en une réaction « one pot » :

La synthèse « one pot » (en un seul pot) d'une molécule cible dans le même réacteur est largement considérée comme une approche efficace en chimie organique de synthèse. Une procédure en un seul pot peut ainsi minimiser les déchets chimiques, gagner du temps et simplifier les aspects pratiques.<sup>177</sup>

Une série de dérivés 2-phénylpyrimidine coumarine ont été obtenus par la réaction en one pot d'aldéhyde salicylique, 3-hydroxybenzaldéhyde, cyanoacétate d'éthyle et acétate d'ammonium dans des conditions de reflux. Ensuite, les produits cibles ont été obtenus en ajoutant du chlorure de sulfonyle dans du DMF.<sup>178</sup>



Les coumarines antibactériennes ont été obtenues avec des rendements raisonnables à partir d'une réaction séquentielle de Knoevenagel-Ugi à cinq composants en one pot avec l'acide de Meldrum, le salicylaldéhyde, l'aniline, les isocyanures avec les aldéhydes en l'absence de catalyseurs dans EtOH.<sup>179</sup>

<sup>174</sup> Salem M, Helal M, Gouda M, Ammar Y, El-Gaby M, Abbas S. *Synth Commun.* **2018**;48(13):1534-1550. doi:10.1080/00397911.2018.1455873

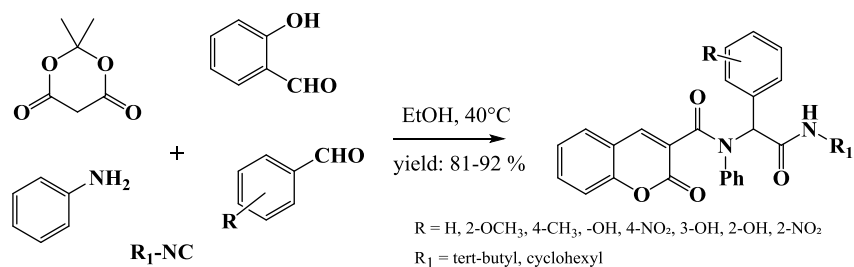
<sup>175</sup> Lončarić M, Sušjenka M, Molnar M. *Curr Org Synth.* **2020**;17(2):98-108. doi:10.2174/1570179417666200116155704

<sup>176</sup> Molnar M, Lončarić M, Kovač M. *Curr Org Chem.* **2020**;24(1):4-43. doi:10.2174/1385272824666200120144305

<sup>177</sup> Hayashi Y. *Chem Sci.* **2016**;7(2):866-880. doi:10.1039/c5sc02913a

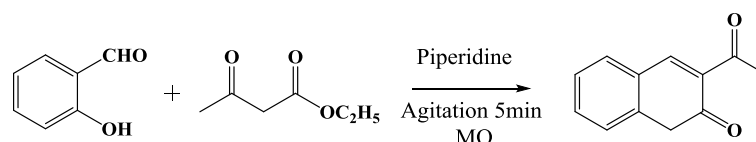
<sup>178</sup> Lv N, Sun M, Liu C, Li J. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**;27(19):4578-4581. doi:10.1016/j.bmcl.2017.08.044

<sup>179</sup> Kumar S, Mukesh K, Harjai K, Singh V. *Tetrahedron Lett.* **2019**;60(1):8-12. doi:10.1016/j.tetlet.2018.11.030

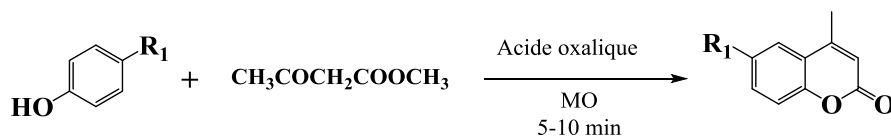


## VI.2. Synthèses par irradiation aux micro-ondes :

La synthèse médiée par la piperidine de 3-acétylcoumarine s'est avérée très efficace dans des conditions d'irradiation par micro-ondes.<sup>180</sup>

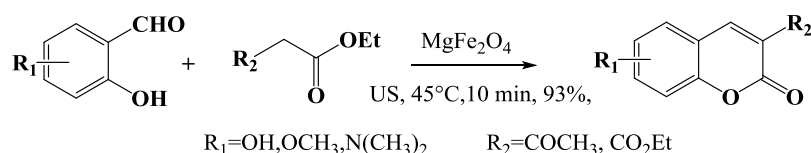


Des dérivés de coumarine ont été synthétisés sous irradiation micro-ondes et sans solvant dans laquelle l'acide oxalique est utilisé comme catalyseur. Cette nouvelle méthode offrait plusieurs avantages, notamment : sécurité, temps de réaction plus court, rendement élevé et propreté par rapport aux méthodes conventionnelles.<sup>181</sup>



## VI.3. Synthèse par activation de la réaction aux ultrasons :

La synthèse de Knoevenagel de coumarines 3-substituées a été réalisée dans une réaction catalysée de nanoparticules de MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, de salicylaldehydes et de composés 1,3-dicarbonylés, sous irradiation ultrasonore.<sup>182</sup>

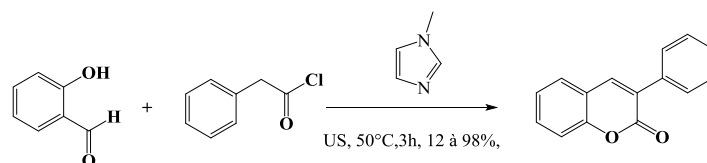


<sup>180</sup> Gabr M, El-Gohary N, El-Bendary E, El-Kerdawy M. *Excli J.* **2017**;16:1114–1131. doi:10.17179/excli2017-208

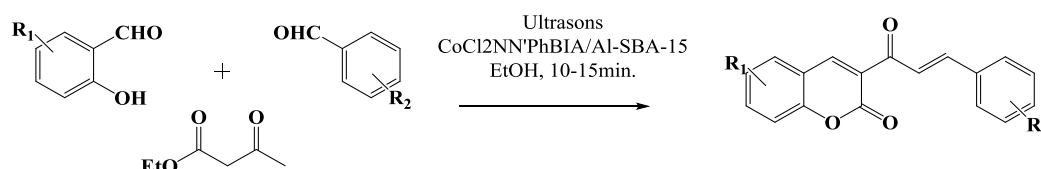
<sup>181</sup> Paramjeet K, Bhasin S, Dubey H, Nagar A, Sharma D. *Indian Journal of Chemical Technology.* **2020**;27:166-173. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/54621>.

<sup>182</sup> Ghomi J, Akbarzadeh Z. *Ultrason Sonochem.* **2018**;40:78-83. doi:10.1016/j.ultsonch.2017.06.022

Les 3-phénylcoumarines ont été synthétisées dans la réaction du salicylaldéhyde et du chlorure de phénylacétyle, en présence de N-méthylimidazole assistée par ultrasons.<sup>183</sup>

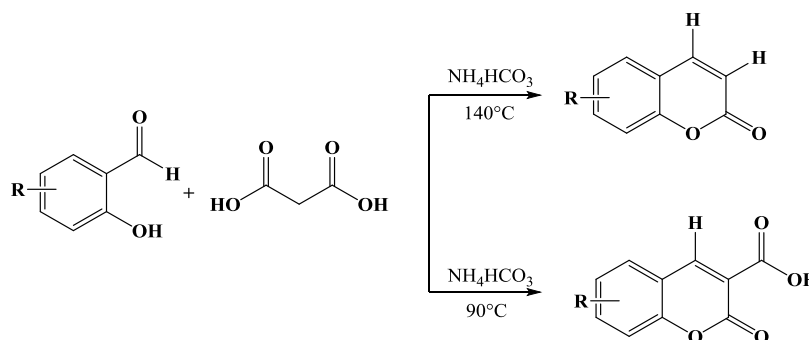


Une condition respectueuse de l'environnement a été fournie pour la synthèse de divers composés de 3-cinnamoyl coumarine via une réaction à trois composants entre le benzaldéhyde, les salicylaldehydes et l'acétoacétate d'éthyle à l'aide du nanocatalyseur et également d'une irradiation par ultrasons.<sup>184</sup>



#### VI.4. Synthèse sans solvants :

Une condensation de Knoevenagel sans solvant de dérivés 2-hydroxybenzaldéhyde et d'acide malonique a été réalisée avec du bicarbonate d'ammonium comme catalyseur, dans la synthèse de coumarines 3,4-non substituées. Dans cette réaction, une 3-carboxycoumarine intermédiaire est formée à 90 °C, suivie d'une décarboxylation à 140 °C pour former de la coumarine 3,4-non substituée.<sup>185</sup>



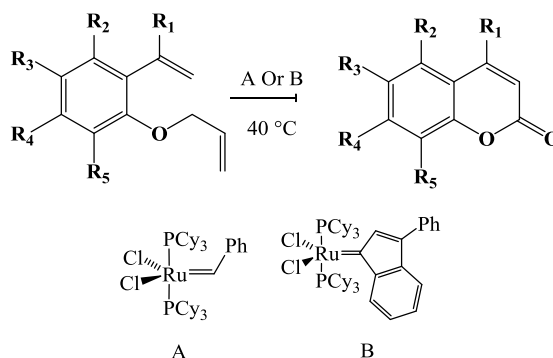
<sup>183</sup> Katkar D, Sonawale S. *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.* **2018**;4(2):924-927. <https://ijsrst.com/IJSRST184192>.

<sup>184</sup> Akbarzadeh Z, Safaei-Ghomi J. *Green Chem Lett Rev.* **2020**;13(2):141-154. doi:10.1080/17518253.2020.1737250

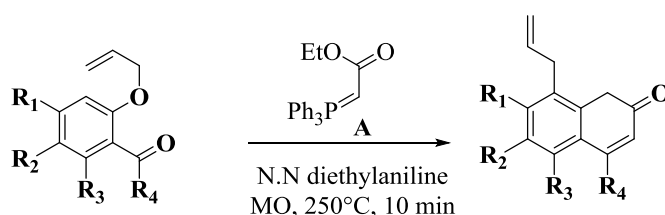
<sup>185</sup> van Schijndel J, Molendijk D, Spakman H, Knaven E, Canalle L, Meuldijk J. *Green Chem Lett Rev.* **2019**;12(3):323-331. doi:10.1080/17518253.2019.1643931

### VI.5. Synthèse en cascade de coumarine :

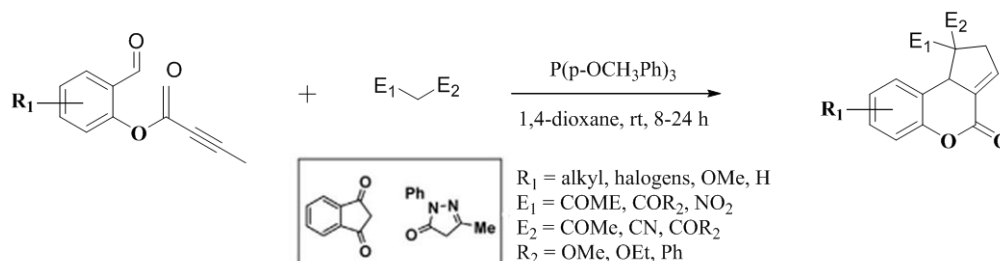
La métathèse de fermeture de cycle d'allyloxy styrènes et une oxydation allylique catalysée au Ru peuvent être combinées en une séquence en tandem qui rend les coumarines accessibles en utilisant des catalyseurs Grubbs de première génération A et B moins actifs mais plus facilement disponibles.<sup>186</sup>



Plusieurs 8-prénylcoumarines avec de bons rendements, en présence de [(éthoxycarbonyl)méthylène]-triphénylphosphorane (A), qui, lors d'une irradiation aux micro-ondes, subissent une séquence de réarrangement de Claisen/oléfination de Wittig/cyclisation en tandem, la réaction se fait à 250°C dans la N,N-diéthylaniline.<sup>187</sup>



Une nouvelle approche **one-pot en cascade**, catalysée par la phosphine, pour l'annulation d'alcynoates de 2-formylphényle par des composés méthylène activés afin de construire diverses dihydrocoumarines fusionnées au cyclopentène est présentée. Cette stratégie offre une approche simple et efficace pour la synthèse de coumarines structurellement complexes à partir d'alcynoates peu coûteux et facilement disponibles.<sup>188</sup>

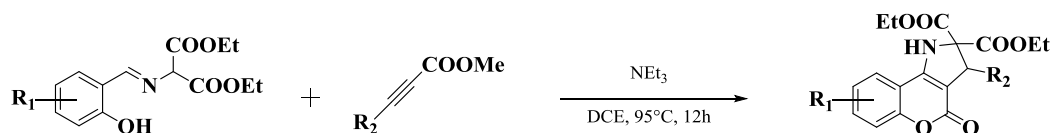


<sup>186</sup> Schmidt B, Krehl S. *Chemical Communications*. 2011;47(20):5879. doi:10.1039/c1cc11347j

<sup>187</sup> Schultze C, Schmidt B. *J Org Chem*. 2018;83(9):5210-5224. doi:10.1021/acs.joc.8b00667

<sup>188</sup> Chen, Y.-S.; Zheng, Y.; Chen, Z.-J.; Xie, Z.-Z.; He, X.-C.; Xiao, J.-A.; Chen, K.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. A phosphine-catalysed one-pot domino sequence to access cyclopentene-fused coumarins. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2021, 19 (32), 7074–7080. <https://doi.org/10.1039/d1ob01143j>.

En utilisant le méthyl  $\beta$ -perfluoroalkylpropionate comme accepteur de Michael, une approche efficace pour la synthèse de coumarines fusionnées à un noyau pyrrolidine perfluoroalkylées a été développée. Une réaction en cascade impliquant une cycloaddition [3 + 2] suivie d'une transestérification intramoléculaire a été proposée comme mécanisme. L'électrophilie accrue résultant du fort caractère électron-attracteur du groupe perfluoroalkyle a été déterminante pour cette réaction en cascade.<sup>189</sup>

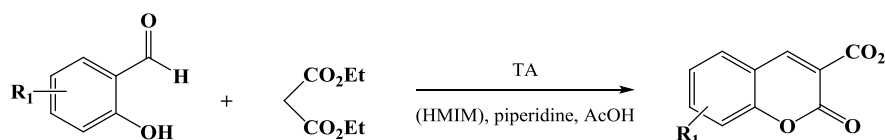


## VII. Synthèse de dérivés de coumarine à l'aide de divers catalyseurs :

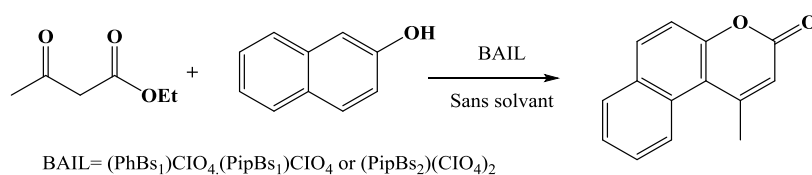
### VII.1. Catalyseurs homogènes :

#### VII.1.1. en présence des liquides ioniques:

Une Synthèse verte de dérivés coumariniques en présence de liquide ionique à température ambiante par condensation de Knoevenagel avec d'excellents rendements. Le bromure de 1-hexyl-3-méthylimidazolium ([HMIM]Br) a été utilisé comme alternative aux solvants toxiques courants.<sup>190</sup>



Trois nouveaux catalyseurs liquides ioniques acides de Brønsted (BAILs) fonctionnalisés sulfoniques ont été préparés, puis appliqués en tant que catalyseurs efficaces avec des rendements élevés dans des conditions sans solvant pour la synthèse de par condensation de Pechmann d'acétoacétate d'éthyle et  $\beta$ -naphthol.<sup>191</sup>



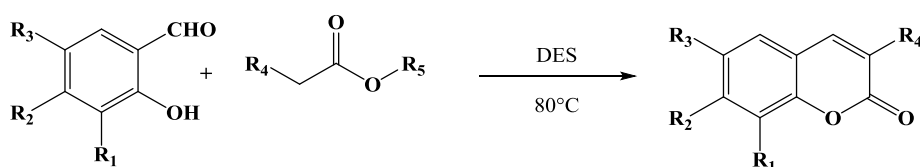
<sup>189</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.

<sup>190</sup> Dinparast L, Hemmati S, Zengin G et al. *ChemistrySelect*. **2019**;4(31):9211-9215. doi:10.1002/slct.201901921.

<sup>191</sup> Taib L, Keshavarz M, Parhami A. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*. **2021**;133(1):383-403. doi:10.1007/s11144-021-01941-w

### VII.1.2. À partir de solvants eutectiques profonds (DES) :

Afin de réduire l'utilisation de solvants organiques toxiques et de préserver l'environnement, des solvants eutectiques profonds (DES) à base de chlorure de choline ont été utilisés, à la fois comme solvants et comme catalyseurs, dans la synthèse de dérivés coumariniques par condensation de Knoevenagel.<sup>192</sup>

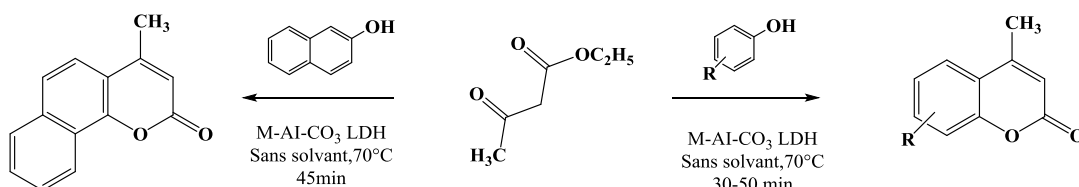


### VII.2. Catalyseurs hétérogènes:

La catalyse hétérogène est un autre pilier de la chimie durable, le recyclage et la réutilisation des catalyseurs étant l'un de ses grands avantages.<sup>193</sup>

#### VII.2.1. Catalyseurs à double couche d'hydroxydes (LDH):

Un protocole simple et efficace pour la synthèse de coumarines polyfonctionnalisées en présence de M-Al-CO<sub>3</sub> LDH (M = Mg, Ca) en tant que catalyseur hétérogène dans des conditions sans solvant a été décrit par Sahu et al.<sup>194</sup> Les principaux avantages de cette approche sont les temps de réaction courts, des rendements plus élevés et une bonne réutilisation du catalyseur.



#### VII.2.2. Nanocatalyseurs magnétiques :

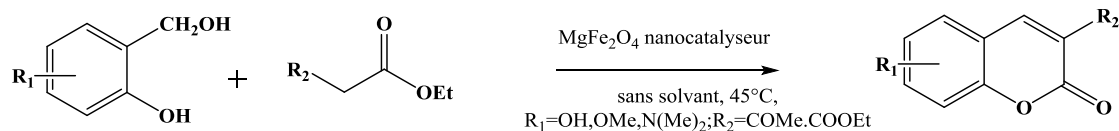
La nouvelle et verte procédure de synthèse de coumarines 3-substituées a été réalisée par Ghomi et Akbarzadeh<sup>195</sup> via la condensation de Knoevenagel entre divers salicylaldehydes et composés 1,3-dicarbonylés par des nanoparticules de MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> en tant que catalyseur efficace dans des conditions sans solvant utilisant une irradiation par ultrasons.

<sup>192</sup> Lončarić M, Sušjenka M, Molnar M. *Curr Org Synth.* **2020**;17(2):98-108. doi:10.2174/1570179417666200116155704

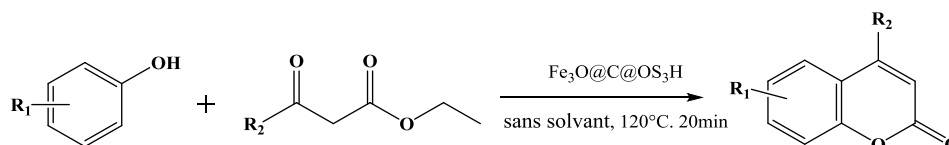
<sup>193</sup> I.V. Machado, J.R.N. dos Santos, M.A.P. Januario, A.G. Corrêa, Greener organic synthetic methods: sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions, *Ultrasonics Sonochemistry* (2021).

<sup>194</sup> Sahu P, Sahu P, Agarwal D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 2014;395:251-260. doi:10.1016/j.molcata.2014.07.024

<sup>195</sup> Ghomi J, Akbarzadeh Z. *Ultrason Sonochem.* 2018;40:78-83. doi:10.1016/j.ultsonch.2017.06.022

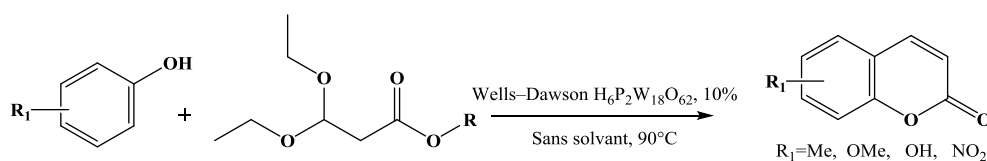


Zare et al. ont rapporté une nouvelle application d'un nanomatériau magnétique réutilisable et efficace,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}@\text{OSO}_3\text{H}$ , comme catalyseur dans la réaction de condensation de Pechmann pour la synthèse de dérivés de coumarines dans des conditions sans solvant<sup>196</sup>.



### VII.2.3. Hétéropolyacide Wells-Dawson comme catalyseur:

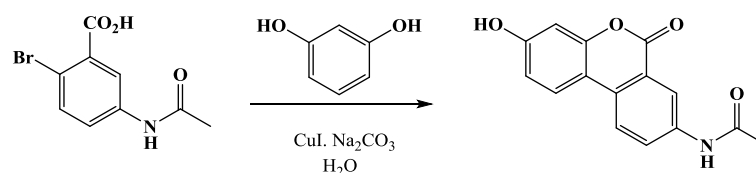
Des coumarines non substituées au niveau du noyau pyrane, dans des conditions sans solvant en utilisant un hétéropolyacide Wells-Dawson  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur, ont été préparées par Sun et ses collègues.<sup>197</sup>



## VIII. Autres méthodes de synthèse de dérivés de coumarine:

### VIII.1. Réaction de Hurtley :

Les dérivés de coumarine peuvent être synthétisés par la réaction de Hurtley, qui est une condensation en un seul pot de phénols et d'acide 2-halobenzoiïque en présence d'un catalyseur au cuivre.<sup>198</sup>



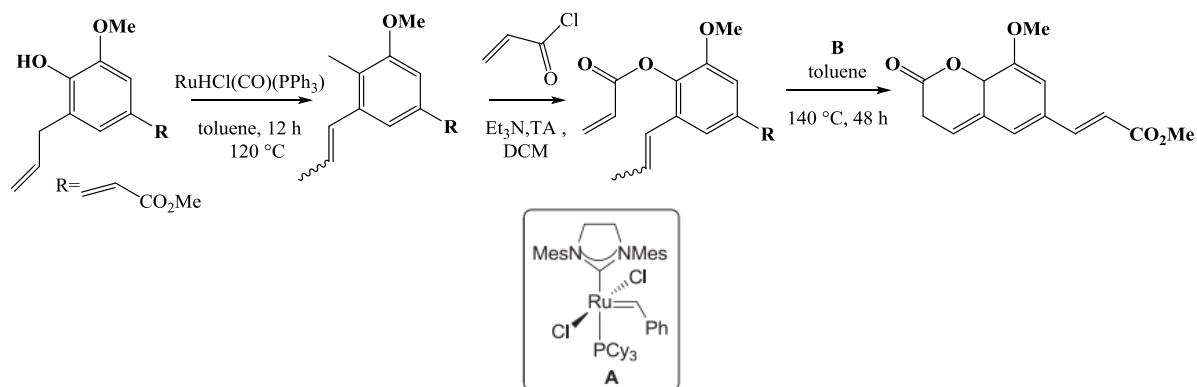
<sup>196</sup> Samiei Z, Soleimani-Amiri S, Azizi Z. *Mol Divers.* **2020**;25(1):67-86. doi:10.1007/s11030-019-10025-w

<sup>197</sup> Sun Y, Liu J, Sun, J, Huang, Y, Lu J, Feng X. *Preprints.* **2018**; 2018090349. doi:10.20944/preprints201809.0349.v1.

<sup>198</sup> Kudo K, Yamamoto N. *Org Process Res Dev.* **2014**;19(1):309-314. doi:10.1021/op500334b

**VIII.2. Réaction de métathèse cyclisante (RCM) :**

Le composé **1** a subi une isomérisation catalysée à l'hydrure de Ru, un processus d'acrylation et une métathèse de fermeture de cycle (RCM) subséquente pour fournir le produit souhaité **2**.<sup>199</sup>



<sup>199</sup> Li, G.; Zhang, Q.; Zhuang, W.; Cheng, X.; Jiang, T.-S.; Cai, Y. Divergent synthesis of oxacyclophenylpropanoids from biomass-derived eugenol. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60* (22), 1501–1504. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.04.057>.

## Troisième partie : Approches théoriques de l'interaction ligand-protéine : le docking moléculaire

### III.1. Définition et principes de base du docking moléculaire

Le docking moléculaire est une technique de biologie structurale computationnelle qui prédit la conformation de liaison la plus favorable entre une petite molécule (ligand) et une biomolécule cible (protéine ou acide nucléique).<sup>200</sup>

Le principe de base repose sur l'évaluation de la complémentarité structurale et énergétique entre le ligand et le site de liaison de la protéine. Le processus implique deux étapes principales : la prédiction de la pose (orientation et conformation du ligand dans le site de liaison) et l'estimation de l'affinité de liaison (force de l'interaction).<sup>201</sup> L'objectif est de trouver la pose qui minimise l'énergie libre du complexe ligand-protéine, indiquant une interaction stable et favorable.<sup>202</sup>

### III.2. Rôle du docking dans la découverte de médicaments

Le **docking moléculaire** joue un rôle central dans la découverte moderne de médicaments, en intervenant à plusieurs étapes clés du processus de développement pharmaceutique.<sup>203</sup>

Il est d'abord utilisé pour le criblage virtuel (virtual screening), permettant d'analyser rapidement des milliers de composés afin d'identifier ceux qui présentent un potentiel de liaison avec une cible thérapeutique, ce qui réduit considérablement le temps et les coûts liés aux méthodes expérimentales classiques.<sup>204</sup>

Il intervient ensuite dans l'optimisation des composés prometteurs, en prédisant l'effet des modifications structurales sur l'affinité de liaison, ce qui facilite la conception de molécules plus efficaces et plus sélectives. Le docking peut aussi contribuer à **l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques**, en explorant les interactions potentielles entre des composés et des protéines dont la fonction est encore inconnue. En outre, il joue un rôle important dans le repositionnement de médicaments, en permettant de détecter de nouvelles indications pour des molécules déjà approuvées, en analysant leur capacité à se lier à d'autres cibles. Enfin, le docking est largement utilisé dans l'analyse des relations structure-activité (SAR), afin de mieux

<sup>200</sup> Aguiar, C.; Camps, I. Molecular docking in Drug Discovery: techniques, applications, and advancements. *Current Medicinal Chemistry* **2024**, *32*, <https://doi.org/10.2174/0109298673325827240926081845>.

<sup>201</sup> Zhang, X.; Shen, C.; Hsieh, C.-Y.; Hou, T. Harnessing deep learning for enhanced ligand docking. *Trends in Pharmacological Sciences* **2023**, *45* (2), 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.12.004>.

<sup>202</sup> Pinzi, L.; Rastelli, G. Molecular Docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, *20* (18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.

<sup>203</sup> Askari, S.; Ghofrani, A.; Taherdoost, H. Transforming Drug Design: Innovations in Computer-Aided Discovery for Biosimilar Agents. *BioMedInformatics* **2023**, *3* (4), 1178–1196. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3040070>

<sup>204</sup> Rani, I.; Kalsi, A.; Kaur, G.; Sharma, P.; Gupta, S.; Gautam, R. K.; Chopra, H.; Bibi, S.; Ahmad, S. U.; Singh, I.; Dhawan, M.; Emran, T. B. Modern drug discovery applications for the identification of novel candidates for COVID-19 infections. *Annals of Medicine and Surgery* **2022**, *80*, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104125>.

comprendre les éléments structuraux responsables d'une interaction efficace entre un ligand et sa cible.<sup>205</sup>

### III.3. Méthodes et algorithmes utilisés dans le docking :

Les méthodes de docking moléculaire se répartissent en deux grandes catégories principales selon la nature des informations disponibles<sup>206</sup> :

- Le **docking basé sur la connaissance de la structure du récepteur** : nécessite impérativement la structure tridimensionnelle de la protéine cible. Cette approche permet l'exploration de l'espace conformationnel du ligand à l'aide d'algorithmes d'optimisation, afin d'identifier les orientations les plus favorables dans le site actif de la protéine. Les techniques couramment utilisées incluent la recherche systématique, la dynamique moléculaire et les algorithmes génétiques, qui permettent de générer un large éventail de poses avec un bon compromis entre précision et efficacité
- En revanche, le **docking basé sur la connaissance du ligand** : est particulièrement utile lorsque la structure de la protéine cible est inconnue. Dans ce cas, l'approche repose sur l'analyse des propriétés de ligands connus pour prédire de nouveaux composés bioactifs. Elle mobilise des méthodes telles que la modélisation pharmacophore, la similarité moléculaire et des techniques issues de la chimioinformatique, afin d'identifier des candidats présentant des profils d'interaction similaires.

Selon le degré de flexibilité pris en compte dans la modélisation, on distingue trois types d'approches :

- **Rigides** :
  - Considèrent la protéine et le ligand comme entièrement statiques.
  - Exemple : programme UCSF DOCK
- **Flexibles** :
  - Permettent la flexibilité partielle ou totale du ligand, voire de certains résidus de la protéine.
  - Exemples : AutoDock Vina (flexibilité du ligand), GOLD (flexibilité partielle du récepteur)
- **Hybrides** :
  - Combinent des approches comme la dynamique moléculaire et l'intelligence artificielle
  - Vise à améliorer la précision prédictive.

<sup>205</sup> Prado-Romero, D. L.; Gómez-García, A.; Cedillo-González, R.; Villegas-Quintero, H.; Avellaneda-Tamayo, J. F.; López-López, E.; Saldívar-González, F. I.; Chávez-Hernández, A. L.; Medina-Franco, J. L. Consensus docking aid to model the activity of an inhibitor of DNA methyltransferase 1 inspired by de novo design. *Frontiers in Drug Discovery* **2023**, *3*, <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1261094>.

<sup>206</sup> Fatima, I.; Rehman, A.; Ding, Y.; Wang, P.; Meng, Y.; Rehman, H. U.; Warrach, D. A.; Wang, Z.; Feng, L.; Liao, M. Breakthroughs in AI and Multi-Omics for Cancer Drug Discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, *280*, 116925. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116925>.

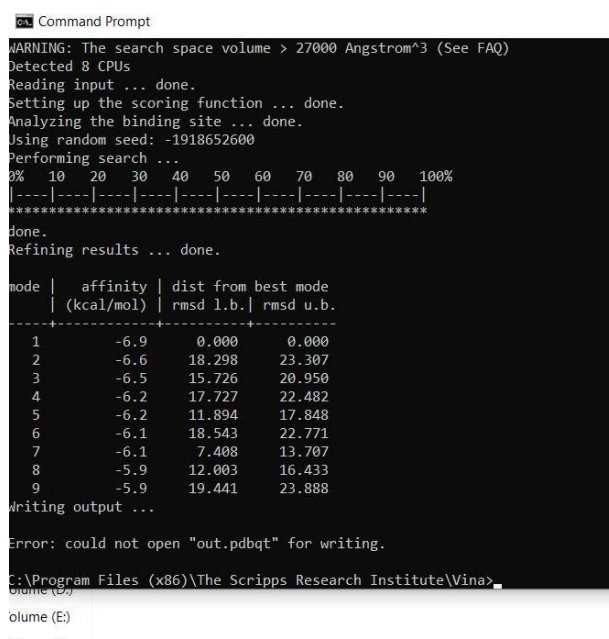
Dans le cadre de cette étude, le docking moléculaire a été réalisé entre des dérivés de coumarine et la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), en utilisant le logiciel AutoDock Vina. Cette approche relève du docking structure-based, car elle repose sur la structure tridimensionnelle connue de la protéase Mpro (PDB ID : 5N5O).

### III.4. Principaux logiciels utilisés en docking moléculaire

Plusieurs logiciels sont largement utilisés pour le docking moléculaire, chacun ayant ses caractéristiques propres.<sup>207</sup> Parmi ces logiciels, on peut citer :

#### 1. **AutoDock Vina :**

Logiciel open-source très populaire pour le docking de petites molécules sur des protéines. Il repose sur un algorithme hybride combinant recherche globale et locale, avec un scoring empirique optimisé. Cela lui permet une vitesse de calcul 2 à 5 fois plus rapide que celle d'AutoDock classique. Il est apprécié pour sa précision, sa rapidité et sa facilité d'utilisation.<sup>208</sup> (Voir la **Figure 45** illustrant l'interface du logiciel **AutoDock Vina**.)



```
Command Prompt
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1918652600
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -6.9      0.000      0.000
2      -6.6      18.298     23.307
3      -6.5      15.726     20.950
4      -6.2      17.727     22.482
5      -6.2      11.894     17.848
6      -6.1      18.543     22.771
7      -6.1      7.408      13.707
8      -5.9      12.003     16.433
9      -5.9      19.441     23.888

Writing output ...
Error: could not open "out.pdbqt" for writing.
C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Vina>
```

**Figure 45** l'interface du logiciel **AutoDock Vina**

<sup>207</sup> Rajkhowa, S.; Deka, R. C. Protein-Ligand Docking Methodologies and its application in drug discovery. In *Advances in medical technologies and clinical practice book series*; **2016**; pp 196–219. <https://doi.org/10.4018/978-1-5225-0115-2.ch008>.

<sup>208</sup> Sarkar, A.; Concilio, S.; Sessa, L.; Marrafino, F.; Piotta, S. Advancements and novel approaches in modified AutoDock Vina algorithms for enhanced molecular docking. *Results in Chemistry* **2024**, 7, 101319. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101319>.

## 2. **AutoDock :**

Logiciel open-source pionnier qui utilise des algorithmes Monte Carlo simulé ou génétiques. Moins rapide que Vina, il reste une référence académique pour les protocoles personnalisés.<sup>209</sup>

## 3. **GOLD :**

Logiciel commercial basé sur un algorithme génétique, performant pour prédire les modes de liaison avec une grande précision (RMSD < 2 Å dans 85 % des cas).<sup>210</sup>

## 4. **SwissDock :**

Plateforme web gratuite qui permet des simulations de docking en ligne, avec préparation automatique des structures.<sup>211</sup>

### III.5. Visualisation des résultats :

La visualisation des résultats du docking est cruciale pour interpréter les interactions ligand-protéine.<sup>212</sup> Deux logiciels sont principalement utilisés à cette fin :

1. **Discovery Studio Visualizer** : un outil puissant permettant de visualiser et d'analyser les interactions moléculaires telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les ponts salins. Il offre également la possibilité d'analyser les poses via des cartes d'interaction en 2D/3D et de mesurer des distances critiques.<sup>213</sup> Ce logiciel a été utilisé dans le cadre de notre étude pour examiner les interactions entre les dérivés de la coumarine et la protéase Mpro du SARS-CoV-2. (Voir la **Figure 46** illustrant l'interface du logiciel **Discovery Studio Visualizer**)
2. **PyMOL** : un logiciel open-source largement utilisé pour la visualisation de structures moléculaires de haute qualité. Il permet la création d'images et d'animations pour les publications scientifiques, ainsi qu'une visualisation avancée des surfaces moléculaires et des complémentarités stériques.<sup>214</sup>

<sup>209</sup> Chen, T.; Chen, R.; You, A.; Kouznetsova, V. L.; Tsigelny, I. F. Search of inhibitors of aldose reductase for treatment of diabetic cataracts using machine learning. *Advances in Ophthalmology Practice and Research* **2023**, *3* (4), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.aopr.2023.09.002>.

<sup>210</sup> Zhou, J.; Yang, Z.; He, Y.; Ji, J.; Lin, Q.; Li, J. A novel molecular docking program based on a multi-swarm competitive algorithm. *Swarm and Evolutionary Computation* **2023**, *78*, 101292. <https://doi.org/10.1016/j.swevo.2023.101292>.

<sup>211</sup> Bugnon, M.; Röhrig, U. F.; Goullieux, M.; Perez, M. a S.; Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research* **2024**, *52* (W1), W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac300>.

<sup>212</sup> MBiotek, U. B. S. Si.; Muscifa, Z. S.; Destiarani, W.; Rohmatullah, F. G.; Yusuf, M. Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)* **2023**, *2* (1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>.

<sup>213</sup> Ayodele, P. F.; Bamigbade, A.; Bamigbade, O. O.; Adeniyi, I. A.; Tachin, E. S.; Seweje, A. J.; Farohunbi, S. T. Illustrated procedure to perform molecular docking using PYRX and BioVia Discovery Studio Visualizer: a case study of 10KT with atropine. *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science* **2023**, *6* (1). <https://doi.org/10.36877/pdbs.a0000424>.

<sup>214</sup> Kaftalli, J.; Bernini, A.; Bonetti, G.; Cristoni, S.; Marceddu, G.; Bertelli, M. MAGI-Dock: a PyMOL companion to Autodock Vina. *PubMed* **2023**, *27* (6 Suppl), 148–151. <https://doi.org/10.26355/eurev.202312.34699>.

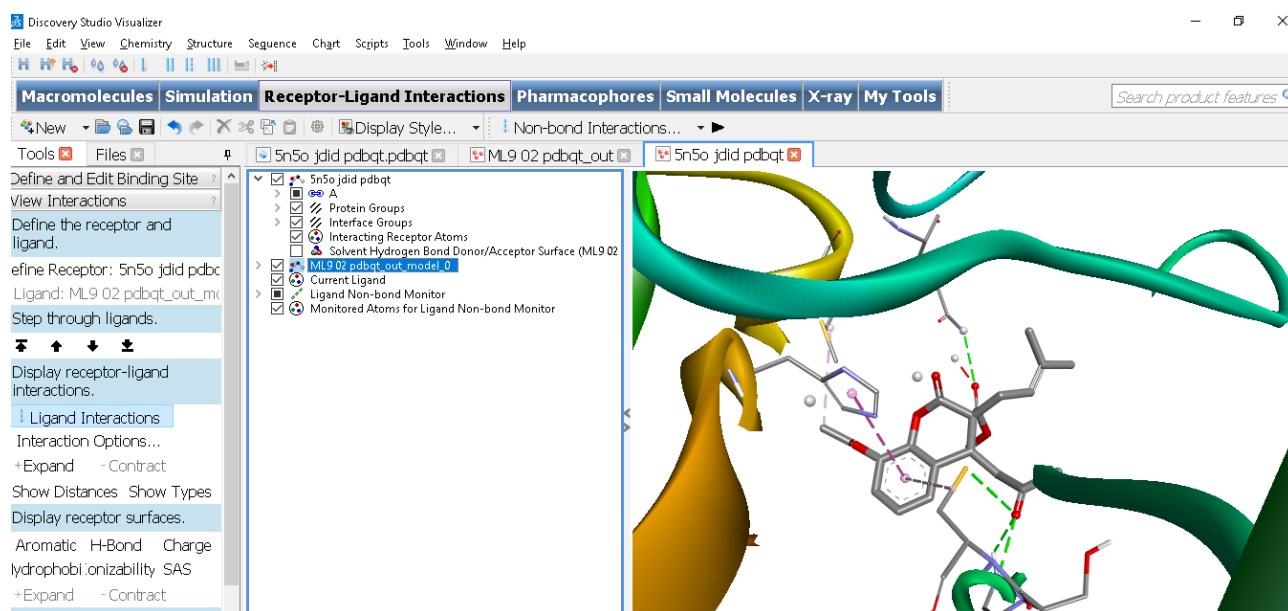


Figure 46 illustrant l'interface du logiciel Discovery Studio Visualizer

### III.6. Préparation des systèmes protéine-ligand pour le docking :

Une préparation minutieuse des systèmes protéine-ligand est essentielle pour obtenir des résultats de docking fiables.<sup>215</sup> Cette étape cruciale comprend deux volets :

#### III.6.1. La préparation de la protéine :

Elle consiste à nettoyer la structure cristallographique en supprimant les molécules d'eau non essentielles, à ajouter les atomes d'hydrogène manquants nécessaires pour les interactions, à corriger les états de protonation des résidus d'acides aminés selon le pH physiologique, et à effectuer une minimisation énergétique de la structure afin d'optimiser sa conformation avant le docking. Cette étape débute par le téléchargement de la structure tridimensionnelle de la protéine cible depuis la base de données PDB RCSB protein data bank, qui fournit des fichiers au format .pdb contenant les coordonnées atomiques issues de la cristallographie ou de la RMN. (Voir la **Figure 47**) Des outils populaires pour cette tâche incluent AutoDockTools (ADT), Chimera, et Discovery Studio.

<sup>215</sup> Prado-Romero, D. L.; Gómez-García, A.; Cedillo-González, R.; Villegas-Quintero, H.; Avellaneda-Tamayo, J. F.; López-López, E.; Saldívar-González, F. I.; Chávez-Hernández, A. L.; Medina-Franco, J. L. Consensus docking aid to model the activity of an inhibitor of DNA methyltransferase 1 inspired by de novo design. *Frontiers in Drug Discovery* **2023**, *3*. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1261094>.

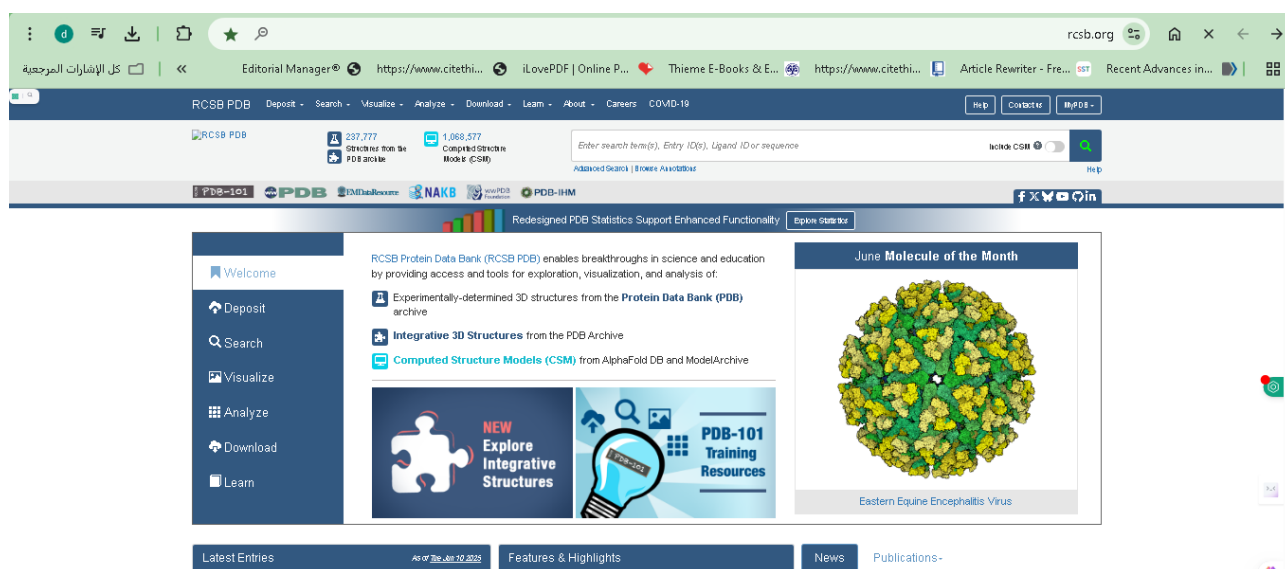


Figure 47 illustre l'interface du site Web PDB RCSB protein data bank

### III.6.2. La préparation du ligand :

Elle implique la génération de structures tridimensionnelles précises (conformères), l'attribution correcte des charges atomiques selon le modèle de force utilisé, ainsi que la minimisation de l'énergie du ligand pour garantir une conformation stable et réaliste lors de l'interaction avec la cible. Les ligands peuvent être obtenus à partir de la base de données *PubChem*, où ils sont disponibles aux formats SDF ou SMILES pour une intégration directe dans les logiciels de modélisation moléculaire. (Voir la Figure 48).

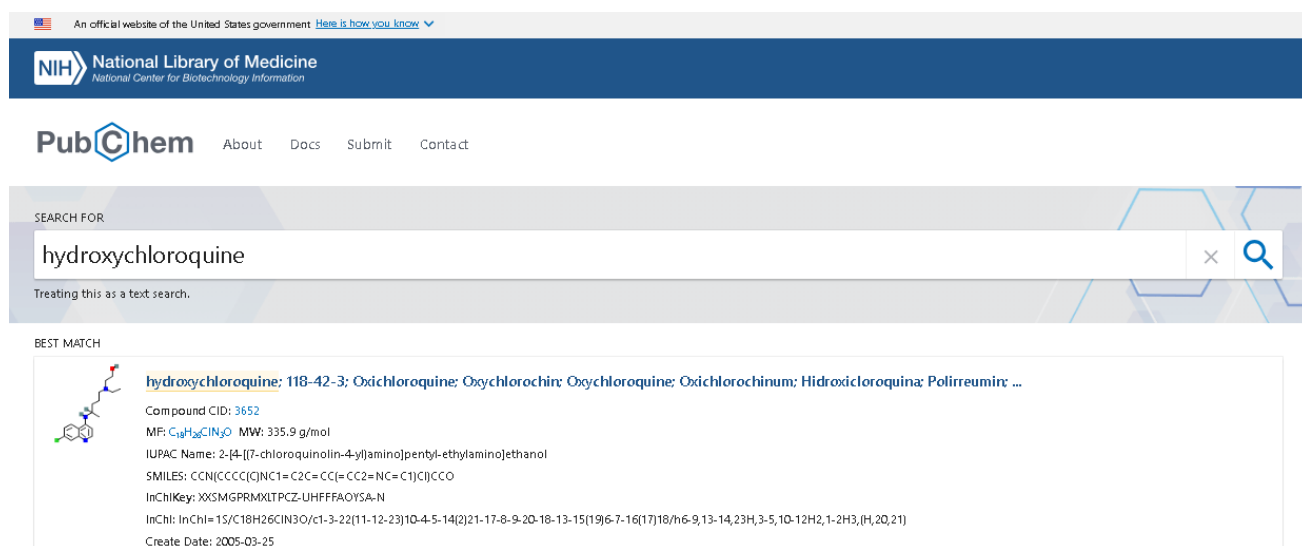
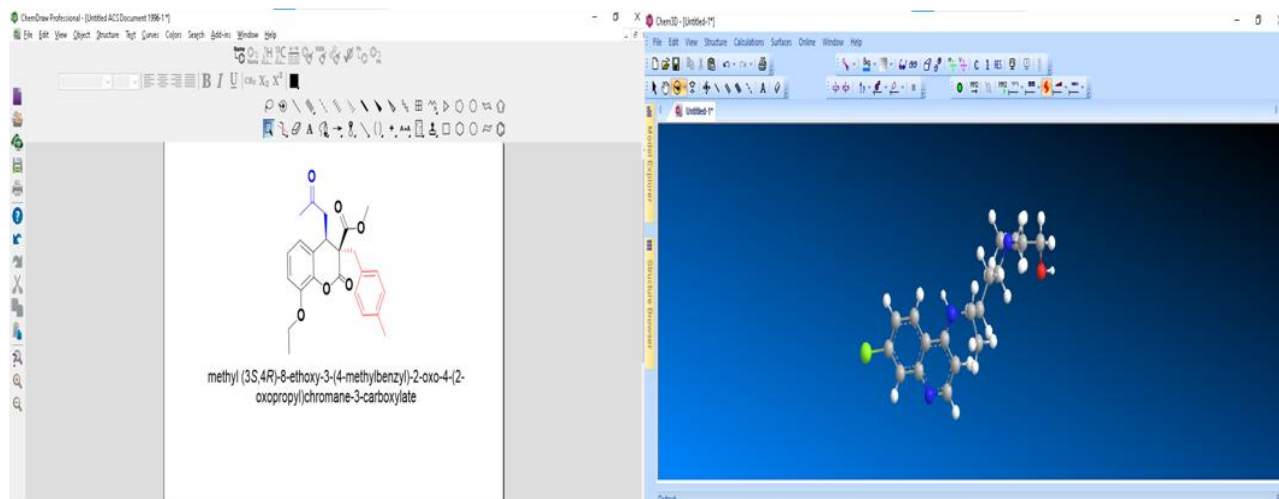


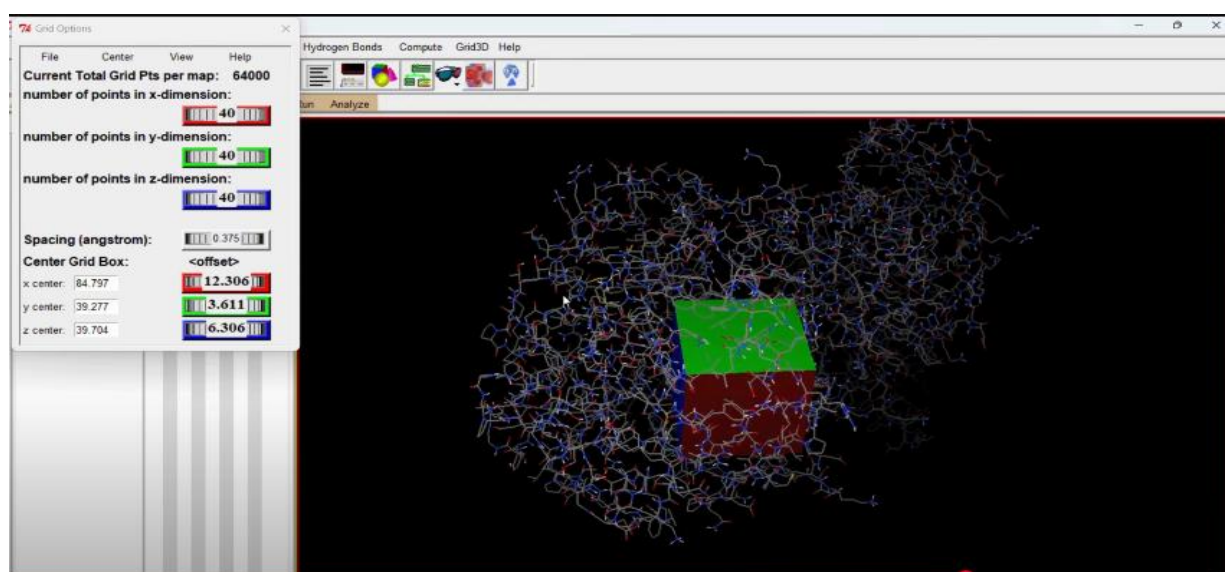
Figure 48 illustre l'interface du site Web PubChem

Alternativement, les structures des ligands peuvent être dessinées manuellement à l'aide du programme **ChemDraw 19.0**, qui permet une modélisation 2D précise avant la conversion en 3D. (**Figure 49**)



**Figure 49** illustre, à gauche, la structure moléculaire en 2D obtenue avec ChemDraw, et à droite, sa représentation tridimensionnelle générée par Chem3D

Des outils comme AutoDockTools, Open Babel, Avogadro, et MarvinSketch sont ensuite utilisés pour convertir, optimiser et préparer les structures dans le bon format pour le docking. Dans le cadre de notre étude, cette préparation a été réalisée à l'aide du logiciel **AutoDockTools** (Voir la **Figure 50**), largement utilisé pour sa compatibilité avec les protocoles de docking automatisés. D'autres programmes comme Open Babel, Avogadro et MarvinSketch sont également couramment employés pour ces étapes.



**Figure 50** illustre l'interface du Logiciel AutoDockTools

### III.7. Analyse des interactions et interprétation des scores :

L'analyse des interactions entre le ligand et la protéine ainsi que l'interprétation des scores de docking constituent des étapes fondamentales pour évaluer la pertinence et la fiabilité des résultats obtenus.<sup>216</sup> Cette analyse repose sur plusieurs volets complémentaires :

- **L'identification des interactions clés** : il s'agit de détecter les types d'interactions non covalentes qui stabilisent le complexe, notamment les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les interactions  $\pi$ - $\pi$  ou encore les ponts salins. Ces interactions sont essentielles pour comprendre la manière dont le ligand s'insère et se fixe au site actif de la protéine.
- **L'évaluation du score de docking** : ce score, généralement exprimé en kcal/mol, reflète l'affinité de liaison estimée entre le ligand et la protéine. Plus il est négatif, plus l'interaction est supposée stable et favorable thermodynamiquement.
- **La validation des résultats** : elle implique une comparaison avec des données expérimentales disponibles, lorsqu'elles existent, ainsi qu'une vérification de la cohérence structurale et énergétique du complexe formé. Dans notre étude, une opération de **re-docking** a été réalisée en réancrant un ligand co-cristallisé dans son site actif. Cette approche nous a permis de confirmer la fiabilité du protocole de docking en comparant la conformation prédictive à celle observée expérimentalement, et en évaluant la valeur de RMSD obtenue.

### III.8. Limites et perspectives du docking moléculaire :

Le docking moléculaire est une méthode utile pour prévoir comment un ligand peut se fixer à une protéine, mais il n'est pas sans défauts.<sup>217</sup> Plusieurs limites réduisent parfois la précision des résultats :

- **Précision limitée des prédictions** : les scores obtenus ne reflètent pas toujours correctement la réalité expérimentale. Il arrive qu'un ligand soit bien noté (score très négatif) mais qu'il ne montre pas d'activité biologique réelle, ou inversement.
- **Rigidité des protéines** : la plupart des logiciels considèrent la protéine comme une structure figée, alors qu'en réalité, elle est souple et peut changer légèrement de forme pour s'adapter au ligand. Ne pas prendre cette flexibilité en compte peut fausser les résultats.
- **Effets de solvation ignorés** : les molécules évoluent dans un environnement liquide, notamment dans l'eau. Pourtant, beaucoup de calculs de docking ne modélisent pas correctement les interactions avec l'eau, ce qui peut réduire la fiabilité des prédictions.

<sup>216</sup> MBiotek, U. B. S. Si.; Muscifa, Z. S.; Destiarani, W.; Rohmatullah, F. G.; Yusuf, M. Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)* **2023**, 2 (1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>.

<sup>217</sup> Saini, M.; Mehra, N.; Kumar, G.; Paul, R.; Kovács, B. Molecular and structure-based drug design: From theory to practice. *Advances in Pharmacology* **2025**. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2025.02.004>.

Cependant, de nouvelles approches sont en train d'améliorer la situation :

- **Puissance de calcul accrue** : les ordinateurs modernes permettent d'utiliser des modèles plus complexes et plus réalistes, en prenant mieux en compte les mouvements des protéines et du ligand.
- **Apport de l'intelligence artificielle** : le machine learning est de plus en plus utilisé pour améliorer la qualité des fonctions de score, en se basant sur de grandes quantités de données expérimentales. Cela permet de mieux prédire quelles molécules ont des chances d'être actives.

Ces évolutions technologiques offrent des perspectives prometteuses pour rendre le docking moléculaire plus précis, plus rapide, et plus utile dans la découverte de nouveaux médicaments.

### III.9. Application aux inhibiteurs de la protéase Mpro du SARS-CoV-2 :

Le docking moléculaire a été largement utilisé pour identifier des inhibiteurs potentiels de la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2.<sup>218,219</sup>

Plusieurs études ont utilisé le docking pour cribler des bibliothèques de composés naturels et synthétiques, ainsi que des médicaments repositionnés, afin de trouver des molécules capables de se lier à Mpro et d'inhiber son activité.<sup>220</sup> Ces études ont permis d'identifier plusieurs candidats prometteurs pour le développement de médicaments contre la COVID-19.<sup>221</sup>

### III.10. Intégration de l'évaluation ADMET dans les études de docking :

L'évaluation des propriétés **ADMET** (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) constitue une étape essentielle dans le processus de découverte de médicaments, car elle permet de prédire le comportement in vivo des composés sélectionnés à partir des études in silico.<sup>222</sup> En intégrant cette évaluation directement dans les études de docking, il devient possible d'identifier non seulement les ligands ayant une bonne affinité pour la cible thérapeutique, mais aussi ceux dont le profil pharmacocinétique et toxicologique est favorable.<sup>223</sup>

<sup>218</sup> Amin, S.; Muhammad, S.; Iqbal, J.; Ullah, S.; Al-Sehemi, A.; Algarni, H.; Alarfaji, S.; Ayub, K. Molecular docking, dynamics, and quantum chemical study of vanillylacetone and beta-hydroxy ketone derivatives against Mpro of SARS-CoV-2. *South African Journal of Chemistry* **2022**, *76*, 79–90. <https://doi.org/10.17159/0379-4350/2022/v76a12>.

<sup>219</sup> Kishore, M. V.; Rao, T. S.; Kumari, G. N. D. In silico investigation of HCV and RNA synthesis inhibitor antibiotic drugs as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (Mpro). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* **2024**, *10* (1). <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00685-3>.

<sup>220</sup> Majumdar, M.; Singh, V.; Misra, T. K.; Roy, D. N. In silico studies on structural inhibition of SARS-CoV-2 main protease Mpro by major secondary metabolites of *Andrographis paniculata* and *Cinchona officinalis*. *Biologia* **2022**, *77* (5), 1373–1389. <https://doi.org/10.1007/s11756-022-01012-y>.

<sup>221</sup> Gevorgyan, S.; Khachatryan, H.; Shavina, A.; Gharaghani, S.; Zakaryan, H. Targeting SARS-CoV-2 main protease: a comprehensive approach using advanced virtual screening, molecular dynamics, and in vitro validation. *Virology Journal* **2024**, *21* (1). <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02607-4>.

<sup>222</sup> Tripathi, A.; Tripathi, D.; Shukla, M.; Sharma, M. Therapeutic potential of polyphenols against aging-induced idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) via Bioinformatics analysis. *Phytomedicine Plus* **2023**, *4* (1), 100500. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100500>.

<sup>223</sup> HariPriyaa, M.; Sakthishabarish, K.; Suthindhiran, K. Inhibition of Bioactive Compounds Against "FimA" of *Porphyromonas gingivalis* and "FadA" of *Fusobacterium nucleatum* Associated with OSCC. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B Biological Sciences* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s40011-024-01649-6>.

Plusieurs outils bio-informatiques sont couramment utilisés à cette fin, notamment **SwissADME** (Voir la **Figure 51**), qui permet de prédire diverses propriétés liées à la biodisponibilité, et **admetSAR**, spécialisé dans la toxicité prédictive.<sup>224</sup> L'intégration systématique de ces plateformes dans les flux de travail du docking moléculaire permet ainsi de filtrer efficacement les composés dont le potentiel en tant que médicament est limité, avant même les phases expérimentales.<sup>225</sup>

Figure 51 illustre l'interface utilisateur du site web SwissADME

### III.11. Le diagramme BOILED-Egg :

Le modèle BOILED-Egg (Voir la **Figure 52**) est un outil graphique généré par le logiciel SwissADME, qui permet de prédire si une molécule peut être bien absorbée par voie intestinale ou atteindre le cerveau (CNS).<sup>226</sup>

Il se base sur deux paramètres : le **WLOGP**, qui mesure la lipophilicité (capacité à traverser les membranes grasses)<sup>227</sup> et le **TPSA**, qui indique la polarité et la capacité à faire des liaisons hydrogène.<sup>228</sup> Sur le graphique, la zone orange (le "jaune d'œuf") prédit le passage vers le cerveau, tandis que la zone blanche (le "blanc") indique une bonne absorption intestinale. Ce modèle est utile

<sup>224</sup> Maryoosh, A. A.; Al-Jeilawi, O. H. R. Synthesis, identification, antioxidant, molecular docking, and in silico ADME study for some new derivatives containing thiourea moiety. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2024**, *50* (1), 170–180. <https://doi.org/10.1134/s1068162024010084>.

<sup>225</sup> Ahmad, F.; Gupta, A.; Marzook, H.; Woodgett, J. R.; Saleh, M. A.; Qaisar, R. Natural compound screening predicts novel GSK-3 isoform-specific inhibitors. *Biochimie* **2024**, *225*, 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.05.002>.

<sup>226</sup> Daina, A.; Zoete, V. Cover picture: A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules (ChemMedChem 11/2016). *ChemMedChem* **2016**, *11* (11), 1109. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600254>.

<sup>227</sup> Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* **2017**, *7* (1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>.

<sup>228</sup> Güssregen, S.; Matter, H.; Hessler, G.; Lionta, E.; Heil, J.; Kast, S. M. Thermodynamic Characterization of Hydration Sites from Integral Equation-Derived Free Energy Densities: Application to Protein Binding Sites and Ligand Series. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2017**, *57* (7), 1652–1666. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00765>.

pour la conception de médicaments : les molécules ciblant le cerveau doivent être dans le jaune, les autres en dehors.<sup>229</sup> Les chimistes peuvent ajuster le TPSA ou la lipophilicité pour déplacer une molécule entre les zones.<sup>230</sup> Il aide aussi à détecter des composés neurotoxiques potentiels.<sup>231</sup>

Ce modèle est fiable dans plus de 80 % des cas, mais il ne tient pas compte du transport actif ni des molécules fortement métabolisées ou liées aux protéines.<sup>232</sup>

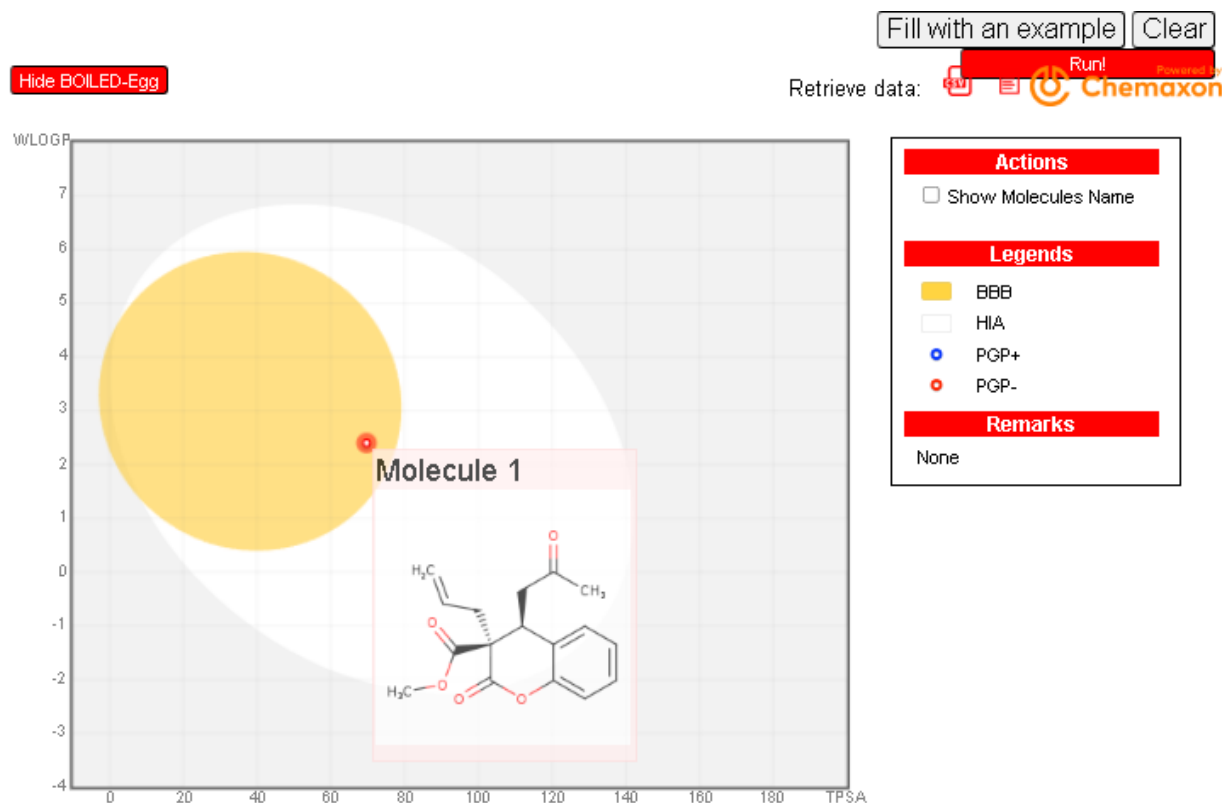


Figure 52 Représentation combinée du modèle « Boiled Egg » (générée à l'aide de SwissADME).

<sup>229</sup> Pirzada, A. S.; Khan, H.; Alam, W.; Darwish, H. W.; Elhenawy, A. A.; Kuznetsov, A.; Daglia, M. Physicochemical properties, pharmacokinetic studies, DFT approach, and antioxidant activity of nitro and chloro indolinone derivatives. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1360719>.

<sup>230</sup> Aati, H. Y.; Attia, H. A.; Alanazi, A. S.; Tamran, L. K. A.; Wanner, J. K. Phytochemical Characterization Utilizing HS-SPME/GC-MS: Exploration of the Antioxidant and Enzyme Inhibition Properties of Essential Oil from Saudi Artemisia absinthium L. *Pharmaceuticals* **2024**, *17* (11), 1460. <https://doi.org/10.3390/ph17111460>.

<sup>231</sup> Mukherjee, A. G.; Gopalakrishnan, A. V. Rosolic acid as a novel activator of the Nrf2/ARE pathway in arsenic-induced male reproductive toxicity: An in silico study. *Biochemistry and Biophysics Reports* **2024**, *39*, 101801. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101801>.

<sup>232</sup> Zhu, M.; Chang, C.; Gu, L.; Su, Y.; Yang, Y.; Li, J. Differences in the gelation, digestibility and release of antioxidant peptides of egg white/yolk in boiled eggs. *Food Bioscience* **2024**, *57*, 103564. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.103564>.

### III.12. Conclusion de la troisième partie :

L'ensemble des éléments développés dans cette troisième partie met en évidence l'importance croissante du docking moléculaire dans le processus moderne de découverte de médicaments. En s'appuyant sur des principes robustes de complémentarité structurelle et énergétique, cette méthode permet de prédire efficacement l'interaction entre un ligand et sa cible, tout en réduisant significativement les coûts et délais des approches expérimentales classiques.

Grâce à des logiciels performants comme AutoDock Vina et des outils de visualisation tels que Discovery Studio ou PyMOL, les chercheurs peuvent explorer avec précision les modes de liaison, analyser les interactions critiques, et affiner la sélection des composés candidats. La rigueur dans la préparation des structures, la validation des résultats par re-docking, ainsi que l'intégration de critères pharmacocinétiques et toxicologiques via les outils ADMET confèrent au processus une fiabilité renforcée.

Dans ce contexte, le modèle BOILED-Egg, intégré à SwissADME, constitue un outil complémentaire de choix. Il permet une visualisation rapide de la capacité d'un composé à franchir la barrière hémato-encéphalique ou à être absorbé par voie intestinale, à partir de paramètres simples comme le WLOGP et le TPSA. Cette représentation facilite la priorisation des molécules en fonction de leur destination thérapeutique et contribue à l'anticipation d'éventuels effets indésirables, notamment neurotoxiques.

Malgré certaines limites telles que la rigidité des structures ou l'absence de prise en compte complète de l'environnement hydraté les perspectives offertes par l'intelligence artificielle et l'augmentation des capacités de calcul laissent entrevoir un raffinement continu des prédictions. L'application concrète du docking à la recherche d'inhibiteurs de la protéase Mpro du SARS-CoV-2 illustre clairement son potentiel en tant qu'outil stratégique dans la lutte contre des pathologies émergentes.

Ainsi, le docking moléculaire, enrichi par des méthodologies complémentaires comme l'évaluation ADMET, s'impose comme un pilier incontournable de la conception rationnelle de nouveaux agents thérapeutiques.

**Conclusion du Chapitre I :**

Ce premier chapitre a permis d'établir un cadre théorique solide autour des dérivés de la coumarine, en abordant successivement leurs activités biologiques, leur réactivité chimique, ainsi que les outils *in silico* mobilisés pour prédire leur potentiel thérapeutique.

Dans une première partie, l'examen approfondi des propriétés pharmacologiques des coumarines allant de l'activité anticoagulante à l'effet neuroprotecteur – a souligné leur polyvalence thérapeutique et leur intérêt croissant comme plateformes bioactives. Les comparaisons avec l'hydroxychloroquine ont, par ailleurs, mis en lumière l'avantage de certains dérivés coumariniques dans l'inhibition de la protéase Mpro du **SARS-CoV-2**.

La deuxième partie a détaillé la diversité des structures accessibles à travers des voies de synthèse classiques et innovantes, révélant une réactivité chimique riche et une modularité structurale favorable à l'optimisation des propriétés biologiques.

Enfin, la troisième partie a mis en exergue le rôle central du **docking moléculaire** dans la sélection rationnelle des ligands. En combinant la prédiction des affinités de liaison avec l'évaluation des propriétés ADMET – notamment à travers l'outil SwissADME et le modèle BOILED-Egg ce volet a renforcé la valeur prédictive des approches théoriques.

Ainsi, l'intégration des données expérimentales et computationnelles présentées dans ce chapitre constitue une base essentielle pour orienter les travaux expérimentaux décrits dans les chapitres suivants, en particulier ceux relatifs à la synthèse ciblée de dérivés coumariniques et à leur profilage pharmacologique contre des cibles virales prioritaires.

**CHAPITRE II : Résultats et discussion -  
Synthèse, réactivité et étude par docking  
moléculaire des dérivés de la coumarine**

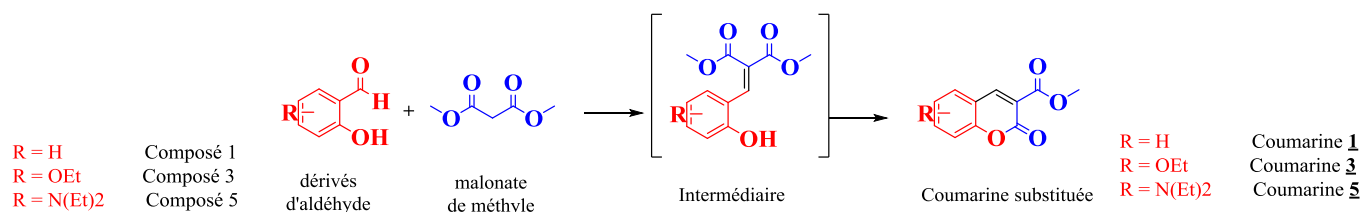
## I. Première partie : Synthèse des dérivés de la coumarine

### I.1. Introduction

Les coumarines constituent une famille majeure de composés hétérocycliques oxygénés naturellement présents dans de nombreuses espèces végétales, bactériennes et fongiques. Grâce à leur structure de base de type benzopyrone, ces composés présentent une grande diversité de propriétés pharmacologiques, incluant des activités anticoagulantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, et antivirales. La présence d'un cycle aromatique fusionné à une lactone  $\alpha$ -pyrone confère aux coumarines une grande réactivité chimique, notamment au niveau des positions 3 et 4, les rendant idéales pour des modifications structurales ciblées. Dans le cadre de cette étude, trois dérivés de coumarine (**1**, **3** et **5**) ont été choisis comme structures de base pour la synthèse d'une série de composés alkylés, dans le but d'explorer leur potentiel inhibiteur contre la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro). L'objectif est de mettre au point une stratégie synthétique reproductible, simple et efficace permettant l'obtention de ces dérivés à haut rendement et pureté, en préparation à leur fonctionnalisation et évaluation biologique.

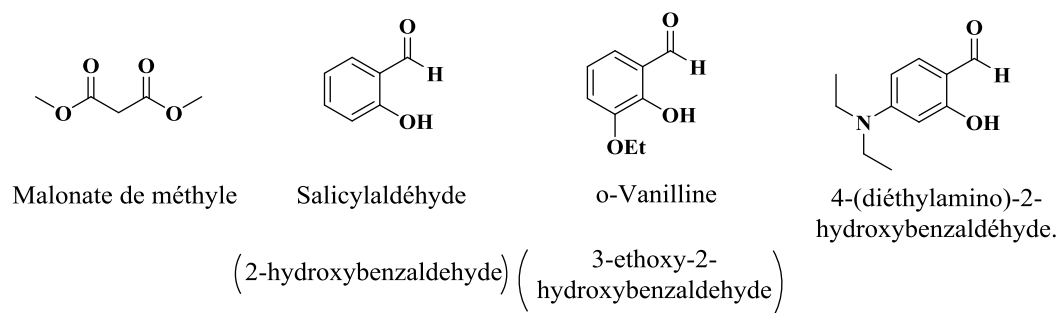
### I.2. Stratégie de synthèse

La stratégie retenue repose sur une réaction de condensation de type Knoevenagel, un classique de la chimie organique permettant l'introduction d'un noyau  $\alpha,\beta$ -insaturé conjugué. Cette réaction implique l'activation d'un composé nucléophile, ici le malonate de méthyle, par une base douce (pipéridine), suivie de son addition sur un aldéhyde aromatique hydroxylé. L'intérêt de cette méthode réside dans sa sélectivité, sa compatibilité avec des conditions douces (température ambiante, solvant éthanolique), et son efficacité dans la formation du noyau coumarinique via une cyclisation intramoléculaire facilitée par la position ortho du groupe hydroxyle. Trois précurseurs ont été sélectionnés : le salicylaldéhyde (composé 1), l'o-vanilline (composé 3), et le 4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzaldéhyde (composé 5), chacun possédant des caractéristiques électroniques différentes, ce qui permettra de comparer leurs effets sur la réactivité et la structure des produits obtenus. Cette stratégie est représentée schématiquement dans la **Figure 1**



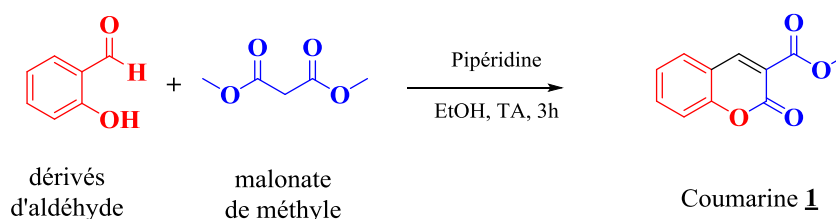
II- Figure 1 Stratégie de synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel

Les réactifs que nous avons utilisés sont les suivants :



### I.3. Synthèse de la coumarine 1 : coumarine non substituée

La synthèse de la coumarine 1 (methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate), comme illustré dans la **Figure 2**, repose sur la condensation du malonate de méthyle avec le salicylaldehyde. Cette réaction de type Knoevenagel est réalisée à température ambiante sous agitation magnétique dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures, et l'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM). À la fin de la réaction, le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu solide est purifié par recristallisation à partir d'un mélange acétate d'éthyle /hexane (1:1).

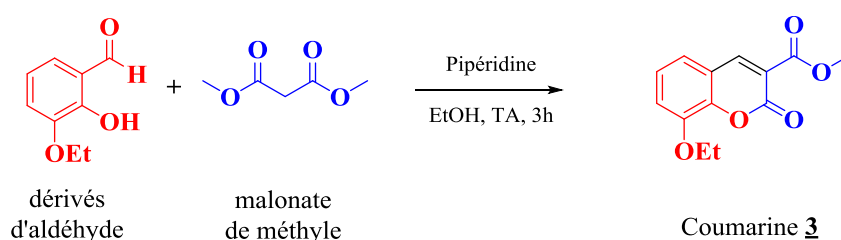


II- Figure 2 Synthèse du dérivé 1 (methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate)

Le composé obtenu se présente sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement exceptionnel de **97 %**. Le point de fusion mesuré (110–111 °C) témoigne de la pureté du produit, confirmée par des analyses RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Ce composé constitue une structure de référence (sans substituants supplémentaires), idéale pour l'étude des relations structure-activité ultérieures.

#### I.4. Synthèse de la coumarine **3** : coumarine 8-méthoxy-substituée

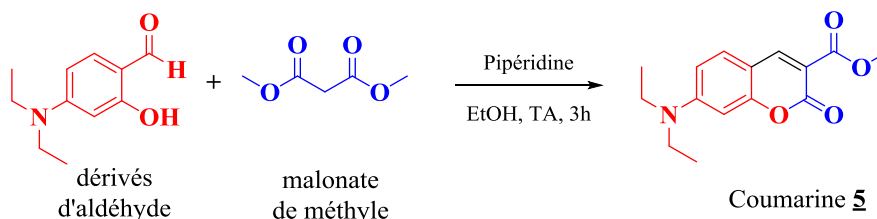
Le la coumarine **3** est obtenu par condensation du malonate de méthyle avec l'o-vanilline, un aldéhyde contenant un groupe méthoxy en position 8. Ce substituant est connu pour améliorer la solubilité et induire des effets électroniques modérément donneurs. La réaction suit le même protocole que pour le dérivé 1, comme illustré dans la **Figure 3**. Le produit formé est un solide vert jaunâtre, également isolé avec un rendement élevé de **95 %**. Le point de fusion mesuré (143–144 °C), ce qui suggère une structure cristalline stable. Les spectres RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) montrent la présence des signaux attendus, y compris ceux du groupe méthoxy, attestant de la réussite de la modification chimique.



II- Figure 3 Synthèse du dérivé **3** (methyl 8-ethoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate)

#### I.5. Synthèse de la coumarine **5** : coumarine 7-diéthylamino-substituée

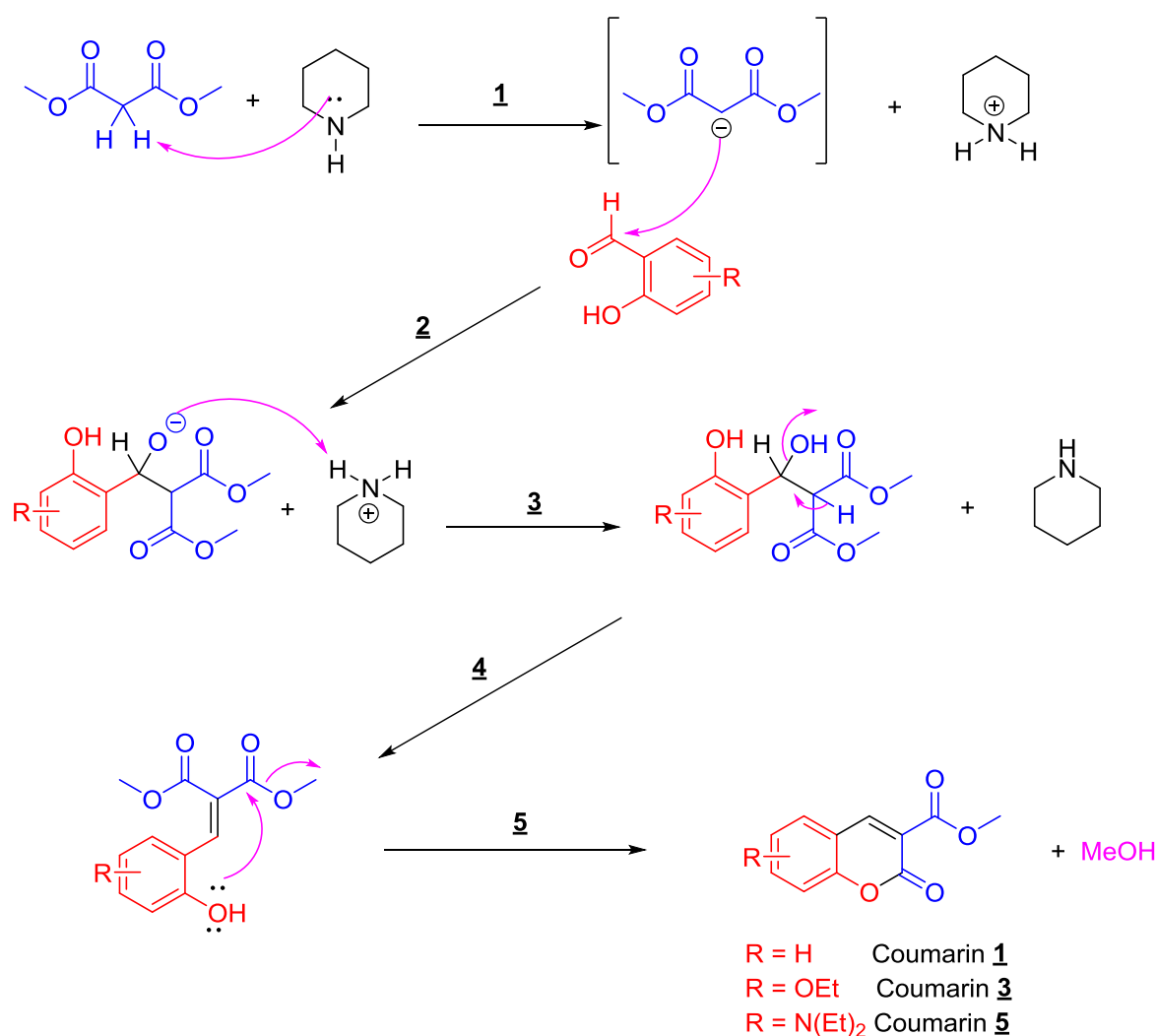
La synthèse de la coumarine **5** implique l'utilisation du 4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzaldéhyde, qui porte un groupement diéthylamine fortement donneur d'électrons en position 7. Cette caractéristique influence la densité électronique de l'aromatique et peut avoir un impact sur la réactivité ainsi que la lipophilie du produit final. Ce caractère lipophile peut favoriser les interactions hydrophobes au sein du site actif de la protéine cible, renforçant ainsi l'affinité de liaison lors des études de docking moléculaire. Bien que le protocole de synthèse soit identique aux précédents, (voir la **Figure 4**) la nature plus encombrée du substrat entraîne un rendement légèrement inférieur (**88 %**) et une consistance huileuse brunâtre du produit. Les analyses RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) confirment la structure attendue. Ce dérivé est particulièrement intéressant en raison de son profil électronique unique.



II- Figure 4 Synthèse du dérivé **5** (methyl 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate)

**I.6. Mécanisme réactionnel :**

Le mécanisme de la réaction de Knoevenagel cyclisante se déroule en plusieurs étapes. La base (pipéridine) déprotone d'abord le méthylène activé du malonate de méthyle, générant un énolate stabilisé par résonance. Celui-ci attaque le carbone carbonyle de l'aldéhyde aromatique (électrophile), formant un intermédiaire  $\beta$ -hydroxyester. Ce dernier subit ensuite une élimination d'eau pour générer une double liaison  $\alpha,\beta$ -insaturée, suivie d'une cyclisation intramoléculaire dirigée par le groupe hydroxyle en position ortho, conduisant à la formation du noyau coumarinique. Ce mécanisme met en évidence l'importance de la structure de l'aldéhyde, en particulier la position ortho du groupement OH, qui est cruciale pour le succès de la cyclisation, comme illustré dans la **Figure 5**

**II- Figure 5 Représentation schématique de la synthèse des dérivés de la coumarine 1, 3 et 5**

### I.7. Résultats de la première partie

Les trois dérivés synthétisés présentent des profils physicochimiques et analytiques très satisfaisants. Le dérivé **1**, structure de base, a été obtenu avec un rendement de **97 %**, tandis que le dérivé **3** à substituant méthoxy présente un rendement tout aussi élevé de **95 %**. Le dérivé **5**, contenant un groupement diéthylamine, montre un rendement légèrement réduit (**88 %**), ce qui peut s'expliquer par des effets stériques ou électroniques plus marqués. Tous les produits ont été caractérisés avec succès par RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ), confirmant l'intégrité de la structure. Aucun sous-produit n'a été détecté à l'état brut selon les analyses CCM. Ces résultats confirment la robustesse et l'efficacité de la méthode choisie. Le **Tableau 1** résume les rendements des trois coumarines de départ (**1**, **3** et **5**) obtenues par condensation de Knoevenagel entre le malonate de méthyle et des aldéhydes aromatiques substitués. Et Aspect physique et Point de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ )

II- Tableau 1 Rendement, aspect physique et point de fusion des coumarines 1, 3 et 5 synthétisées

Dérivé de coumarine	Réactifs (Malonate de méthyle + Aldéhyde)	Rendement (%)	Aspect physique	Point de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ )
<b>1</b>	Salicylaldéhyde	<b>97</b>	Solide jaunâtre	110–111
<b>3</b>	o-Vanilline	<b>95</b>	solide vert jaunâtre	143–144
<b>5</b>	4-(Diéthylamino)-2-hydroxybenzaldéhyde	<b>88</b>	Huile brune	-

### **I.8. Conclusion de la première partie**

La stratégie de condensation de Knoevenagel appliquée ici s'est révélée être une méthode fiable, simple et efficace pour l'obtention de noyaux coumariniques fonctionnalisés. Les conditions douces de réaction, l'excellent rendement et la pureté élevée des composés obtenus font de cette méthode un point de départ idéal pour les modifications structurales ultérieures. Les trois dérivés **1**, **3** et **5**, distincts par leurs propriétés électroniques et stériques, serviront de plateformes pour l'introduction de chaînes alkylées dans la suite de l'étude. Cette première étape constitue donc un socle méthodologique solide pour explorer la réactivité et les propriétés biologiques des coumarines dérivées.

## Deuxième partie : Étude de la réactivité des dérivés de la coumarine

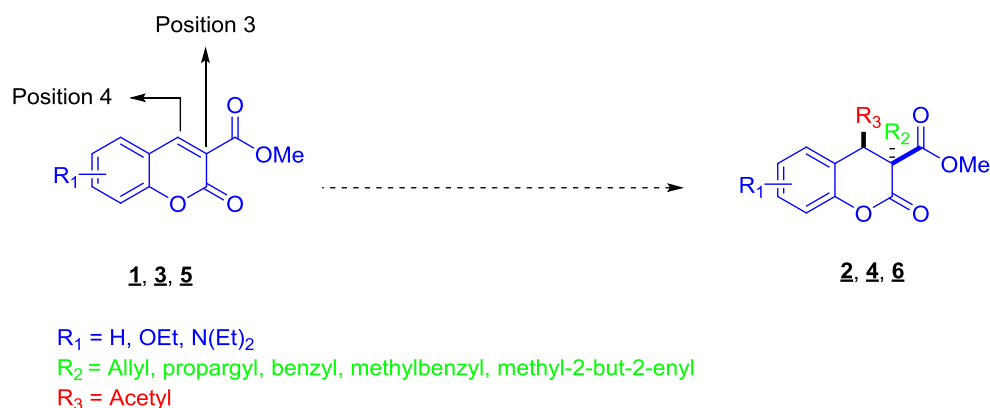
### II.1. Introduction :

Après avoir établi une base structurale solide à travers la synthèse des noyaux coumariniques **1**, **3** et **5**, l'étape suivante de ce travail a porté sur leur fonctionnalisation sélective par des réactions d'alkylation classiques et en cascade. Ces modifications ont eu pour objectif l'introduction de chaînes latérales hydrophobes ou polaires aux positions 3 et 4 du cycle pyrone, dans le but d'augmenter la diversité chimique et d'optimiser les propriétés biologiques des dérivés obtenus. Parmi ces transformations, les réactions en cascade, combinant une addition suivie d'une alkylation, se sont révélées particulièrement efficaces. Elles permettent la formation d'adduits intermédiaires à partir des noyaux coumariniques, ensuite alkylés par divers électrophiles, aboutissant à des produits finaux présentant une bioactivité accrue. Ces stratégies de fonctionnalisation visent à moduler la lipophilie, la réactivité chimique et l'affinité de liaison avec la cible enzymatique virale, en particulier la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2.

## II.2. Stratégie de synthèse :

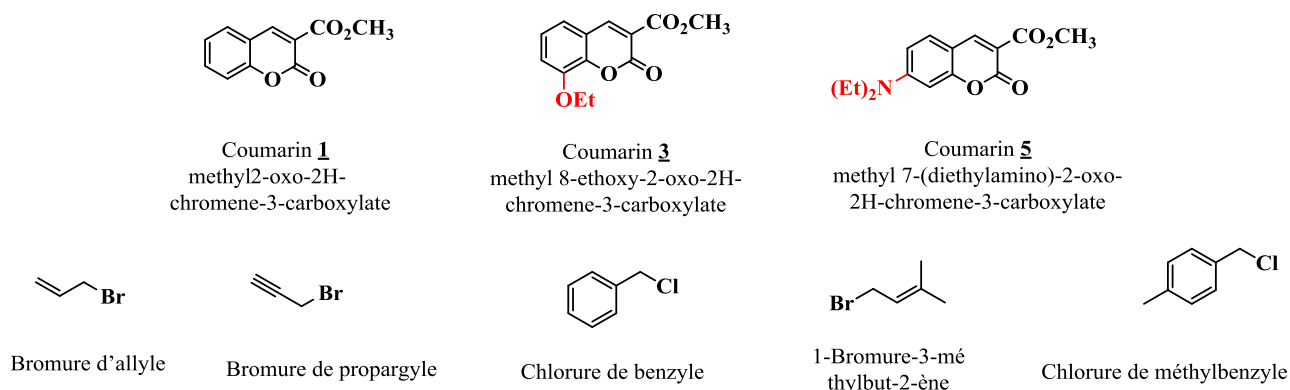
La stratégie de synthèse repose sur une addition en cascade *one-pot*, suivie d'une alkylation. Cette approche permet la fonctionnalisation sélective des noyaux coumariniques **1**, **3** et **5** en positions 3 et 4 du cycle  $\alpha$ -pyrone, réactives grâce au système conjugué. En milieu basique ( $K_2CO_3$  anhydre) et en acétone anhydre, l'énolate formé attaque le système conjugué de la coumarine, générant un intermédiaire anionique, ensuite alkylé par des dérivés bromés ou chlorés R-Br ou R-Cl. Cette méthode a permis d'obtenir **12** nouveaux dérivés alkylés aux propriétés antivirales potentielles contre la Mpro du SARS-CoV-2.

Les coumarines **1**, **3** et **5** sont dissoutes dans l'acétone anhydre, sous atmosphère inerte si nécessaire.  $K_2CO_3$  est ajouté, puis les dérivés R-Br ou R-Cl sont introduits goutte à goutte. Le mélange est porté au reflux à 56 °C pendant 7 heures. Après refroidissement, la réaction est arrêtée à l'eau, puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice avec un gradient pentane/éther. La pureté est vérifiée par CCM et visualisation UV à 254 nm.



II- Figure 6 Stratégie de synthèse adoptée pour la préparation des coumarines asymétriques

Les réactifs que nous avons utilisés sont les suivants :



### II.3. Réactions d'alkylation :

La diversité structurale a été obtenue par l'utilisation de différents agents alkylants (bromure d'allyle, bromure de propargyle, chlorure de benzyle, etc.), chaque réactif ayant été appliqué aux trois dérivés de la coumarine de départ (**1**, **3** et **5**). L'alkylation s'est révélée très efficace pour la plupart des combinaisons, avec des rendements dépassant fréquemment les **90 %**. Les produits obtenus ont été classés en trois séries :

- Série 2a–2d à partir du dérivé de la coumarine **1** (salicyaldéhyde)
- Série 4a–4e à partir du dérivé de la coumarine **3** (o-vanilline)
- Série 6a–6c à partir du dérivé de la coumarine **5** (diéthylamino)

Les rendements varient de **80 %** à **98 %**, avec une nette supériorité pour les dérivés issus de l'allylation et de la propargylation. Les groupements plus encombrés, comme le méthylbenzyle, présentent des rendements légèrement inférieurs, probablement en raison d'un encombrement stérique au niveau du site d'attaque.

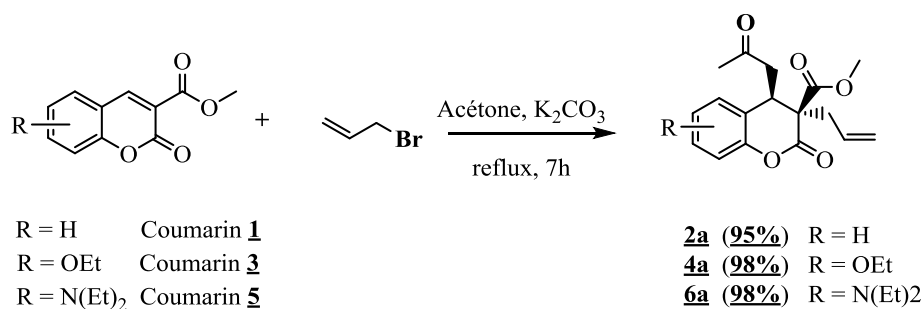
#### II.3.1. Réaction avec le bromure d'allyle :

La réaction avec le bromure d'allyle ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ ) a permis de fonctionnaliser les dérivés de coumarine **1**, **3** et **5** par une réaction en cascade "one-pot", combinant une addition 1,4-Michael et une alkylation subséquente. En présence de carbonate de potassium anhydre ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) dans l'acétone, l'énolate d'acétone attaque le carbone  $\beta$  électrophile (généralement C-4) du système  $\alpha,\beta$ -insaturé de la coumarine, formant un intermédiaire anionique. Cet intermédiaire réagit avec le bromure d'allyle, introduisant un groupe allyle ( $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) préférentiellement en position C-3, aboutissant à l'adduit trans. La petite taille du groupe allyle et l'absence d'encombrement stérique notable facilitent une alkylation efficace, conduisant à des rendements élevés pour les trois dérivés de coumarine :

- Coumarine **1** (non substituée, méthyl 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate) : a donné le composé (3S,4R)-3-allyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**2a**), un solide blanc obtenu avec un excellent rendement de **95%**, point de fusion de 152–153 °C. Sa structure a été confirmée par spectroscopie RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) et spectrométrie de masse haute résolution (HRMS, m/z).
- Coumarine **3** (substituée 8-méthoxy, méthyl 8-méthoxy-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate) : a produit le dérivé méthyl (3S,4R)-3-allyl-8-éthoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**4a**), un solide jaune, avec un rendement exceptionnel de **98%**, point de fusion de 170–172 °C, analysé par spectroscopie RMN et HRMS m/z.

- Coumarine **5** (substituée 7-diéthylamino, méthyl 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate) : a conduit au composé methyl (3S,4R)-3-allyl-7-(diéthylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**6a**), une huile brune isolée avec un rendement de **98%**, caractérisée par spectroscopie RMN et HRMS m/z.

La **Figure 7** illustre schématiquement l'alkylation des dérivés de coumarine par le bromure d'allyle, détaillant les conditions expérimentales et les produits obtenus.



## II- Figure 7 Alkylation des coumarines par le bromure d'allyle : conditions et produits

La réactivité du bromure d'allyle, attribuable à sa petite taille et à son excellent groupe partant (bromure), en fait l'agent alkylant le plus performant pour toutes les coumarines, comme le montrent les rendements constamment élevés (**95–98 %**). Les coumarines modifiées par un groupe allyle sont précieuses pour leur potentiel antiviral contre la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2, grâce aux propriétés hydrophobes et  $\pi$ -conjuguées de ce groupe.

### II.3.2. Réaction avec le bromure de propargyle :

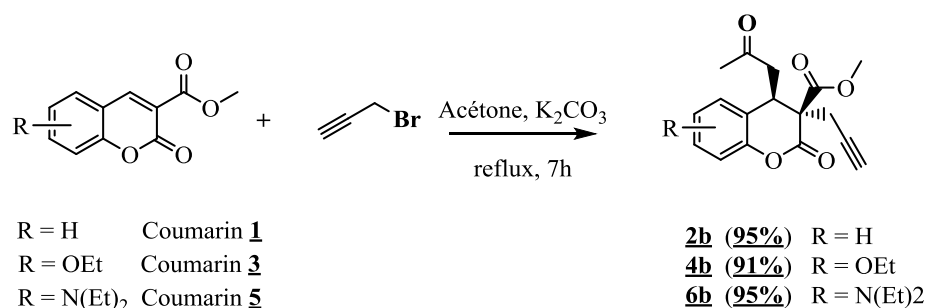
La réaction avec le bromure de propargyle ( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$ ) suit un mécanisme en cascade analogue, où l'énolate d'acétone effectue une addition 1,4-Michael sur le système conjugué de la coumarine, suivie d'une alkylation par le bromure de propargyle pour introduire un groupe propargyle ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) en position C-3. Menée dans l'acétone anhydre avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme base, cette réaction bénéficie de la géométrie linéaire du groupe propargyle, qui réduit l'encombrement stérique et favorise une substitution nucléophile efficace. Les composés obtenus se caractérisent comme suit:

- Coumarine **1**: a fourni le composé Methyl (3S,4R)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate (**2b**), un solide blanc obtenu avec un rendement de **95 %**, point de fusion de 159–162 °C, analysé par spectroscopie RMN, HRMS m/z, puis confirmée de

façon définitive par diffraction des rayons X (**DRX**) (**voir annexe**), qui a validé la stéréochimie du composé.

- Coumarine **3** : a donné le composé Methyl (3S,4R)-8-ethoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate (**4b**), un solide jaune, avec un rendement de **91 %**, point de fusion de 185–185,5 °C, caractérisé par spectroscopie RMN.
- Coumarine **5** : a produit le dérivé methyl (3S,4R)-7-(diethylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate (**6b**), une huile brune obtenue avec un rendement de **95 %**, étudié par spectroscopie RMN et HRMS m/z.

Les étapes de l'alkylation des dérivés de coumarine par le bromure de propargyle sont schématiquement représentées dans **la Figure 8**, mettant en lumière les réactifs et le mécanisme réactionnel.



## II- Figure 8 Alkylation des coumarines par le bromure de propargyle : conditions et produits

Le groupe propargyle, avec sa triple liaison, confère aux dérivés une réactivité chimique unique et la capacité de former des interactions non covalentes spécifiques dans les poches actives des protéines cibles. Dans le cadre de docking moléculaire contre le SARS-CoV-2, cette triple liaison peut établir des interactions  $\pi$ - $\pi$  et des liaisons hydrophobes avec des résidus aromatiques ou polaires du site actif de la protéase principale (Mpro), augmentant la probabilité d'un ancrage stable et, par conséquent, l'affinité de liaison. Les rendements élevés (**91–95 %**) montrent que le bromure de propargyle est presque aussi efficace que le bromure d'allyle, avec des contraintes stériques ou électroniques minimales.

### II.3.3. Réaction avec le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène :

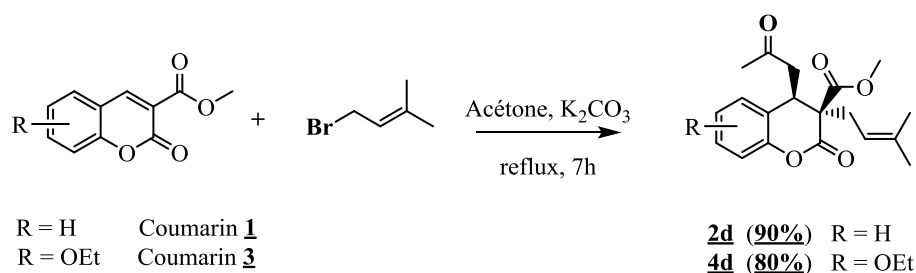
La réaction avec le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH-CH<sub>2</sub>Br) suit une stratégie en cascade similaire, introduisant un groupe prényle (-CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) aux dérivés de coumarine. Le groupe prényle, plus encombrant que les groupes allyle ou propargyle en raison des deux substituants méthyle sur la double liaison, peut générer un encombrement stérique lors de l'étape

d'alkylation. Effectuée dans l'acétone avec  $K_2CO_3$ , cette réaction voit l'intermédiaire énolate de l'addition de Michael attaquer le bromure de prényle, formant le produit alkylé en position C-3.

Les rendements, légèrement inférieurs à ceux du bromure d'allyle ou de propargyle, reflètent les effets stériques :

- Coumarine **1** : a produit le dérivé methyl (3S,4R)-3-(3-méthylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**2d**), un solide blanc, avec un rendement de **90 %**, point de fusion de 166 °C, caractérisé par spectroscopie RMN et HRMS m/z.
- Coumarine **3** : a donné le dérivé methyl (3S,4R)-8-ethoxy-3-(3-méthylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**4d**), un solide jaune, avec un rendement de **80 %**, point de fusion de 186–188 °C, analysé par spectroscopie RMN.

La **Figure 9** illustre schématiquement l'alkylation des dérivés de coumarine par le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène, mettant en évidence les aspects clés de la transformation chimique.



## II- Figure 9 Alkylation des coumarines par le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène : conditions et produits

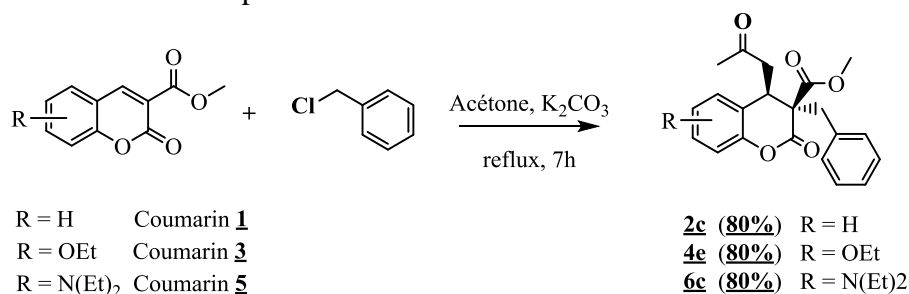
La structure ramifiée du groupe prényle accroît la lipophilie des dérivés, ce qui peut améliorer leur interaction avec les poches hydrophobes de l'enzyme Mpro du SARS-CoV-2. Cependant, les rendements modérés (**80–90 %**) traduisent les contraintes imposées par l'encombrement stérique du groupe prényle lors de l'alkylation.

### II.3.4. Réaction avec le chlorure de benzyle

La réaction avec le chlorure de benzyle ( $C_6H_5CH_2Cl$ ) permet d'introduire un groupe benzyle ( $-CH_2-C_6H_5$ ) aux dérivés de coumarine via un mécanisme en cascade identique. Réalisée dans l'acétone anhydre avec  $K_2CO_3$ , elle implique l'attaque de l'intermédiaire énolate, issu de l'addition de Michael, sur le chlorure de benzyle pour former l'adduit en position C-3. Comparé aux bromures d'allyle, de propargyle et de prényle, le chlorure de benzyle est moins réactif, car le chlore est un groupe partant moins efficace, et le groupe benzyle introduit un encombrement stérique modéré. Les rendements, constants mais inférieurs à ceux des bromures, sont les suivants :

- Coumarine **1** : a produit le dérivé methyl (3S,4R)-3-benzyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**2c**), un solide blanc, avec un rendement de **80 %**, point de fusion de 175–175,5 °C, caractérisé par spectroscopie RMN et HRMS m/z.
- Coumarine **3** : a donné le dérivé methyl (3S,4R)-3-benzyl-8-ethoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**4e**), un solide jaune, avec un rendement de **80 %**, point de fusion de 191–192 °C, analysé par spectroscopie RMN et HRMS m/z.
- Coumarine **5** : a fourni le dérivé methyl (3S,4R)-3-benzyl-7-(diethylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**6c**), une huile brune, avec un rendement de **80 %**, étudié par spectroscopie RMN.

La Figure 10 illustre schématiquement cette alkylation par le chlorure de benzyle, détaillant les conditions réactionnelles et les produits obtenus.



## II- Figure 10 Alkylation des coumarines par le chlorure de benzyle: conditions et produits

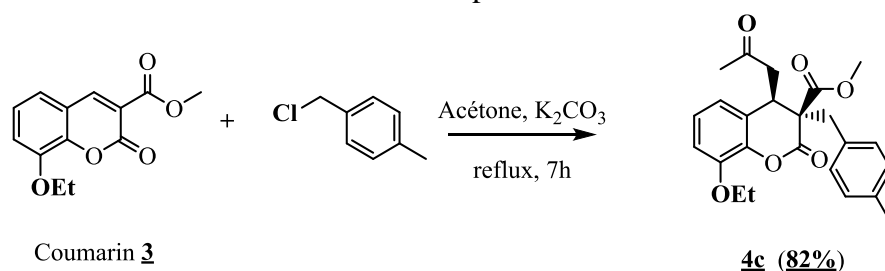
Le groupe benzyle offre une hydrophobie prononcée et un potentiel d'interactions  $\pi$ - $\pi$ , ce qui peut optimiser l'ancrage des dérivés dans les poches aromatiques de la Mpro du SARS-CoV-2. Cependant, les rendements modérés (**80 %**) reflètent les limites liées à la réactivité réduite du chlorure et à l'encombrement stérique du groupe benzyle.

### II.3.5. Réaction avec le chlorure de méthylbenzyle

La réaction avec le chlorure de méthylbenzyle permet d'introduire un groupe méthylbenzyle sur les dérivés de coumarine via un mécanisme en cascade analogue. L'énolate, formé dans l'acétone anhydre en présence de  $K_2CO_3$ , attaque le site électrophile pour une alkylation en position C-3. Le groupe méthylbenzyle, plus encombrant, accroît l'encombrement stérique autour du centre réactionnel. Associé à la moindre réactivité du chlorure comme groupe partant, cela réduit l'efficacité de la réaction, les composés obtenus se caractérisent comme suit:

- Coumarine **3** : a donné le dérivé methyl (3S,4R)-8-ethoxy-3-(4-méthylbenzyl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (**4c**), un solide jaune, avec un rendement de **82 %**, point de fusion de 195–197 °C, caractérisé par spectroscopie RMN et HRMS m/z.

L'alkylation par le chlorure de méthylbenzyle est schématiquement représentée dans la Figure 4, illustrant les structures obtenues et les conditions opératoires.

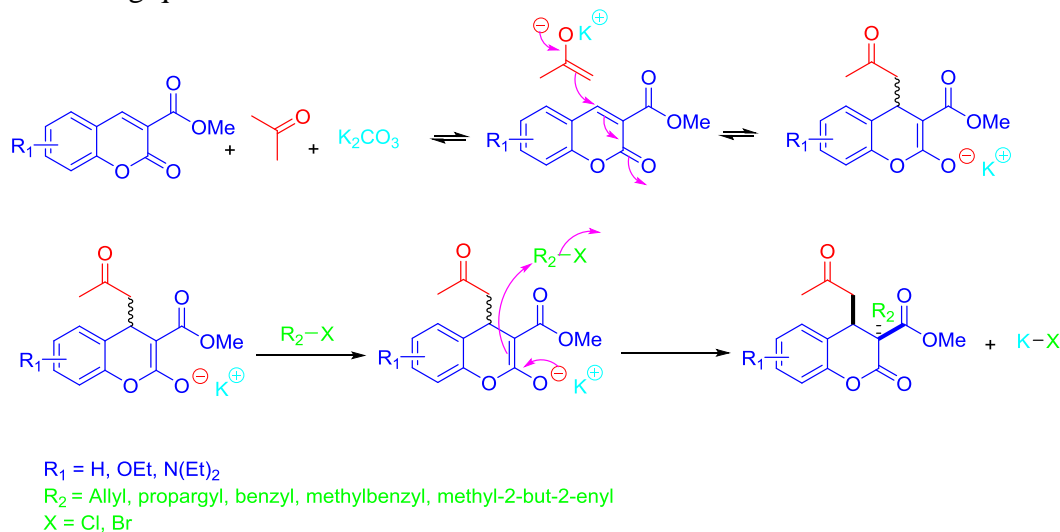


II- Figure 11 Alkylation des coumarines par le chlorure de méthylbenzyle : conditions et produits

Le groupe méthylbenzyle apporte une lipophilie accrue et un potentiel d'interactions  $\pi$ - $\pi$ , renforçant l'affinité des dérivés pour les centres hydrophobes de cibles biologiques comme la Mpro du SARS-CoV-2. Cependant, cet avantage des dérivés est contrebalancé par une baisse des rendements, due à l'encombrement stérique et à la réactivité modérée du chlorure.

#### II.4. Mécanisme réactionnel

La réaction suit un mécanisme en deux étapes. Elle débute par la formation de l'énolate d'acétone en présence de  $K_2CO_3$  sous conditions anhydres, ce qui favorise la déprotonation de l'acétone et minimise les réactions secondaires. Cet énolate conjugué attaque ensuite la double liaison du cycle lactonique du squelette coumarinique, générant un intermédiaire anionique hautement stabilisé. Dans la seconde étape, cet intermédiaire réagit avec un dérivé halogéné pour former un adduit présentant une configuration trans (voir **Figure 3**). Ce mécanisme d'addition en cascade est à la fois efficace et adaptable, offrant une grande diversité structurale utile pour moduler les propriétés biologiques des dérivés obtenus.



II- Figure 12 Mécanisme d'addition en cascade et d'alkylation menant à la formation de dérivés de coumarines

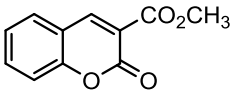
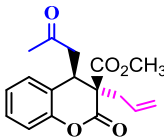
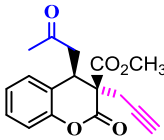
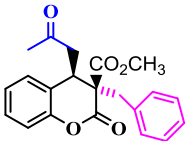
## II.5. Résultats de la deuxième partie

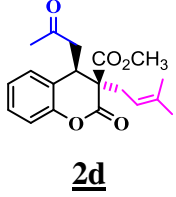
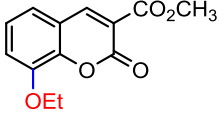
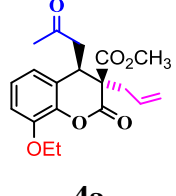
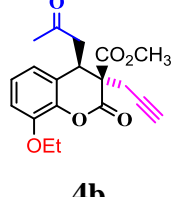
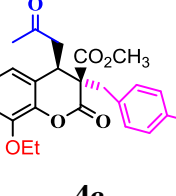
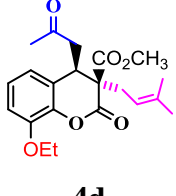
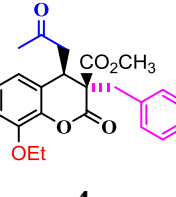
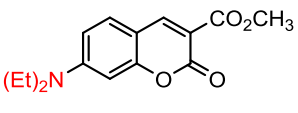
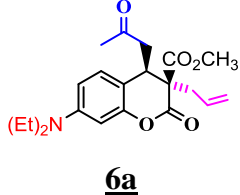
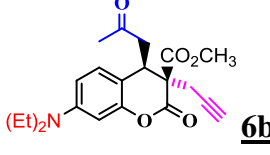
Dans cette seconde partie expérimentale, douze nouveaux dérivés alkylés de coumarine ont été synthétisés à partir de trois noyaux de base (**1**, **3** et **5**), en utilisant une stratégie d'alkylation en cascade impliquant une addition de type Michael suivie d'une alkylation par des halogénures d'alkyle (allyle, propargyle, benzyle...). Les réactions ont été menées en milieu basique, avec l'acétone comme solvant et nucléophile. Les rendements obtenus étaient globalement élevés (entre **80 %** et **98 %**), notamment avec les bromures d'allyle et de propargyle.

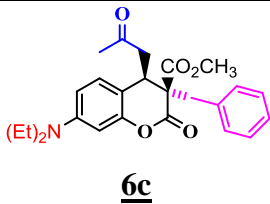
L'introduction des groupes alkyles en position **3** a été confirmée par la régiosélectivité des réactions et la formation prédominante des adduits trans. Les résultats expérimentaux ont montré que la nature du substituant sur le noyau coumarinique influence significativement la réactivité et les rendements : les groupements donateurs d'électrons (méthoxy, diéthylamino) ont favorisé l'activation du cycle  $\alpha$ -pyrone. Tous les produits ont été isolés sous forme pure, comme confirmé par chromatographie CCM, spectroscopie RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ), et spectrométrie de masse haute résolution (HRMS). La structure du composé **2b** a également été validée par diffraction des rayons X (DRX), apportant une confirmation décisive de la stéréochimie.

Le **Tableau 2** résume les rendements des dérivés de coumarine (**2a** à **6c**) synthétisés en faisant réagir trois coumarines de départ (**1**, **3** et **5**) avec divers réactifs alkylants ( $\text{R}_2\text{-X}$ ).

II- Tableau 2 Caractéristiques et rendements des dérivés de coumarine synthétisés **2a** à **6c**

Coumarines de départ	Réactif ( $\text{R}_2\text{-X}$ )	Produits	Rendements (%)
 <b>Coumarin 1</b> methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate	Bromure d'allyle	 <b>2a</b>	<b>95%</b>
	Bromure de propargyle	 <b>2b</b>	<b>95%</b>
	chlorure de benzyle	 <b>2c</b>	<b>80%</b>

<p><b>Coumarin 1</b></p>	<p>1-Bromo-3-méthylbut-2-ène</p>	 <p><b>2d</b></p>	<p><b>90%</b></p>
 <p><b>Coumarin 3</b> methyl 8-ethoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate</p>	<p>Bromure d'allyle</p>	 <p><b>4a</b></p>	<p><b>98%</b></p>
	<p>Bromure de propargyle</p>	 <p><b>4b</b></p>	<p><b>91%</b></p>
	<p>Chlorure de méthylbenzyle</p>	 <p><b>4c</b></p>	<p><b>82%</b></p>
	<p>1-Bromo-3-méthylbut-2-ène</p>	 <p><b>4d</b></p>	<p><b>80%</b></p>
	<p>chlorure de benzyle</p>	 <p><b>4e</b></p>	<p><b>80%</b></p>
 <p><b>Coumarin 5</b> methyl 7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate</p>	<p>Bromure d'allyle</p>	 <p><b>6a</b></p>	<p><b>98%</b></p>
	<p>Bromure de propargyle</p>	 <p><b>6b</b></p>	<p><b>95%</b></p>

<b>Coumarin <u>5</u></b>	Benzyl chloride	 <b><u>6c</u></b>	<b>80%</b>
--------------------------	-----------------	--	------------

## II.6. Conclusion de la deuxième partie

La stratégie d'alkylation en cascade appliquée aux dérivés coumariniques s'est révélée efficace, sélective et reproductible. Elle a permis l'obtention d'une série structurée de composés aux fonctionnalités diverses, augmentant la diversité chimique à explorer. Le choix rationnel des substrats, des agents alkylants et des conditions réactionnelles a permis d'optimiser les rendements et la régiosélectivité. L'analyse structurale rigoureuse des composés obtenus (CCM, RMN, HRMS) a permis de valider l'ensemble des structures, et la diffraction des rayons X (DRX) a confirmé de façon incontestable la configuration du composé 2b. Ces modifications structurales visent non seulement à enrichir la bibliothèque des coumarines alkylées, mais aussi à améliorer leur potentiel d'interaction avec des cibles biologiques virales, notamment Mpro.

L'introduction ciblée de doubles et triples liaisons, de chaînes ramifiées et de groupements aromatiques a un impact déterminant sur les interactions ligand-récepteur. Les doubles liaisons favorisent les interactions  $\pi$ - $\pi$  et les forces de Van der Waals avec les résidus aromatiques de la poche active. Les triples liaisons, par leur rigidité et leur linéarité, permettent un meilleur ancrage dans les cavités étroites du site actif. Les chaînes ramifiées, quant à elles, augmentent l'occupation de l'espace tridimensionnel, améliorant ainsi la complémentarité stérique avec la cible. Enfin, les groupements aromatiques renforcent les interactions hydrophobes et les empilements  $\pi$ - $\pi$ , essentiels pour la stabilité du complexe formé.

L'ensemble de ces résultats met en évidence le rôle clé de la fonctionnalisation structurale dans l'optimisation de l'affinité de liaison des dérivés coumariniques à la Mpro, soutenant ainsi l'hypothèse que cette approche rationnelle constitue une voie prometteuse pour la conception d'inhibiteurs potentiels du SARS-CoV-2. Ces travaux expérimentaux posent ainsi les fondations solides pour les investigations in silico approfondies, qui feront l'objet de la partie III

## Troisième partie : Étude par docking moléculaire

### III.1. Introduction au docking moléculaire appliqué aux dérivés de coumarine :

Les coumarines représentent une classe hétérocyclique naturellement abondante, reconnue pour ses multiples activités pharmacologiques, notamment antivirales, antibactériennes, anti-inflammatoires, ainsi que pour leur capacité à inhiber diverses enzymes. Dans le contexte de la crise sanitaire liée à la COVID-19, la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro) est une cible thérapeutique de premier plan, responsable du clivage de polyprotéines virales essentielles à la réplication virale. L'approche de docking moléculaire permet d'anticiper et d'analyser l'affinité de ces composés avec la cible protéique en simulant leur mode d'interaction atomique, prédictif de leur potentiel inhibiteur. L'étude s'appuie sur la synthèse de dérivés de coumarine alkylés, hypothétiquement capables d'améliorer la complémentarité spatiale et électrostatique avec la poche catalytique, augmentant ainsi la stabilité des complexes protéine-ligand. Cette méthode informatique est un outil clé dans la conception rationnelle de médicaments, accélérant la sélection de candidats prometteurs avant leurs évaluations expérimentales.

### III.2. Justification du choix de la cible et des composés à tester :

Les études de docking moléculaire de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), une enzyme essentielle dans la réplication virale, révèlent son potentiel en tant que cible pour le développement de médicaments antiviraux. La Mpro (PDB ID : **5N5O**) possède un repliement de type chymotrypsine, composé de trois domaines : les domaines I et II, qui forment la cavité de liaison au substrat, et le domaine III, qui aide à la dimérisation. Le site actif, situé entre les domaines I et II, comporte une dyade catalytique composée de **Cys145** et **His41**, en faisant un site de choix pour les inhibiteurs. Des interactions supplémentaires avec des résidus comme **Met49**, **Gly143** et **Glu166** stabilisent davantage les inhibiteurs potentiels.<sup>233</sup>

Les dérivés de la coumarine alkylés ont été sélectionnés comme inhibiteurs potentiels de la Mpro du SARS-CoV-2 dans cette étude en raison de leur polyvalence pharmacologique bien documentée, y compris des<sup>234</sup> propriétés antivirales, anti-inflammatoires et inhibitrices d'enzymes, comme l'indique la littérature.<sup>235,236</sup> Le squelette de la coumarine présente un noyau hétérocyclique qui

<sup>233</sup> Jaafar, L.; Lahrech, M. B.; Djemoui, A.; Hassani, M. K. E.; Bechki, L.; Lahcene, S.; Messaoudi, M.; Alsaedi, H.; Silva, A. M. S.; Joly, J.-P.; Barhoum, A. Targeted synthesis of alkylated coumarin derivatives as SARS-COV-2 main protease inhibitors: cascade addition, alkylation, molecular docking, and ADME evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2025**, 142677. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142677>.

<sup>235</sup> Da Silva Santos, I.; Magalhães, L. O.; Marra, R. K. F.; Da Silva Lima, C. H.; Hamerski, L.; Albuquerque, M. G.; Da Silva, B. V. Natural and synthetic coumarins as potential drug candidates against SARS-COV-2/COVID-19. *Current Medicinal Chemistry* **2024**, 31. <https://doi.org/10.2174/0109298673285609231220111556>.

<sup>236</sup> Tsvileva, O. M.; Koftin, O. V.; Evseeva, N. V. Coumarins as Fungal Metabolites with Potential Medicinal Properties. *Antibiotics* **2022**, 11 (9), 1156. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091156>

facilite de fortes interactions avec des cibles biologiques telles que les enzymes et les protéines via des liaisons hydrogène, des interactions  $\pi$ - $\pi$  et des effets hydrophobes. La Mpro joue un rôle central dans le cycle de vie viral en clivant les polyprotéines en unités fonctionnelles essentielles à la réplication, ce qui en fait une cible de choix pour le développement de médicaments antiviraux. Des études antérieures<sup>237</sup> ont démontré le potentiel des dérivés de la coumarine à se lier efficacement à la Mpro, fournissant une base solide pour des explorations supplémentaires. Afin d'améliorer leurs propriétés de type médicament, une alkylation a été utilisée pour introduire divers groupes alkyles tels que allyle, propargyle et benzyle à des positions stratégiques sur le squelette de la coumarine (positions 3 et 4), en utilisant une stratégie d'addition en cascade suivie d'une alkylation. Cette modification améliore la lipophilicité et la compatibilité stérique avec le site actif de la Mpro, augmentant potentiellement l'affinité et la spécificité de liaison.

### III.3. Matériel informatique et logiciels utilisés :

- Configuration matérielle :
  - **Ordinateur portable** : Intel(R) Core(TM) i5-3230M CPU @ 2.60 GHz.
  - **Mémoire** : 8 Go de RAM.
- Logiciels et outils :
  - **ChemDraw 19.0** : Dessin des structures 2D des dérivés de coumarine.
  - **Chem3D** : Conversion des structures en géométries 3D et minimisation énergétique via le champ de force MMFF94 .
  - **AutoDockTools 1.5.7** : Préparation des fichiers PDBQT (ajout des charges de Gasteiger, fusion des hydrogènes non polaires, définition des liaisons rotatives).
  - **AutoDock Vina 1.1.2** : Simulations de docking moléculaire (ligand flexible, récepteur rigide).
  - **Discovery Studio Visualizer 2022** : Visualisation 3D/2D des complexes ligand-protéine et analyse des interactions (distances, angles, surfaces de contact).
  - **SwissADME** : Prédiction des propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et évaluation du profil pharmacocinétique.
  - **PubChem** : Récupération des données structurales de l'hydroxychloroquine (HCQ) au format SDF.
  - **RCSB PDB (Protein Data Bank)** : Téléchargement de la structure cristalline de la protéase Mpro du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O) au format PDB.

<sup>237</sup> Chidambaram, S. K.; Ali, D.; Alarifi, S.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. In silico molecular docking: Evaluation of coumarin based derivatives against SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health* **2020**, *13* (11), 1671–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.002>.

### III.4. Préparation de la structure de la protéase SARS-CoV-2 (PDB 5N5O) :

La structure cristalline de la protéase principale du coronavirus du SARS, avec un identifiant PDB de 5N5O et une résolution de 2,00 Å (ce qui indique une grande précision structurale), a été récupérée à partir de la Protein Data Bank ([<http://www.rcsb.org>](<http://www.rcsb.org>)) et considérée comme la protéine cible pour les analyses ultérieures. Pour la modélisation moléculaire, les protéines ont été préparées à l'aide d'AutoDock Tools version 1.5.7. Après la suppression des molécules d'eau, la réparation des atomes manquants (ce qui peut prendre un certain temps), l'ajout des hydrogènes polaires et des charges de Kollman, la polarité et les charges des structures protéiques ont été corrigées. Ensuite, les structures protéiques ont été enregistrées au format de fichier PDBQT et prêtes à être utilisées pour le docking. Cette préparation garantit la stabilité et la pertinence des simulations tout en validant la réactivité des résidus.

La structure tridimensionnelle de la protéase principale du SARS-CoV-2, identifiée sous le code PDB 5N5O, a été obtenue depuis la Protein Data Bank (voir **la Figure 13**) et utilisée comme cible de docking.



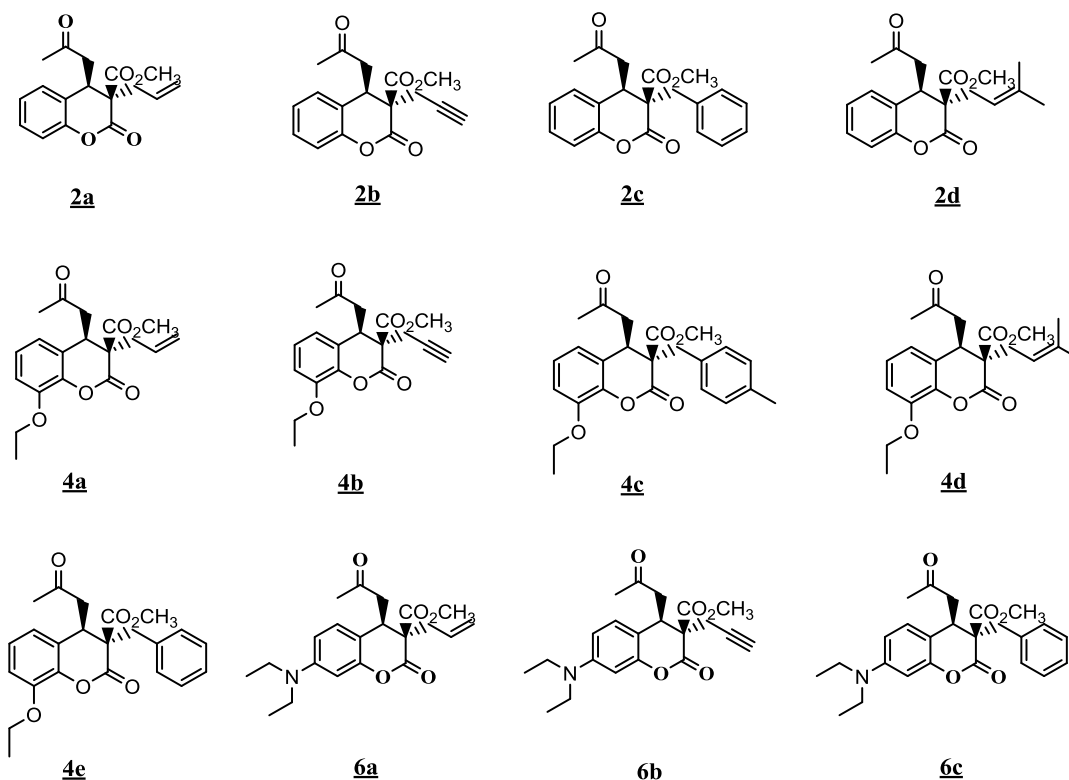
II- Figure 13 illustre la structure tridimensionnelle de la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O)

### III.5. Préparation des ligands (dérivés de coumarine et hydroxychloroquine) :

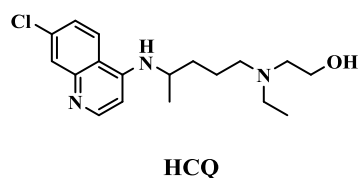
La structure du composé hydroxychloroquine (HCQ) a été téléchargée depuis la base de données PubChem au format SDF (PubChem CID : 3652), et les dérivés synthétisés de la coumarine ont été dessinés à l'aide de l'outil ChemDraw du logiciel ChemOffice 2019 v19.0.0.22, puis insérés dans Chem3D 19.0.

Ensuite, la minimisation énergétique de l'ensemble des structures (HCQ et dérivés conçus) a été effectuée en utilisant le champ de force MMFF94 dans le logiciel Chem3D 19.0, puis les structures ont été sauvegardées au format PDB. Ces fichiers PDB ont ensuite été convertis au format PDBQT (Protein Data Bank, Partial Charge (Q), and Atom Type (T)) à l'aide du logiciel AutoDock Tools version 1.5.7. Des charges de Gasteiger ont été ajoutées, les hydrogènes non polaires ont été fusionnés, les carbones aromatiques et les liaisons rotatives ont été identifiés, et les valeurs TORSDOF ont été définies.

Tous les ligands ont été rigoureusement évalués en termes de conformité aux seuils ADME à l'aide de l'outil en ligne SwissADME. Après cette évaluation complète, l'amarrage moléculaire a été effectué. Les structures chimiques des 12 ligands synthétiques ainsi que celle de l'hydroxychloroquine standard (HCQ) sont illustrées dans **la Figure 14**.



II- Figure 14 Structures chimiques des ligands synthétiques et de l'hydroxychloroquine (HCQ) standard



### III.6. Évaluation ADME avant le docking moléculaire :

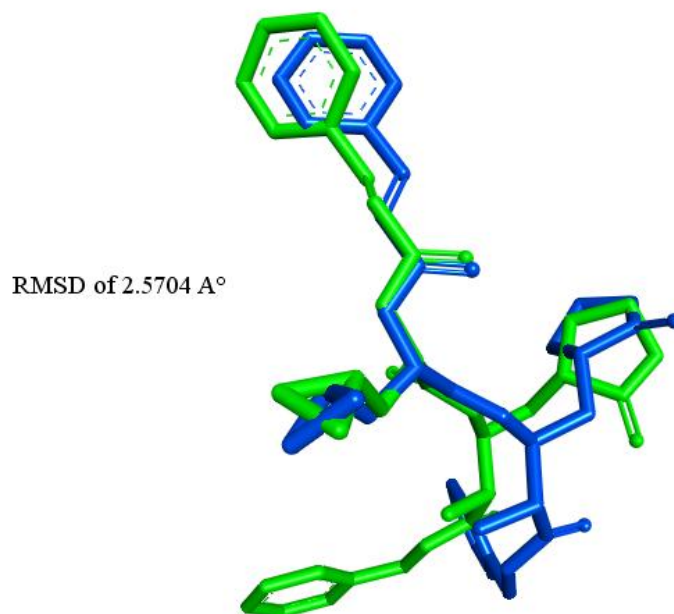
Avant le docking, les ligands ont été soumis à un criblage ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) à l'aide de l'outil web SwissADME pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques clés telles que la solubilité, la lipophilie et la perméabilité membranaire. Les ligands ont été confirmés comme respectant les propriétés des médicaments, y compris une bonne biodisponibilité et stabilité.<sup>238</sup>

### III.7. Validation du protocole de docking

Pour garantir la précision des prédictions de docking moléculaire, il est crucial de valider le protocole de docking en comparant les positions des ligands redockés avec leurs orientations cristallographiques d'origine. **La Figure 15** montre cette validation pour la procédure de docking avec Autodock Vina en re-dockant le ligand co-cristallisé **(2~{R},3~{S})-3-[[2~{S})-3-cyclopropyl-2-[[(~{E})-3-phenylprop-2-enoyl]amino]propanoyl]amino]-2-oxidanyl-4-[(3~{S})-2-oxidanylidene pyrrolidin-3-yl]-~{N}-(phenylmethyl)butanamide (805)** dans le site actif de la protéase du SARS-CoV (PDB ID : **5N5O**). À l'aide de Discovery Studio, nous avons isolé les coordonnées du ligand en supprimant celles de la protéine, en sauvegardant les informations des hétéroatoms de **805** au format PDB. Le re-docking a été réalisé dans Autodock Vina, en utilisant le même système que celui utilisé pour nos ligands étudiés. Après le docking, le complexe **805** redocké a été superposé à sa forme cristallographique d'origine, et la déviation quadratique moyenne (RMSD) a été calculée pour évaluer la précision de l'alignement. Le docking moléculaire est généralement considéré comme valide lorsque les valeurs de RMSD sont  $\leq 2.0$  Å, acceptables entre 2.0 Å et 3.0 Å, et mauvaises à  $\geq 3.0$  Å.<sup>239</sup> Comme le montre **La Figure 15**, le ligand **805** redocké s'aligne étroitement avec sa position de liaison d'origine, avec une valeur de RMSD bien dans la plage acceptable, confirmant la fiabilité de notre protocole de docking.

<sup>238</sup> Wati, W.; Widodo, G. P.; Herowati, R. Prediction of Pharmacokinetics Parameter and Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds from *Syzygium polyanthum* and *Syzygium cumini*. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi* **2020**, *23* (6), 189–195. <https://doi.org/10.14710/jksa.23.6.189-195>.

<sup>239</sup> Ramírez, D.; Caballero, J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules* **2018**, *23* (5), 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>.



**II- Figure 15 RMSD du ligand docké (en vert) par rapport au ligand de référence dans les structures cristallines (en bleu) (créée avec Discovery Studio Visualizer).**

### III.8. Paramètres et procédure de docking :

Les simulations de docking ont été réalisées à l'aide d'AutoDock Vina (version 1.1.2), qui effectue les calculs de docking en utilisant une approche ligand flexible et récepteur rigide. La boîte de grille de docking a été centrée sur le site actif de la protéase principale du SARS-CoV-2, avec des coordonnées fixées à  $X = -21.200 \text{ \AA}$ ,  $Y = 0.2352 \text{ \AA}$ , et  $Z = 3.499 \text{ \AA}$ , et des dimensions de grille de  $X = 25.0 \text{ \AA}$ ,  $Y = 19.0238 \text{ \AA}$ , et  $Z = 19.6706 \text{ \AA}$ . L'espacement de la grille a été fixé à  $0.375 \text{ \AA}$ , assurant un échantillonnage précis du site de liaison du ligand.<sup>240</sup> Le paramètre d'exhaustivité a été fixé à 8 pour assurer une recherche exhaustive de l'espace de docking, et le nombre de simulations de docking a été fixé à 10 pour chaque ligand afin de capturer la pose de liaison la plus stable. Tous les autres paramètres dans AutoDock Vina ont été laissés par défaut, avec un nombre maximum de poses fixé à 9.<sup>241</sup>

<sup>240</sup> Tuz-Zohura, F.-; Shawon, A. R. Md.; Hasan, Md. M.; Aeyas, A.; Chowdhury, F. I.; Khandaker, M. U. In-silico approach to designing effective antiviral drugs against SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 from reported phytochemicals: a quality improvement study. *Annals of Medicine and Surgery* **2023**, 85 (7), 3446–3460. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000839>.

<sup>241</sup> Li, H.; Leung, K.-S.; Wong, M.-H.; Ballester, P. J. Correcting the impact of docking pose generation error on binding affinity prediction. *BMC Bioinformatics* **2016**, 17 (S11). <https://doi.org/10.1186/s12859-016-1169-4>.

### III.9. Résultats du docking moléculaire et comparaison des affinités :

Dans les études de docking (**Tableau 3**), les dérivés de la coumarine, y compris les composés 4c, 4d et 6c, ont montré des affinités de liaison prometteuses, chacun avec un score de liaison de -6.0 kcal/mol, supérieur au -5.5 kcal/mol observé pour HCQ. Parmi les dérivés de la coumarine 4c, 4d et 6c, le composé 6c se distingue comme l'inhibiteur le plus puissant de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), en raison de ses interactions étendues avec des résidus clés du site actif, notamment His 41, Ala 46, Met 49, Gly 143, Cys 145 et Met165, ce qui stabilise probablement sa liaison et renforce son potentiel inhibiteur. Le composé 4d est également très efficace, partageant un profil d'interaction similaire avec 6c, mais sans l'interaction supplémentaire impliquant Ala46, ce qui peut se traduire par une dynamique de liaison légèrement différente. Le composé 4c, bien qu'ayant également une affinité de liaison de -6.0 kcal/mol, présente moins d'interactions, principalement avec Met49 et Leu141, ce qui le rend potentiellement moins stable et moins efficace que 6c et 4d. Ainsi, le composé 6c semble être le composé le plus prometteur, suivi de près par 4d, tandis que 4c montre des interactions de liaison relativement plus faibles. Ces résultats mettent en évidence le potentiel accru des dérivés de la coumarine en tant qu'inhibiteurs plus efficaces de la Mpro, avec une liaison plus forte et des interactions stabilisantes supplémentaires par rapport à HCQ. Les caractéristiques structurales de ces dérivés, en particulier leurs interactions hydrophobes et  $\pi$ , améliorent leur affinité de liaison, suggérant leur potentiel en tant qu'agents antiviraux contre le SARS-CoV-2.

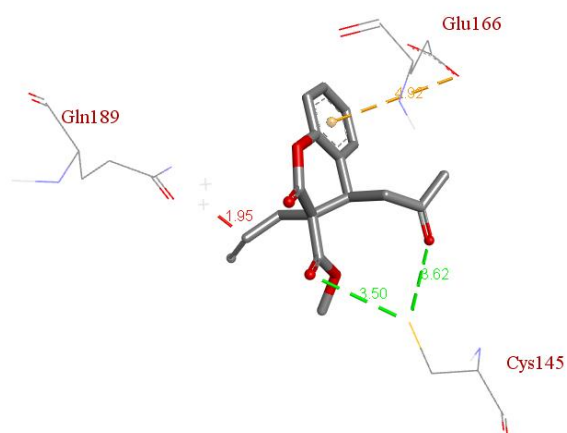
Les études de docking effectuées à l'aide d'AutoDock Vina ont confirmé que les dérivés de la coumarine synthétisés présentent de fortes affinités de liaison à la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), avec des énergies de liaison allant de -5.4 à -6.0 kcal/mol. Ces valeurs ont été obtenues à l'aide d'un protocole de docking validé (**RMSD < 3.0 Å, Figure 15**), garantissant la fiabilité des prédictions. La variation des énergies de liaison reflète la diversité structurale introduite par les différents groupes alkyles (allyle, propargyle, benzyle) et substituants (éthoxy, diéthylamino) sur le squelette de la coumarine. Notamment, les composés 4c, 4d et 6c ont montré les affinités de liaison les plus fortes (-6.0 kcal/mol), attribuées à leurs robustes liaisons hydrogène et interactions  $\pi$  avec des résidus clés de la Mpro, notamment His41, Met49, Gly143, Cys145 et Met165 (**Figures 16–17**). Ces résultats suggèrent que les modifications synthétiques ont considérablement amélioré le potentiel inhibiteur des dérivés de la coumarine, surpassant le médicament de référence (HCQ), qui a montré une énergie de liaison de -5.5 kcal/mol. Cela met en

évidence le potentiel des dérivés de la coumarine alkylés en tant que candidats prometteurs pour un développement ultérieur en tant qu'inhibiteurs de la Mpro.

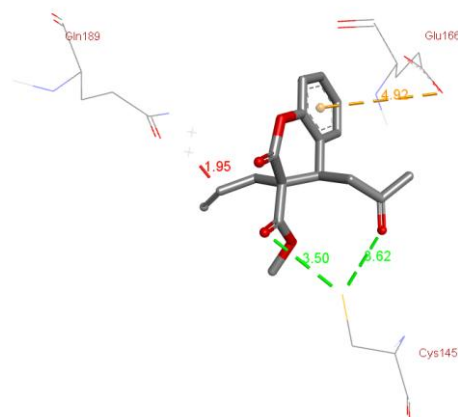
**II- Tableau 3 Interactions de docking moléculaire de l'HCQ et des dérivés de la coumarine avec la protéase du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O)**

Composé	Affinité de liaison (kcal/mol)	Résidus d'acides aminés impliqués dans les interactions
2a	-5.4	Cys 145, Glu 166
2b	-5.6	Met 49, Cys 145, Glu 166
2c	-5.7	Thr 25, Met 49, Gly 143, Cys 145
2d	-5.6	Thr 25, Met 49, Gly 143, Cys 145
4a	-5.7	Leu 27, Asn 142, Gly 143, Cys 145, His 163
4b	-5.8	Leu 27, Asn 142, Gly 143, Cys 145
<b>4c</b>	<b>-6.0</b>	Met 49, Leu 141
<b>4d</b>	<b>-6.0</b>	His 41, Met 49, Gly 143, Cys 145, Met 165
4e	-5.8	Met 49, Leu 141
6a	-5.4	Leu 27, His 41, Cys 145
6b	-5.6	Thr 25, Gly 143, Cys 145, His 163, Met 165
<b>6c</b>	<b>-6.0</b>	His 41, Ala 46, Met 49, Gly 143, Cys 145, Met 165
HCQ	-5.5	Leu 27, Asn 142, Gly 143, Ser 144, Cys 145

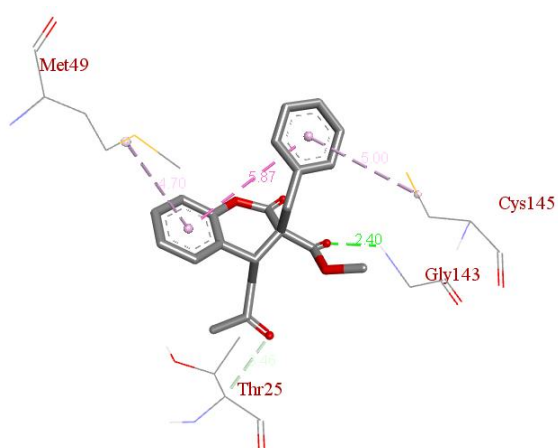
Les composés 4c, 4d et 6c ont formé les interactions les plus stables avec le site actif de la Mpro, atteignant une énergie de liaison de  $-6.0$  kcal/mol. Ces interactions comprenaient des liaisons hydrogène avec Gly143 (distances de liaison : 2.05–2.22 Å) et des interactions non covalentes telles que l'empilement  $\pi$ - $\pi$  et des interactions alkyle avec His41, des interactions  $\pi$ -soufre et  $\pi$ -alkyle avec Cys145, et des interactions  $\pi$ -sigma,  $\pi$ -alkyle et alkyle avec Met49 et Met165 (**Figure 17**). L'implication de résidus catalytiques critiques (His41 et Cys145) ainsi que Met49, Gly143 et Met165, renforce la pertinence de ces interactions dans l'inhibition de l'activité de la Mpro. Les substituants spécifiques, tels que méthylbenzyle (4c), benzyle (4d, 6c), et les groupes éthoxy ou diéthylamino, améliorent la compatibilité stérique et électronique avec la poche de liaison de la Mpro, conduisant à une liaison améliorée par rapport aux dérivés plus faibles (par exemple, 2a,  $-5.4$  kcal/mol).



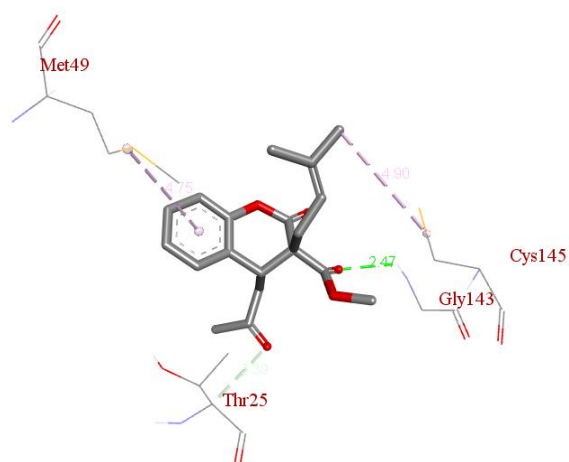
2a (a)



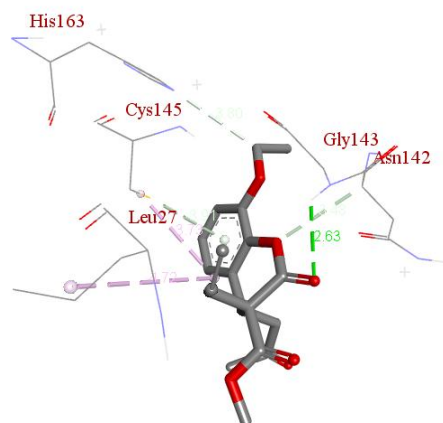
2b(b)



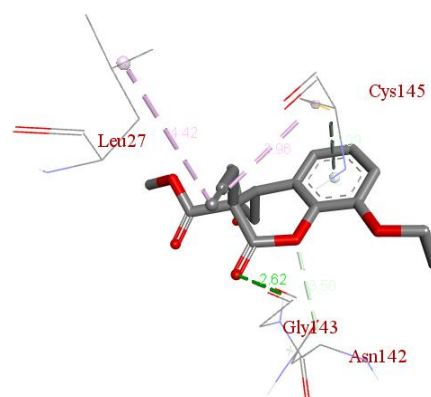
2c (c)



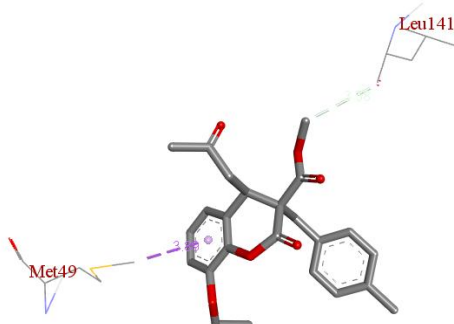
2d (d)



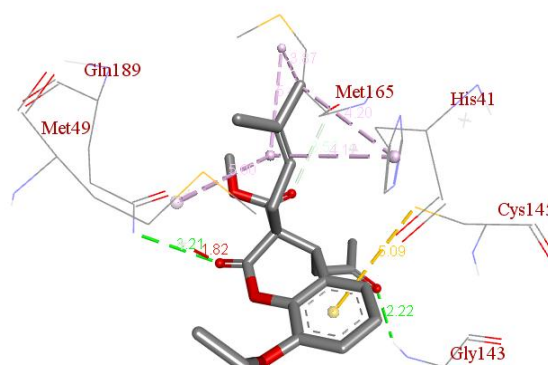
4a (e)



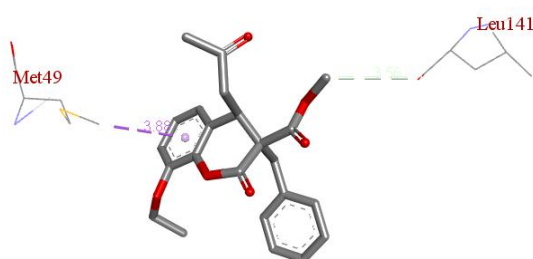
4b (f)



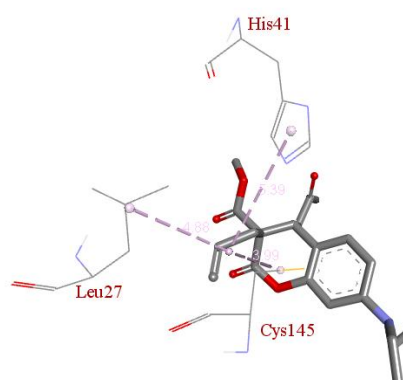
4c (g)



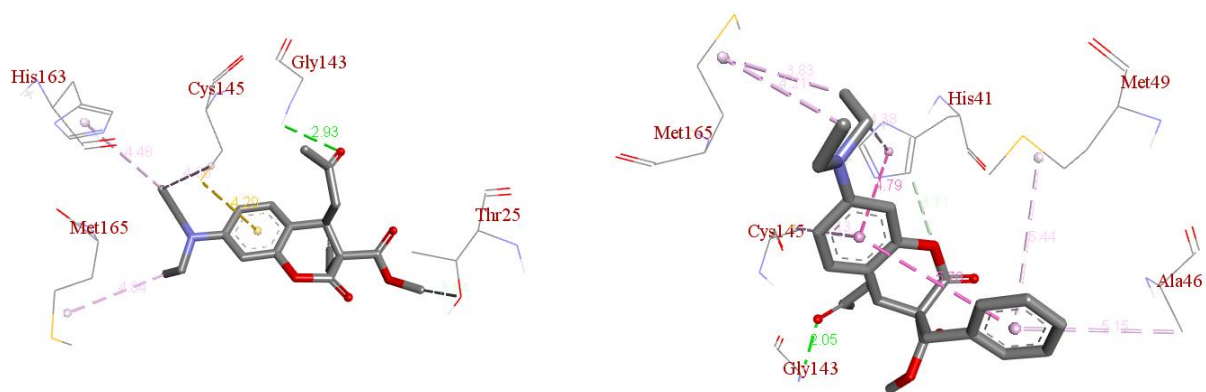
4d (h)



4e (i)

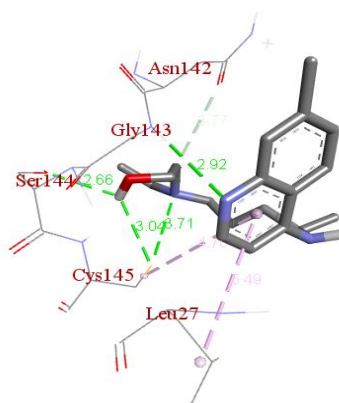


6a (j)



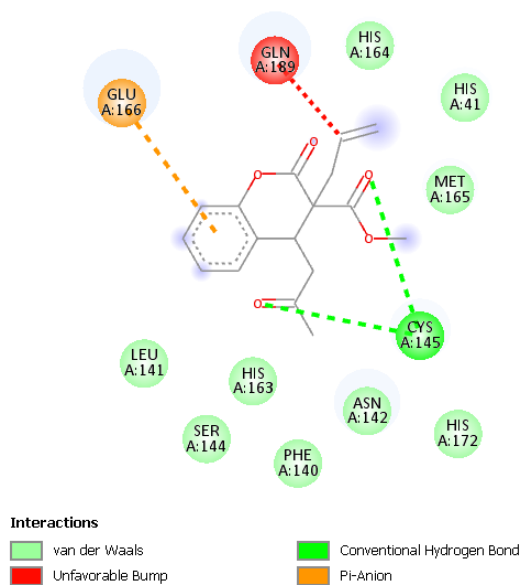
6b (k)

6c (l)

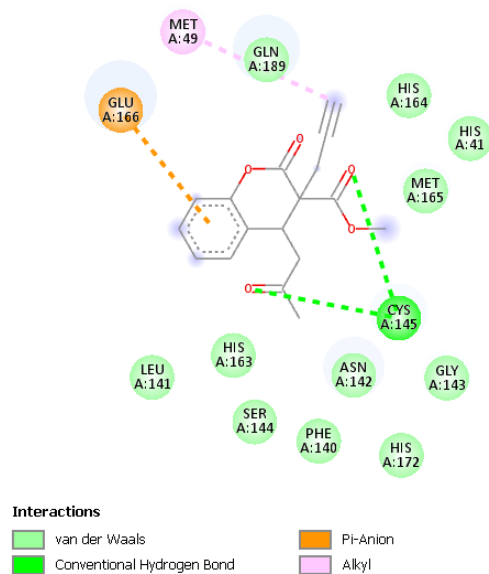


HCQ (m)

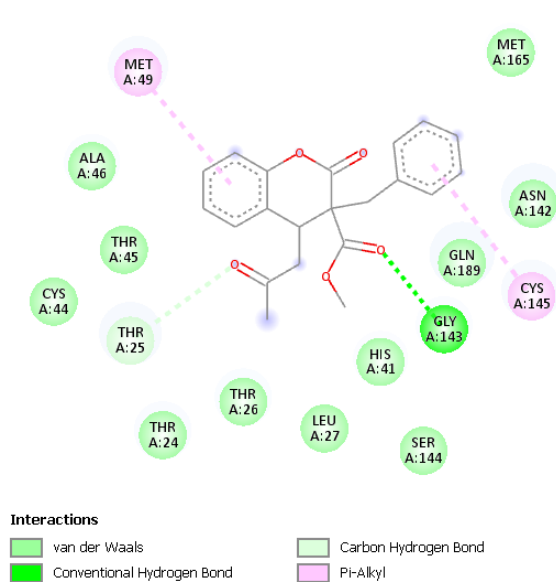
**II- Figure 16 Interactions 3D des composés 2a (a), 2b (b), 2c (c), 2d (d), 4a (e), 4b (f), 4c (g), 4d (h), 4e (i), 6a (j), 6b (k), 6c (l) et HCQ (m) avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O), visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualize**



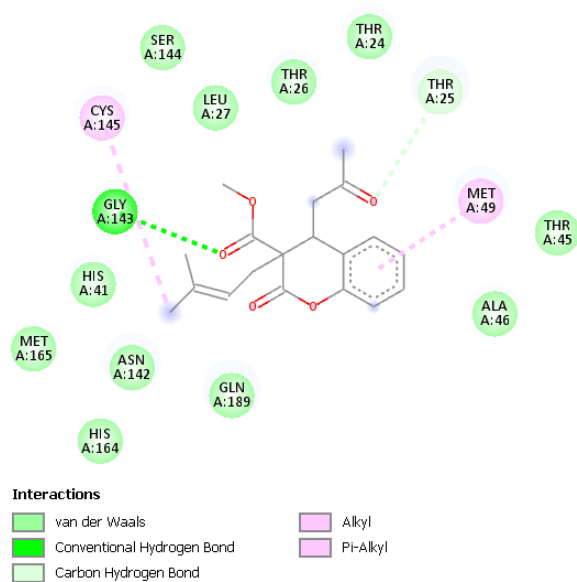
2a (a)



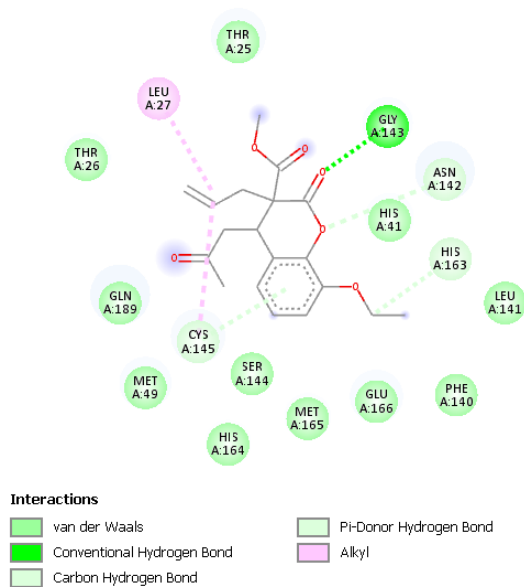
2b (b)



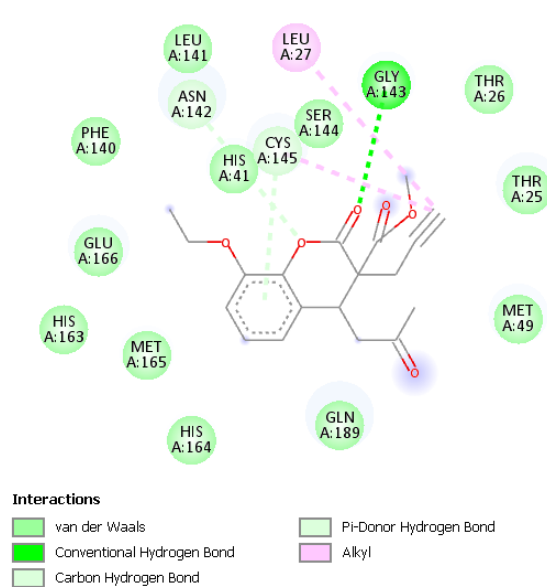
2c (c)



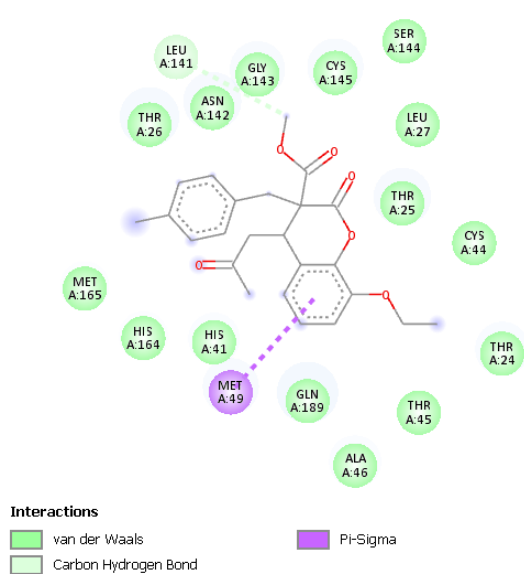
2d (d)



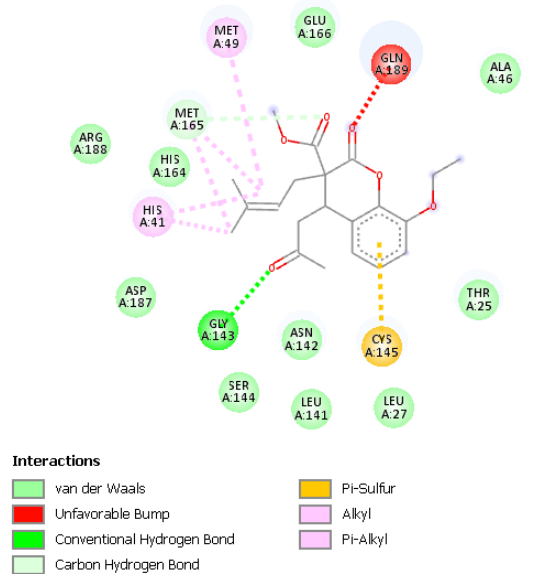
4a (e)



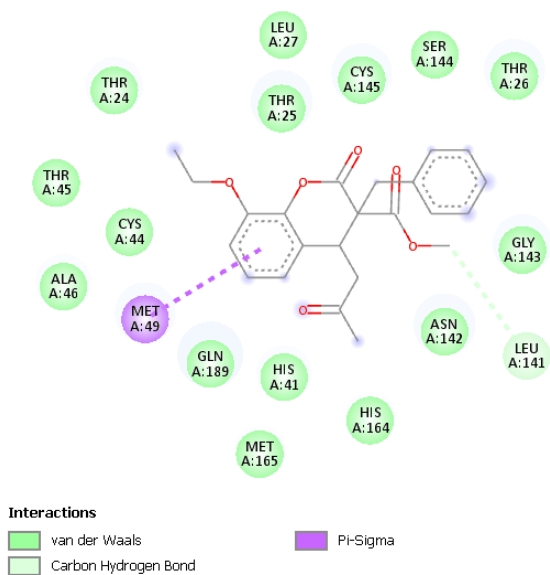
4b (f)



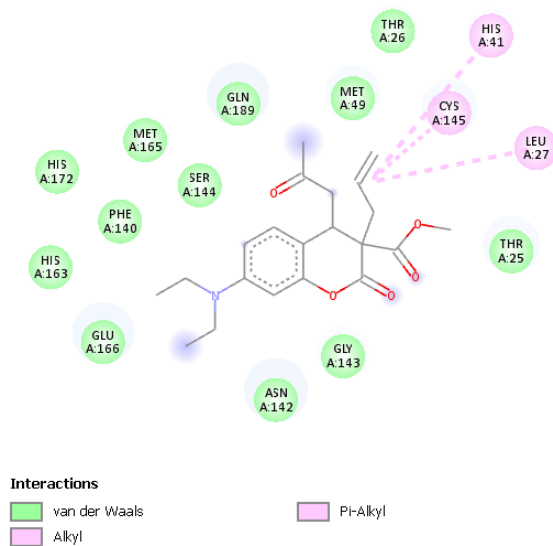
4c (g)



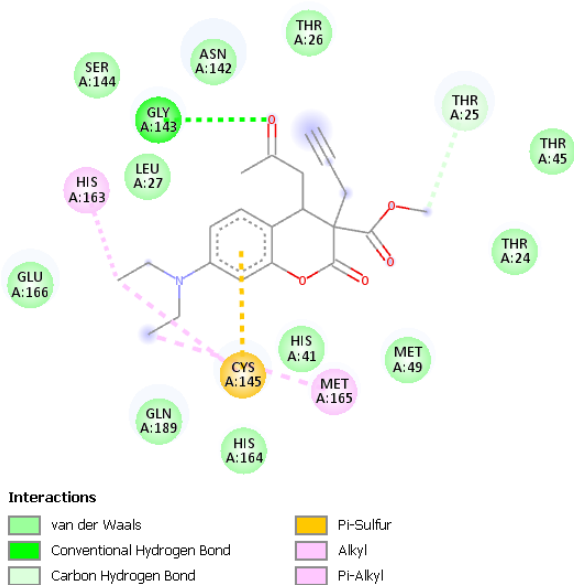
4d (h)



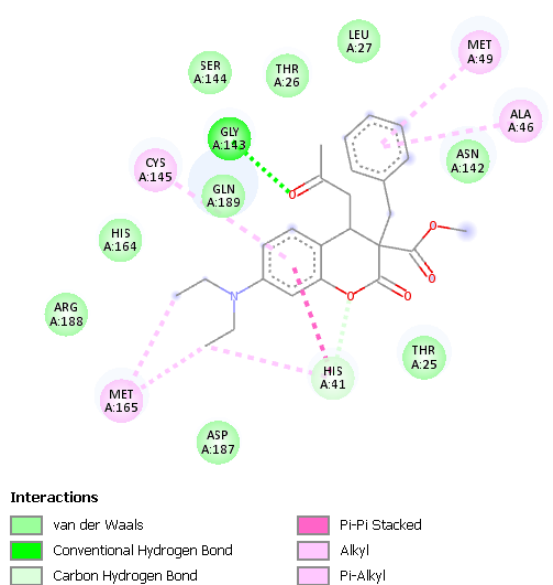
4e (i)



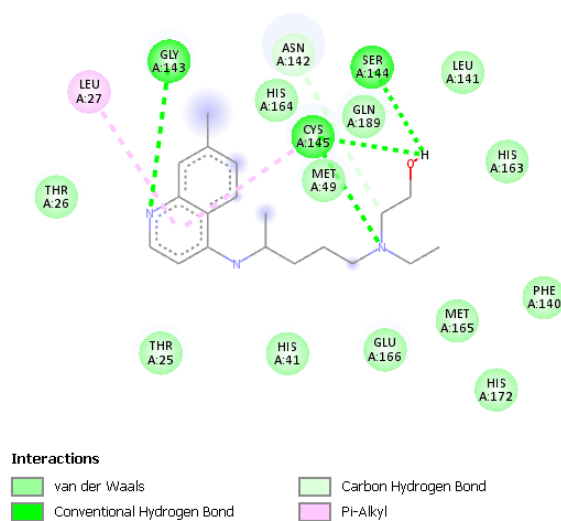
6a (j)



6b (k)



6c (l)



HCQ (m)

**II- Figure 17 Représentations 2D des interactions entre les acides aminés de la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 5N5O) et les dérivés de la coumarine : 2a (a), 2b (b), 2c (c), 2d (d), 4a (e), 4b (f), 4c (g), 4d (h), 4e (i), 6a (j), 6b (k), 6c (l) et HCQ (m)**

Une comparaison entre les énergies de liaison des composés 4c, 4d et 6c ( $-6.0$  kcal/mol) et du médicament de référence ( $-5.5$  kcal/mol) révèle une amélioration significative de l'affinité de liaison prédite. Bien que la différence ne soit que de  $0.5$  kcal/mol, cette augmentation reflète une amélioration potentielle importante de la force de liaison, ce qui peut se traduire par une plus grande puissance inhibitrice. Il est important de noter que la supériorité de ces dérivés de la coumarine ne se limite pas à l'énergie de liaison seule mais est soutenue par leurs profils d'interaction plus larges. Ces composés présentent des interactions diverses et stabilisantes avec des résidus clés de la Mpro (His41, Cys145, Met49, Gly143 et Met165), fournissant une forte justification pour leur évaluation supplémentaire en tant qu'inhibiteurs puissants de la Mpro du SARS-CoV-2 (**Tableau 3, Figures 16–17**).

### III.10. Analyse Avancée du Profil de Liaison et des Interactions Moléculaires :

L'interaction des ligands avec le site actif d'une protéine cible est cruciale pour l'efficacité de leur liaison et leur potentiel d'inhibition. Dans cette étude, les interactions de liaison de divers dérivés de la coumarine (**2a–2d**, **4a–4e**, **6a–6c**) et du médicament de référence (**HCQ**) avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : **5N5O**) ont été examinées en profondeur, avec un accent particulier sur les liaisons hydrogène et autres interactions non covalentes qui renforcent la stabilité et la spécificité du complexe protéine-ligand.

#### III.10.1. Contribution des liaisons hydrogène à la stabilité du Complexe Ligand-Protéase :

La **Figure 17** illustre les interactions par liaisons hydrogène de ces ligands avec la protéase du SARS-CoV-2, soulignant le rôle essentiel des liaisons hydrogène dans la stabilisation des complexes. Les dérivés de la coumarine **4c**, **4d** et **6c** ont présenté de fortes liaisons hydrogène avec des résidus clés au sein du site actif de la protéase. Plus précisément, le composé **4c** a formé des liaisons hydrogène avec **Gly143** à une distance de liaison de **2.62 Å**. Le composé **4d** a interagi avec **Gly143** (**2.22 Å**), tandis que le composé **6c** a montré des interactions particulièrement fortes avec **Gly143** (**2.05 Å**). Ces distances de liaison se situent bien dans la plage optimale pour des liaisons hydrogène efficaces ( $< 3.5 \text{ Å}$ ),<sup>242</sup> indiquant une affinité de liaison significative et contribuant à leur stabilité dans le site actif de la protéase.

De plus, les composés **2a** et **2b** ont également montré de fortes liaisons hydrogène avec **Cys145**, avec des distances de liaison de **3.50 Å** et **3.62 Å** pour **2a**, et de **3.41 Å** et **3.68 Å** pour **2b**. D'autres composés, incluant **4b**, **2c**, **4a**, **2d**, **4d**, **6b** et **6c**, ont présenté des liaisons hydrogène significatives avec **Gly143** à des distances comprises entre **2.22 Å** et **2.93 Å**, soulignant l'importance de ce résidu dans la stabilité du complexe. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle central des liaisons hydrogène, notamment avec les résidus **Gly143** et **Cys145**, dans l'inhibition efficace de la protéase du SARS-CoV-2.

<sup>242</sup> Taha, M.; Ismail, N. H.; Khan, A.; Shah, S. A. A.; Anwar, A.; Halim, S. A.; Fatmi, M. Q.; Imran, S.; Rahim, F.; Khan, K. M. Synthesis of novel derivatives of oxindole, their urease inhibition and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25* (16), 3285–3289. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.069>.

### III.10.2. Comparaison des interactions et affinités de liaison des dérivés testés :

#### III.10.2.1. Dérivés à fort potentiel inhibiteur (4c, 4d, 6c) :

Parmi les composés étudiés, **4c**, **4d** et **6c** ont montré les interactions de liaison les plus fortes, en particulier avec des résidus critiques du site actif, notamment **His41**, **Met49**, **Gly143**, **Cys145** et **Met165**. Ces résidus sont essentiels au bon fonctionnement de la protéase cible et sont souvent des déterminants clés dans la liaison des inhibiteurs. Les interactions de ces composés avec le site actif de la protéase ont été analysées en fonction de leur structure chimique et de leur capacité à former des complexes stables avec ces résidus. De plus, l'analyse visuelle via Discovery Studio 2021 a révélé un **rôle crucial des liaisons hydrogène**, ainsi qu'une variété d'**interactions non covalentes** impliquant ces dérivés de la coumarine, telles que  **$\pi$ -alkyle**,  **$\pi$ -anion**, **alkyle**, **hydrogène-carbone**,  **$\pi$ -soufre**, et **empilements  $\pi$ - $\pi$** , renforçant la stabilité des complexes.

##### 1. Composé 4c:

Le composé **4c**, comportant un groupe méthylbenzyle en position 3, présente un profil stérique et électronique favorable qui facilite des interactions de liaison fortes avec le site actif de la protéase. Le groupe méthyle sur le cycle benzyle réduit certaines entraves stériques comparé à un groupe benzyle non substitué, permettant une meilleure accommodation dans le site actif. Cela conduit à une interaction très favorable avec des résidus comme **His41** et **Met49**, qui sont essentiels au fonctionnement enzymatique. Il forme également des liaisons hydrogène fortes avec **Gly143** (2.62 Å) ainsi que des interactions  **$\pi$ - $\pi$**  avec **His41** et **Met49**, ce qui renforce davantage la stabilisation. L'énergie de liaison du composé **4c** a été calculée à **-6,0 kcal/mol**, ce qui suggère un fort potentiel inhibiteur, supérieur à celui du médicament de référence (**HCQ**, **-5,5 kcal/mol**).

##### 2. Composé 4d:

De manière similaire, le composé **4d**, avec un groupe benzyle en position 3, montre également de fortes interactions de liaison avec les résidus clés du site actif. Toutefois, l'encombrement stérique plus important du groupe benzyle comparé à celui de **4c** entraîne une affinité de liaison légèrement réduite. L'énergie de liaison du composé **4d** a également été calculée à **-6,0 kcal/mol**, ce qui est comparable à celle de **4c**, et plus forte que celle du médicament de référence (**HCQ**, **-5,5 kcal/mol**). Ce composé révèle des interactions  **$\pi$ -soufre** importantes avec **Cys145**, en plus de liaisons hydrogène avec **Gly143** (2.22 Å), et des interactions  **$\pi$ -alkyle** avec **His41**, **Met49** et **Met165**. Ces interactions confèrent au composé un mode de liaison distinct et renforcent son profil d'affinité élevé.

### 3. Composé **6c**:

Le composé **6c**, avec un groupe benzyle en position 3, présente des caractéristiques de liaison similaires à celles du composé **4d**. Le groupe benzyle dans **6c** introduit un encombrement stérique élevé. Pourtant, ce composé conserve une forte affinité (**-6,0 kcal/mol**) et forme des interactions efficaces avec **His41**, **Ala46**, **Met49**, **Met165**, et **Cys145** (via liaison  $\pi$ - $\pi$ ) ainsi que **Gly143**, montrant une stabilité structurale notable malgré l'effet stérique du substituant benzyle. Il établit également des liaisons hydrogène avec **Gly143** (**2.05 Å**), considérée comme **la plus courte et la plus forte** parmi toutes les liaisons hydrogène formées par les autres dérivés, ce qui renforce davantage son potentiel inhibiteur.

#### III.10.2.2. Dérivés à potentiel inhibiteur modéré (**2a-2d**, **4a-4b**, **4e**, **6a-6b**) :

- **Évaluation énergétique :**

Le modèle docké avec la plus faible énergie de liaison et la plus grande affinité de liaison indique la liaison la plus stable entre le ligand et la protéine cible. Tous les ligands testés présentent une énergie de liaison négative. Les ligands **4b** et **4e** (**-5.8 kcal/mol**), **2c** et **4a** (**-5.7 kcal/mol**), **2b**, **2d** et **6b** (**-5.6 kcal/mol**), **HCQ** (**-5.5 kcal/mol**) et enfin **2a** et **6a** (**-5.4 kcal/mol**) avec la protéine **5N5O** respectivement. Selon l'évaluation des énergies d'interaction (scoring), nous remarquons que: **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **4e**, et **6b** représentent les meilleurs ligands complexés avec **5N5O** avec une énergie d'interaction inférieure à celle de la molécule de référence **HCQ**, ce qui pourrait indiquer un meilleur effet inhibiteur vis-à-vis de la cible protéique. Parmi les **12** ligands étudiés, deux molécules **2a** et **6a** ont des énergies d'interaction très proches de celle de la **HCQ**.

- **Profil d'interaction :**

Les composés **2a** et **2b** ont montré des interactions  $\pi$ -Anion avec **Glu166**, ainsi qu'une interaction alkyle avec **Met49** pour le composé **2b** (*Fig. 17a-b*). Le composé **2c** a révélé des liaisons hydrogène avec **Gly143**, ainsi que des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **Met49** et **Cys145** ; des interactions hydrogène-carbone avec **Thr25** ont également été identifiées (*Fig. 17d*). Le composé **2d** a interagi par des liaisons hydrogène avec **Gly143**, formé des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **Met49**, ainsi que des liaisons hydrogène-carbone avec **Thr25** et des interactions alkyle avec **Cys145** (*Fig. 17h*). Le composé **4a** a montré des liaisons hydrogène avec **Gly143**, des liaisons alkyle avec **Leu27** et **Cys145**, des liaisons hydrogène-carbone avec **Asn142** et **His163**, ainsi qu'une liaison  $\pi$ -Donor Hydrogène avec **Cys145** (*Fig. 17e*). Le composé **4b** a présenté des liaisons hydrogène avec **Gly143**,

des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **Leu27** et **Cys145**, des liaisons hydrogène-carbone avec **Asn142**, et des liaisons  $\pi$ -Donor Hydrogène avec **Cys145** (Fig. 17c). Le composé **4e** a également montré des liaisons hydrogène avec **Gly143**, des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **Leu27** et **Cys145**, des liaisons hydrogène-carbone avec **Asn142**, ainsi que des liaisons  $\pi$ -Donor Hydrogène avec **Cys145** (Fig. 17j).

Concernant les composés de la série 6, le composé **6a** a principalement interagi par des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **His41** et des liaisons alkyle avec **Leu27** et **Cys145** (Fig. 17k). Enfin, le composé **6b** a montré des liaisons hydrogène avec **Gly143**, des liaisons  $\pi$ -alkyle avec **His163**, des liaisons hydrogène-carbone avec **Thr25**, ainsi que des interactions alkyle avec **Cys145** et **Met165** ; il a également formé des liaisons  $\pi$ -Soufre avec **Cys145** (Fig. 17l).

### III.11. Prédiction des propriétés ADME et du caractère « drug-like » des dérivés de la coumarine :

#### III.11.1. Introduction à la prédiction ADMET et aux critères de caractère « drug-like » :

L'analyse ADMET joue un rôle crucial dans le processus de découverte des médicaments en évaluant des attributs clés, notamment les propriétés physicochimiques, la chimie médicinale, l'absorption, la distribution et la toxicité. Ces propriétés ADMET sont essentielles pour identifier les caractéristiques proches des médicaments et évaluer l'efficacité pharmacologique des candidats potentiels pour le développement thérapeutique.<sup>243</sup>

Les propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) des dérivés de la coumarine étudiés dans ce travail soulignent leur fort potentiel en tant que candidats médicamenteux, en particulier pour des agents actifs par voie orale.<sup>244</sup> Ces composés ont systématiquement affiché des scores de bioactivité supérieurs à **0**, confirmant ainsi leur haut potentiel pharmacologique.

Le caractère « drug-like » a été évalué de manière systématique à l'aide de la règle des cinq de Lipinski, de la règle de Veber, de celle d'Egan, de Ghose et de Muegge, en se concentrant sur des paramètres critiques tels que le poids moléculaire (**MW**), la lipophilie (**logP**), les accepteurs de liaisons hydrogène (**nHA**), les donneurs de liaisons hydrogène (**nHD**) et la surface polaire topologique (**TPSA**). La plateforme SwissADME a été utilisée pour prédire des paramètres cruciaux tels que les critères de Lipinski, la loi de Veber, ainsi que les règles d'Egan, Ghose et Muegge.<sup>245</sup> Les données obtenues via SwissADME comprennent le poids moléculaire (**MW**), le Consensus **Log Po/w**, le nombre de donneurs (**nHD**) et d'accepteurs (**nHA**) de liaisons hydrogène, le nombre de liaisons rotatives (**RoB**), la surface topologique polaire (**TPSA**), la réfractivité molaire (**MR**), le score de biodisponibilité (**BS**) et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (**BBB**). Un résumé de ces paramètres est présenté dans le **Tableau 4**.

Tous les composés testés respectent la règle des cinq de Lipinski avec **zéro** violation. Les dérivés de coumarine préparés satisfont les critères de Veber (liaisons rotatives <**10**, surface polaire <**140 Å<sup>2</sup>**), d'Egan (**logP** <**5**, poids moléculaire <**500**), de Ghose (poids moléculaire : **160–480**, **logP** : **-0,4 à 5,6**) et de Muegge, indiquant leur succès important à répondre aux exigences fixées par les règles de Lipinski, Veber, Egan, Ghose et Muegge. Les propriétés ADME calculées par SwissADME

<sup>243</sup> NAZEERULLA, F. (2023) 'Molecular docking and interaction of coumarin derivatives as inhibitors of growth factor receptors', *Innovare Journal of Medical Sciences*, pp. 20–30. doi:10.22159/ijms.2023.v11i2.47145.

<sup>244</sup> J. Liao, J. Liao, M. Zhang, Y. Yu, L. Cai, K. Le, W. Fu, Y. Qin, T. Hou, D. Li, Identification of oral bioavailable coumarin derivatives as potential AR antagonists targeting prostate cancer, *J. Med. Chem.* 67 (2024) 19395–19

<sup>245</sup> E. Lusiana, E. Sinaga, Z. Hafy, D.H. Harahap, R. Amin, I. Saleh, Natural antifibrosis potential of anthocyanin in ipomoea batatas against transforming growth factor beta type II receptor by in silico ADMET and molecular docking study, *Results Chem.* 13 (2025) 101970.

montrent que tous les ligands ont un poids moléculaire, des donneurs de liaisons hydrogène et un **logP** conformes à la règle des cinq de Lipinski.

Les composés bioactifs ont été évalués quant à leur biodisponibilité orale, un facteur clé influençant leur efficacité en tant qu'agents thérapeutiques.<sup>246</sup> Un composé est considéré comme bioactif si son score dépasse **0**, modérément actif si le score se situe entre **-5,0** et **0,0**, et inactif si le score est inférieur à **-5,0**.<sup>247</sup> Tous les composés ont montré des scores de bioactivité favorables (**Tableau 4**). Le caractère « drug-like », qui dépend principalement de la biodisponibilité orale, est souvent évalué à l'aide de la règle des cinq de Lipinski. Cette règle prédit la probabilité qu'un composé se comporte comme un médicament oral basé sur des paramètres tels que le poids moléculaire, les accepteurs de liaisons hydrogène, les donneurs de liaisons hydrogène et la lipophilie (**logP**).<sup>248</sup> Pour être considéré comme un candidat médicament, un composé ne devrait pas présenter plus d'une violation des critères suivants : un poids moléculaire inférieur à **500 Da**, au maximum **10** accepteurs de liaisons hydrogène, au maximum **5** donneurs de liaisons hydrogène, et une valeur de **logP** ≤ **5**.<sup>249</sup> En outre, un score de biodisponibilité orale d'au moins **0,5** est requis.<sup>250</sup> Un composé présentant une ou aucune violation est susceptible d'exhiber des propriétés typiques d'un médicament.<sup>251</sup>

La prédiction théorique des propriétés ADME (MW, logP, nHD, nHA) de tous les composés étudiés (**2a à 6c** et **HCQ**) a été réalisée (**Tableau 4**).

<sup>246</sup> Taha M, Ismail NH, Khan A, Shah SAA, Anwar A, Halim SA, et al. Synthesis of novel derivatives of oxindole, their urease inhibition and molecular docking studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25:3285–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.069>

<sup>247</sup> Newby D, Freitas AA, Ghafourian T. Decision trees to characterise the roles of permeability and solubility on the prediction of oral absorption. *Eur J Med Chem* 2015;90:751–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.006>

<sup>248</sup> A, C.M. (2017) 'Determination of molecular property, bioactivity score and binding energy of the phytochemical compounds present in *Cassia auriculata* by Molinspiration and DFT method', *TEXILA INTERNATIONAL JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES*, 2(2), pp. 8–22. doi:10.21522/tijbms.2016.02.02.art002.

<sup>249</sup> Mani, J.S.; Johnson, J.B.; Hosking, H.; Ashwath, N.; Walsh, K.B.; Neilsen, P.M.; Broszczak, D.A.; Naiker, M. Antioxidative and therapeutic potential of selected Australian plants: A review. *J. Ethnopharmacol.* 2021, 268, 113580. [CrossRef]

<sup>250</sup> Abdullahi, M.; Adeniji, S.E.; Arthur, D.E.; Haruna, A. Homology modeling and molecular docking simulation of some novel imidazo [1, 2-a] pyridine-3-carboxamide (IPA) series as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2021, 19, 12. [CrossRef]

<sup>251</sup> Ramírez, D.; Caballero, J. Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules* 2018, 23, 1038. [CrossRef]

**II- Tableau 4 Paramètres physicochimiques et propriétés ADME prédits par SwissADME pour les dérivés de la coumarine et l'hydroxychloroquine (HCQ)**

Composés	Mw	logP	nHA	nHD	RoB	TPSA	MR	BS	BBB	Les règles de Lipinski, Veber, Egan, Ghose et Muegge
	(≤500)	-0.4 to+5.6	<10	<5	<10	(<140 Å <sup>2</sup> )	40 to130			
<b>2a</b>	302.32	<b>2.53</b>	5	0	6	69.67	80.00	0.55	<b>Oui</b>	Tous les ligands étudiés sont conformes aux règles de Lipinski, Veber, Egan, Ghose et Muegge. <b>Oui</b>
<b>2b</b>	300.31	<b>2.25</b>	5	0	5	69.67	78.64	0.55	<b>Oui</b>	
<b>2c</b>	352.38	<b>3.11</b>	5	0	6	69.67	95.35	0.55	<b>Oui</b>	
<b>2d</b>	330.37	<b>3.02</b>	5	0	6	69.67	89.61	0.55	<b>Oui</b>	
<b>4a</b>	346.37	<b>2.84</b>	6	0	8	78.90	91.30	0.55	<b>Oui</b>	
<b>4b</b>	344.36	<b>2.54</b>	6	0	7	78.90	89.93	0.55	Non	
<b>4c</b>	410.46	3.74	6	0	8	78.90	111.61	0.55	Non	
<b>4d</b>	374.43	<b>3.37</b>	6	0	8	78.90	100.91	0.55	Non	
<b>4e</b>	396.43	3.38	6	0	8	78.90	106.65	0.55	Non	
<b>6a</b>	373.44	<b>3.18</b>	5	0	9	72.91	103.82	0.55	<b>Oui</b>	
<b>6b</b>	371.43	<b>2.99</b>	5	0	8	72.91	102.46	0.55	<b>Oui</b>	
<b>6c</b>	423.50	3.73	5	0	9	72.91	119.17	0.55	<b>Oui</b>	
<b>HCQ</b>	335.87	3.37	3	2	9	48.39	98.57	0.55	<b>Oui</b>	

**Règle de Lipinski** : MW<500g/mol, HBA≤10, HBD≤5, logP<5

**Règle de Veber** : Rob <10, TPSA <140 Å<sup>2</sup>.

**Règle d'Egan** : LogP <5, MW <500.

**Règle de Ghose** : MW (160–480), LogP (-0.4 to 5.6).

**Règle de Muegge** : MW (200–600), LogP (-2 to 5), TPSA <140 Å<sup>2</sup>, nHD≤5, nHA≤10, Rob≤15, Nombre d'anneaux ≤7, Nombre d'atomes de carbone > 4, Nombre d'hétéroatome >1.

### III.11.2. Propriétés moléculaires régissant le potentiel des médicaments oraux :

Tous les composés testés respectent la « règle des cinq » de Lipinski avec **0** violation. Les dérivés de coumarine préparés satisfont aux critères de **Veber** (liaisons rotatives <10, surface polaire <140 Å<sup>2</sup>), de **Egan** (**logP** <5, poids moléculaire <500), de **Ghose** (poids moléculaire : 160–480, **logP** : -0,4 à 5,6) et de **Muegge**, indiquant leur succès substantiel à répondre aux exigences fixées par les règles de **Lipinski, Veber, Egan, Ghose et Muegge**. Les propriétés **ADME** calculées par **SwissADME** ont montré que tous les ligands avaient leur **Mw**, leurs donneurs de liaisons hydrogène, et leur **logP** dans les limites de la règle des cinq de **Lipinski**.

Il est à noter que le ligand **4d** a la même valeur de **logP** que **HCQ**.

Les résultats montrent que les ligands **2a, 2b, 2c, 2d, 4a, 4b, 6a** et **6b** ont des valeurs de **logP** inférieures à celles de **HCQ**, ce qui suggère qu'ils sont moins toxiques et plus biodisponibles par

voie orale.<sup>252</sup> Cela soutient l'objectif de démontrer que ces ligands sont moins toxiques que **HCQ**, car les systèmes médicamenteux avec des valeurs de **logP** plus faibles ont tendance à présenter une toxicité réduite.

### III.11.3. Structural Flexibility and Membrane Permeability:

La capacité d'un composé à franchir la barrière hémato-encéphalique (BBB) dépend de plusieurs propriétés physico-chimiques, notamment le poids moléculaire, la lipophilie (**logP**), le nombre de donneurs (**nHD**) et d'accepteurs (**nHA**) de liaisons hydrogène, ainsi que la surface polaire topologique (**TPSA**). Ces critères sont principalement dérivés des travaux de **Lipinski** et des analyses intégrées dans l'outil **SwissADME**, notamment à travers le **BOILED-Egg plot**, qui permet une visualisation intuitive du potentiel de perméabilité intestinale et de pénétration dans le système nerveux central.

L'analyse des propriétés physicochimiques des dérivés de la coumarine met en évidence leur excellent profil de **perméabilité membranaire**, en lien direct avec leur respect généralisé des règles de **Lipinski, Veber, Egan, Ghose** et **Muegge**. Tous les composés présentent une **masse moléculaire (Mw)** inférieure à **500 g/mol**, un **logP** compris entre **2.25** et **3.74**, et une **surface polaire topologique (TPSA)** bien en deçà du seuil critique de **140 Å<sup>2</sup>**, des critères essentiels pour prédire une bonne absorption orale et une diffusion membranaire efficace. De plus, les faibles valeurs de **nHA** ( $\leq 6$ ), **nHD** (0 ou 2), et le nombre modéré de **liaisons rotatives (RoB  $\leq 9$ )** traduisent une flexibilité structurelle suffisante pour faciliter l'interaction avec les membranes biologiques.

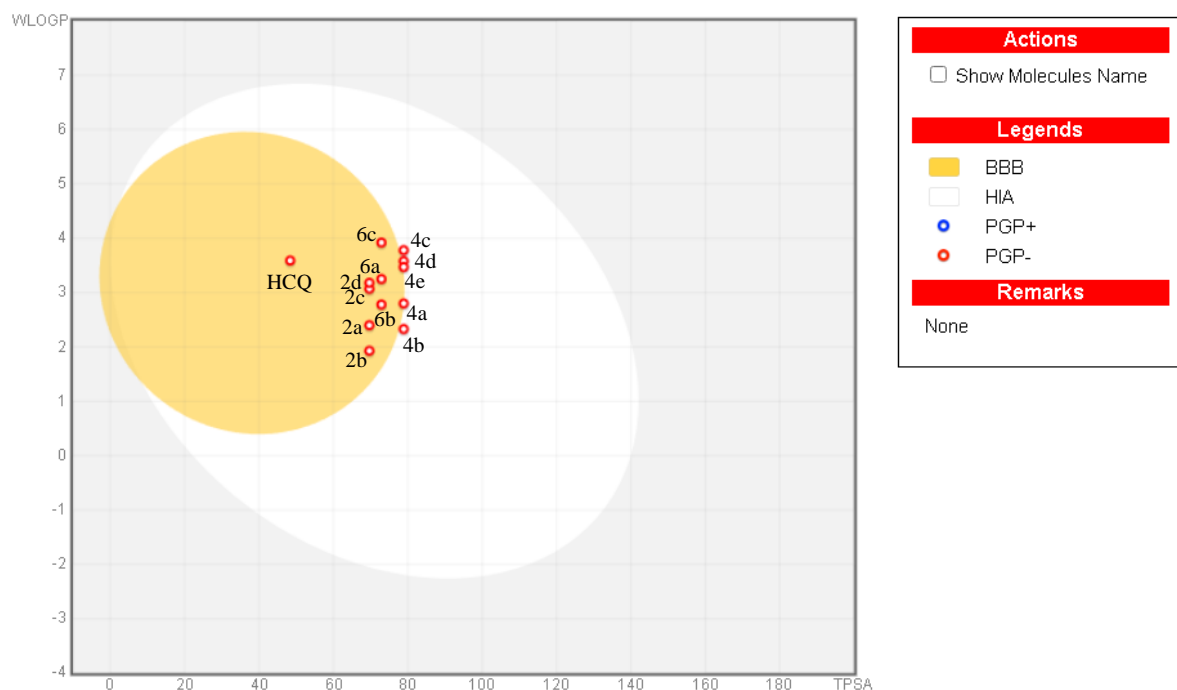
En particulier, les composés **2a** à **6c** affichent un **score de biodisponibilité (BS)** optimal (**0.55**), et la majorité d'entre eux (sauf **4b, 4c, 4d, 4e**) sont prédits comme capables de traverser la **barrière hémato-encéphalique (BBB)**, ce qui renforce leur potentiel en tant qu'agents actifs au niveau du système nerveux central. À titre de comparaison, **HCQ**, utilisé comme molécule de référence, présente un profil proche avec un **logP de 3.37**, une **TPSA de 48.39 Å<sup>2</sup>**, et une capacité similaire de pénétration membranaire.

L'ensemble de ces données suggère une forte **perméabilité transmembranaire** pour les dérivés analysés, les positionnant comme des candidats prometteurs pour une administration orale efficace, notamment dans les contextes thérapeutiques nécessitant une distribution systémique ou une action au niveau du **SNC**.

<sup>252</sup> M.F. Marmor, U. Kellner, T.Y. Lai, R.B. Melles, W.F. Mieler, Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision), *Ophthalmology* 123 (6) (2016) 1386–1394

De plus, SwissADME génère le **BOILED-Egg plot**, qui aide souvent à évaluer le potentiel des composés pour l'absorption gastro-intestinale et la pénétration dans le système nerveux central (SNC). **Figure 18**. Par ailleurs, à partir du BOILED-Egg plot, on peut observer que sept ligands : **2a, 2b, 2c, 2d, 6a, 6b, 6c** et **HCQ** ont été identifiés dans la région du « jaune d'œuf », indiquant une perméation accrue à travers la barrière hémato-encéphalique et une pénétration potentielle dans le système nerveux central (SNC). En outre, tous les ligands mentionnés étaient mis en évidence en rouge, suggérant une tendance à rester dans le cerveau plutôt qu'à en être expulsés, ce qui est cohérent avec leur impact potentiel sur le SNC. Leur position en périphérie du « **jaune d'œuf** » reflète un équilibre pharmacocinétique intelligent : elles possèdent une capacité potentielle à traverser la barrière hémato-encéphalique (**BBB**) si nécessaire, mais de manière moins marquée que l'**HCQ**. Cela suggère une moindre neurotoxicité et une meilleure sécurité d'emploi.

En outre, le BOILED-Egg plot a montré que cinq ligands : **4a, 4b, 4c, 4d** et **4e** étaient situés dans la région du « blanc d'œuf », indiquant un fort potentiel d'absorption gastro-intestinale. Ces résultats suggèrent que ces ligands pourraient être des médicaments oraux prometteurs avec des effets possibles sur le SNC,<sup>253</sup> ce qui est crucial dans le traitement des infections virales systémiques telles que la **COVID-19**.



**II- Figure 18 Représentation combinée Boiled egg (générée à l'aide de SwissADME) des dérivés de coumarine : 2a, 2b, 2c, 2d, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 6a, 6b, 6c et HCQ.**

<sup>253</sup> Islam, M.M., Singh, P.S. and Rushd, S. (2022) 'Hydroxychloroquine metabolites – an exploratory computational study', *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1), pp. 215–223. doi:10.5530/ijper.56.1.25.

### III.11.4. Comparaison avec l'Hydroxychloroquine (HCQ) :

L'analyse comparative des dérivés de la coumarine avec l'hydroxychloroquine (**HCQ**) révèle un **potentiel inhibiteur supérieur** chez plusieurs composés étudiés vis-à-vis de la protéase principale du **SARS-CoV-2** (Mpro). En particulier, les ligands **4c**, **4d** et **6c** ont affiché des énergies de liaison plus faibles que **HCQ**, tout en interagissant efficacement avec des résidus catalytiques essentiels du site actif, ce qui témoigne d'une forte affinité de liaison et d'un **potentiel inhibiteur notable**.

Par ailleurs, d'autres ligands tels que **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **4e** et **6b** ont également présenté des scores de liaison inférieurs à celui de l'**HCQ**, consolidant leur position en tant que **candidats antiviraux potentiellement efficaces**. Un autre paramètre pertinent est la **valeur de logP**, souvent corrélée au profil de toxicité. En ce sens, les ligands **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **6a** et **6b** ont montré des valeurs de logP inférieures à celle de l'**HCQ**, suggérant une **toxicité potentiellement réduite**.

Sur le plan pharmacocinétique (c'est-à-dire la capacité d'absorption, de distribution et de métabolisme du composé dans l'organisme) et pharmacodynamique (son efficacité thérapeutique et sa capacité à cibler l'enzyme virale), la majorité des composés respectent les critères établis par les règles de **Lipinski**, **Veber**, **Egan**, **Ghose** et **Muegge**, ce qui confirme leur **profil favorable en tant que candidats médicamenteux oraux**. De plus, leur position sur le BOILED-Egg plot — notamment à la périphérie du « jaune d'œuf » — indique une capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique de manière contrôlée, **limitant ainsi le risque de neurotoxicité**, contrairement à l'**HCQ**, qui y pénètre plus intensément.

Enfin, au regard des risques connus associés à l'administration de **doses élevées d'hydroxychloroquine**,<sup>254</sup> ces dérivés de la coumarine apparaissent comme des **alternatives thérapeutiques prometteuses**, conjuguant **efficacité antivirale et sécurité d'emploi**.

<sup>254</sup> Marmor, M. F.; Kellner, U.; Lai, T. Y. Y.; Melles, R. B.; Mieler, W. F. Recommendations on Screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* **2016**, *123* (6), 1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>.

### III.11.5. Différences physicochimiques clés entre les dérivés :

Les douze dérivés de coumarine synthétisés respectent l'ensemble des critères de **drug-likeness** (règles de Lipinski, Veber, Egan, Ghose et Muegge), comme indiqué dans le **Tableau 4**. Les principales différences observées au niveau de leurs propriétés physicochimiques et ADME, ainsi que leur signification, sont les suivantes :

- **Poids moléculaire (Mw)** : Intervalle compris entre **300,31 g/mol (2b)** et **423,50 g/mol (6c)**. Les composés de faible poids moléculaire (par exemple **2a, 2b**) présentent généralement une meilleure solubilité et biodisponibilité. En revanche, les composés de poids moléculaire plus élevé (par exemple **4c, 4d, 6c**) offrent des surfaces d'interaction plus larges, ce qui peut favoriser une affinité de liaison accrue avec la protéase principale (**Mpro**).
- **Lipophilicité (logP)** : Valeurs comprises entre **2,25 (2b)** et **3,74 (4c)**. Les composés ayant un logP élevé (par exemple **4c : 3,74 ; 6c : 3,73**) présentent une meilleure perméabilité cellulaire, ce qui est idéal pour cibler des enzymes intracellulaires comme **Mpro**. Toutefois, une lipophilicité excessive peut être associée à un risque de toxicité accru. Les composés à logP modéré (par exemple **2a, 2b**) assurent un bon équilibre entre perméabilité et sécurité, renforçant leur potentiel en tant que médicaments administrés par voie orale.
- **Surface polaire topologique (TPSA)** : Allant de **69,67 Å<sup>2</sup>** à **78,90 Å<sup>2</sup>**. Les composés avec une TPSA plus faible (par exemple **2a, 2b, 6c ; TPSA = 72,91 Å<sup>2</sup>**) sont associés à une meilleure absorption orale, ce qui améliore leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques oraux. Les valeurs plus élevées observées pour **4c** et **4d (78,90 Å<sup>2</sup>)** restent néanmoins dans les limites acceptables, bien qu'elles puissent être légèrement moins optimales pour l'absorption.
- **Liaisons rotatives (RoB)**: Tous les composés présentent moins de **10** liaisons rotatives, garantissant ainsi un équilibre optimal entre flexibilité moléculaire et rigidité structurale. Cette caractéristique est essentielle pour permettre l'adaptabilité conformationnelle tout en maintenant des interactions stables avec le site actif de **Mpro**. Par exemple, les composés **4c** et **4d** possèdent **8** liaisons rotatives, tandis que **6c** en possède **9**, soutenant ainsi leur capacité à former des interactions favorables avec la protéase cible.

### III.12. Conclusion de la troisième partie :

Cette étude fournit une vue d'ensemble approfondie du comportement pharmacocinétique et des interactions moléculaires des dérivés de la coumarine alkylés ciblant la protéase principale du SARS-CoV-2 (**Mpro**). Les résultats du docking moléculaire ont mis en évidence plusieurs composés prometteurs qui surpassent l'hydroxychloroquine (**HCQ**), laquelle a affiché une énergie de liaison de **-5,5 kcal/mol**.

L'analyse visuelle via Discovery Studio 2021 a révélé le rôle crucial des liaisons hydrogène dans la stabilisation des complexes ligand-protéine.

Points clés :

- Les ligands **4c**, **4d** et **6c** ont montré des énergies de liaison **-6 kcal/mol**, ce qui reflète une affinité de liaison supérieure et une interaction plus stable avec la cible virale.
- Les composés **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **4e** et **6b** ont également démontré des énergies plus faibles que celle de l'**HCQ**, consolidant leur intérêt pharmacologique.
- L'analyse ADME via *SwissADME* a mis en évidence que la plupart des dérivés étudiés respectent les règles de **Lipinski** et présentent de bons profils de perméabilité et d'absorption gastro-intestinale.
- Les ligands **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **6a** et **6b** ont montré des valeurs de **logP** inférieures à celle de l'**HCQ**, suggérant une toxicité potentiellement réduite et un meilleur profil de sécurité.

En résumé, les dérivés de coumarine identifiés dans cette étude se positionnent comme de sérieux candidats antiviraux contre le **SARS-CoV-2**, et méritent des investigations expérimentales approfondies, tant **in vitro** qu'**in vivo**, pour confirmer leur efficacité et leur innocuité.

**Conclusion du Chapitre II :**

Ce second chapitre a été consacré à l'approche expérimentale et théorique appliquée aux dérivés coumariniques, en intégrant successivement leur synthèse, leur réactivité structurale, puis leur évaluation *in silico* par docking moléculaire contre la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro).

Dans un premier temps, la synthèse des noyaux coumariniques de base via la condensation de Knoevenagel a permis l'obtention de composés 1, 3 et 5 aux rendements élevés et à la pureté satisfaisante. Cette stratégie, simple et reproductible, a posé les fondations pour la fonctionnalisation ciblée de ces noyaux par alkylation.

La deuxième partie a mis en œuvre des réactions d'alkylation sélectives en cascade, exploitant différents agents alkylants (bromure d'allyle, de propargyle, etc.), afin de générer une bibliothèque structurée de dérivés enrichis en fonctionnalités chimiques variées. L'étude approfondie des effets structuraux — notamment l'introduction de doubles et triples liaisons, de groupements ramifiés et aromatiques — a révélé leur rôle essentiel dans l'optimisation de la complémentarité stérique et l'interaction avec le site actif de la cible virale. L'analyse structurale (RMN, HRMS, DRX) a confirmé la validité des structures obtenues, soulignant la robustesse de la stratégie de synthèse.

Enfin, la troisième partie a permis d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques et les profils d'interaction moléculaire de ces dérivés par docking moléculaire. Les ligands **4c**, **4d** et **6c** se sont distingués par leurs énergies de liaison les plus faibles ( $-6,0$  kcal/mol), dépassant celles de l'hydroxychloroquine ( $-5,5$  kcal/mol), avec des interactions stabilisantes dans la poche catalytique de la Mpro. De plus, l'évaluation ADME, menée via SwissADME, a confirmé la conformité de la majorité des ligands aux règles de Lipinski, Egan, Veber et Ghose, avec des valeurs de  $\log P$  inférieures à celle de l'HCQ, suggérant une toxicité réduite et une meilleure biodisponibilité.

Ainsi, les travaux de ce chapitre démontrent le potentiel thérapeutique tangible des dérivés coumariniques synthétisés comme inhibiteurs prometteurs de la Mpro, et ouvrent la voie à des validations biologiques expérimentales plus poussées.

# **Partie expérimentale**

## Modes opératoires et données spectroscopiques

### I. Généralités :

La partie expérimentale de ce travail regroupe les détails techniques liés aux conditions expérimentales, aux réactifs utilisés, aux méthodes de purification, ainsi qu'aux techniques d'analyse spectroscopique employées pour confirmer la structure des composés synthétisés. Tous les protocoles décrits ont été réalisés dans des conditions contrôlées de laboratoire, conformément aux bonnes pratiques de synthèse en chimie organique.

#### I.1. Réactifs et solvants :

Tous les réactifs commerciaux et solvants ont été utilisés tels quels, sans purification supplémentaire :

- Éthanol (96 %, Sigma-Aldrich),
- Méthyl 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate (98 %, Sigma-Aldrich),
- Méthyl 8-éthoxy-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate (96 %, Sigma-Aldrich),
- Méthyl 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate (96 %, Sigma-Aldrich),
- Bromure de propargyle (96 %, Sigma-Aldrich),
- Chlorure de benzyle (98,5 %, Sigma-Aldrich),
- 1-Bromo-3-méthylbut-2-ène (96 %, Sigma-Aldrich),
- Méthyl chlorure de benzyle (98 %, Sigma-Aldrich),
- Bromure d'allyle (97 %, Sigma-Aldrich),
- Acétone (99,9 %, Sigma-Aldrich),
- Carbonate de potassium anhydre ( $K_2CO_3$ ) (99,0 %, Sigma-Aldrich),
- Chlorure de sodium (NaCl) (99 %, Sigma-Aldrich), utilisé pour le lavage de la phase organique,
- Sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) (99 %, Sigma-Aldrich),
- Sulfate de sodium ( $Na_2SO_4$ ) (99 %, Sigma-Aldrich), utilisés pour le séchage des extraits organiques,
- Hexane (98,5 %, Sigma-Aldrich), utilisé pour les recristallisations.

La nomenclature des composés est donnée systématiquement en anglais selon les règles établies par l'IUPAC.

## I.2. Appareillage :

- **Chromatographie :**

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques de gel de silice (**E. Merck Kieselgel 60 F-254**) et visualisée sous **lumière UV à 254 nm**. Les valeurs du facteur de rétention (**Rf**) ont été utilisées pour suivre l'avancement des réactions et évaluer la pureté des composés synthétisés. Tous les composés ont été analysés en utilisant un système solvant éther de pétrole – diéthyléther (P-Et<sub>2</sub>O) dans un rapport de 1:3 comme phase mobile, ce qui a permis d'obtenir une résolution optimale et des valeurs de Rf cohérentes.

- **Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) :**

Les analyses de masse ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre **Bruker micrOTOF-Q II** en mode ionisation électrospray (ESI). Les mesures ont été effectuées en mode positif (capillary voltage : **4,5 kV**) et négatif (**3,0 kV**), avec une pression de gaz nébuliseur de **1,8 bar**, un débit de gaz de séchage de **8,0 L/min**, et une température de séchage de **200 °C**. La plage de détection a été fixée entre **50 et 1500 m/z**, avec un étalonnage interne réalisé au formiate de sodium.

- **Diffraction des rayons X (DRX) :**

L'analyse par diffraction des rayons X a été utilisée pour confirmer la structure tridimensionnelle du composé **2b**, en validant notamment l'arrangement spatial des substituants.

- **Point de fusion :**

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide de l'appareil **Stuart SMP30**, sans correction.

- **Analyse spectroscopique RMN :**

Les spectres RMN du proton (<sup>1</sup>H) et du carbone (<sup>13</sup>C) ont été enregistrés dans le **CDCl<sub>3</sub>** à **25 °C**, en utilisant un spectromètre **Bruker AC600**.

- Pour la RMN <sup>1</sup>H : fréquence **600 MHz**, largeur spectrale **12 ppm**, temps de répétition des impulsions **2 s**, **64 scans**.
- Pour la RMN <sup>13</sup>C : fréquence **151 MHz**, largeur spectrale **240 ppm**, temps de répétition des impulsions **5 s**, **1024 scans**. Les déplacements chimiques sont exprimés en **ppm (δ)** par rapport au **TMS** (δ = 0.00 ppm).

## II. Mode opératoires et données spectroscopiques :

### II.1. Mode opératoire :

#### II.1.1. Synthèse des dérivés de la coumarine (composés **1**, **3** et **5**) :

Trois dérivés de la coumarine, à savoir la Coumarine **1** (methyl 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate), la Coumarine **3** (methyl 8-éthoxy-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate), et la Coumarine **5** (methyl 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate), ont été préparés selon une procédure générale, avec variation du dérivé aldéhydique utilisé.

Dans un ballon monocol de 100 mL placé dans un bain de glace avec agitation magnétique, le malonate de méthyle (10,81 g, 1 équiv.) a été dissous dans 30 mL d'éthanol. La pipéridine (1 mL) a été ajoutée comme catalyseur dans 10 mL d'éthanol, et le mélange a été agité pendant 15 minutes.

Le dérivé aldéhydique correspondant a ensuite été ajouté goutte à goutte dans 20 mL d'éthanol :

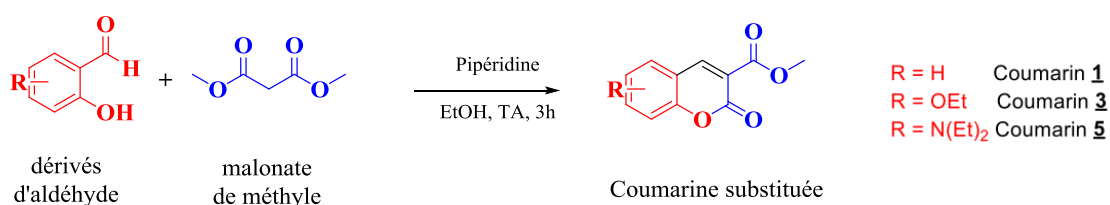
- salicyaldéhyde (12,2 g, 1 équiv.) pour la Coumarine **1**.
- o-vanilline (15,2 g, 1 équiv.) pour la Coumarine **3**.
- 4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzaldéhyde (18,3 g, 1 équiv.) pour la Coumarine **5**.

Les mélanges réactionnels ont été agités à température ambiante pendant 3 heures, et le suivi de la réaction a été effectué par CCM (éluant : AcOEt / pétrole (1:8)).

À la fin de la réaction, chaque mélange a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (**3 × 15 mL**), séché sur sulfate de sodium anhydre, puis concentré sous pression réduite.

Les solides obtenus ont été purifiés par **recristallisation** à partir d'un mélange **acétate d'éthyle / hexane (1:1)**.

La chromatographie sur couche mince (**CCM**) a été réalisée sur des plaques de silice Kieselgel 60 F-254 (E. Merck), et les composés ont été visualisés sous lumière UV à 254 nm. Ce procédé de synthèse est représenté dans le schéma suivant :



### II.1.2. Synthèse des dérivés alkylés de la coumarine (2a–2d, 4a–4e, 6a–6c) :

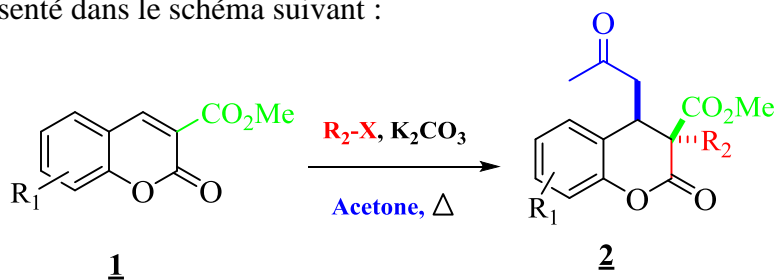
Un total de 12 dérivés asymétriques de la coumarine ont été synthétisés via une réaction en cascade d'addition suivie d'une alkylation. Trois précurseurs de coumarine (Coumarine **1**, Coumarine **3** et Coumarine **5**) ont été utilisés comme matériaux de départ, donnant naissance aux composés **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **6a**, **6b** et **6c**, avec des rendements élevés.

Dans un ballon bicol de 100 mL, les dérivés de la coumarine (10 mmol) sont dissous dans 20 mL d'acétone anhydre. Si nécessaire, le ballon est purgé avec un gaz inerte (azote ou argon) pour maintenir des conditions anhydres. Ensuite, du carbonate de potassium anhydre ( $K_2CO_3$ , 25 mmol, 3,45 g) est ajouté, et la suspension est agitée pendant 10 minutes à température ambiante.

Une solution du dérivé halogéné R–Br ou R–Cl (15 mmol) dissoute dans 10 mL d'acétone anhydre est ensuite ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule de coulée. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux à 56 °C pendant 7 heures.

Après reflux, le mélange est refroidi à température ambiante, puis 25 mL d'eau sont ajoutés pour arrêter la réaction. Le tout est transféré dans une ampoule à décanter et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle (3 × 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (saumure) afin d'éliminer les impuretés hydrosolubles, puis séchées sur du sulfate de magnésium anhydre ( $MgSO_4$ ).

Le desséchant est filtré, et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir le produit brut. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (maillage 60–120), en utilisant un gradient de pentane / éther diéthylique (50:50) comme éluant. Les fractions sont surveillées par chromatographie sur couche mince (CCM) jusqu'à l'obtention exclusive du produit désiré. La CCM est réalisée sur des plaques de silice Kieselgel 60 F-254 (E. Merck) et les composés sont visualisés sous lumière UV à 254 nm. . Ce procédé de synthèse est représenté dans le schéma suivant :



$R_1 = H, -OEt, -N(Et)_2$

$R_2 =$  Allyle, propargyle, benzyle, méthylbenzyle, 3-méthylbut-2-ène, 2-bromoprop-1-ène

X= Br, Cl

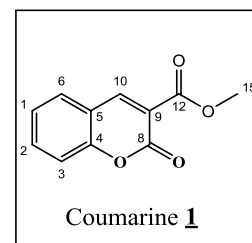
## II.2. Caractérisation spectroscopique :

### II.2.1. Coumarines précurseurs : composés 1, 3 et 5

#### • Dérivé de coumarine 1 :

Produit du **méthyl 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate**: Solide jaunâtre (rendement : 95 %), p.f. : 110–111 °C.

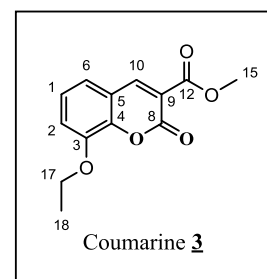
- $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,26 (dd,  $J = 8,3$  ; 1,5 Hz, 1H), 7,19–7,15 (m, 2H), 6,25 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,96 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (C12) 163,86 ; (C8) 156,45 ; (C4) 149,65 ; (C2) 146,42 ; (C6) 145,03 ; (C1) 124,80 ; (C5) 120,57 ; (C10) 118,50 ; (C3) 117,89 ; (C9) 116,98 ; (C15) 52,91.



#### • Dérivé de coumarine 3 :

Produit du **méthyl 8-méthoxy-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate**: Solide vert jaunâtre (rendement : 97 %), p.f. : 143–144 °C.

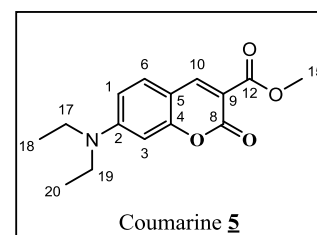
- $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  8,49 (s, 1H, H-4), 7,22 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 3,96 (s, 3H, H-11), 3,93 (s, 3H, H-1).
- $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (C12) 163,00 ; (C8) 156,07 ; (C3) 149,33 ; (C4) 146,82 ; (C1) 144,69 ; (C5) 124,66 ; (C6) 120,50 ; (C10) 118,24 ; (C9-C2) 117,81 ; (C17) 115,75 ; (C15) 56,22 ; (C18) 52,68.



#### • Dérivé de coumarine 5 :

Produit du **méthyl 7-(diéthylamino)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate**: Huile brune (rendement : 88 %).

- $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,40–7,34 (m, 1H), 6,62 (dd,  $J = 8,9$  ; 1,9 Hz, 1H), 6,42 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H).



- $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (C12) 164,82 ; (C4) 158,41 ; (C8) 158,38 ; (C2) 152,94 ;

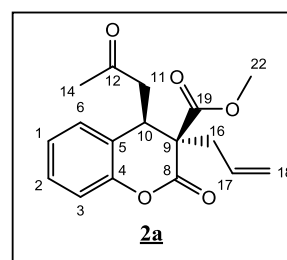
(C6) 149,64 ; (C10) 131,18 ; (C9) 109,66 ; (C1) 107,96 ; (C5) 107,55 ; (C3) 96,40 ; (C15) 52,27 ; (C17-19) 45,10 ; (C18-C20) 12,37.

## II.2.2. Dérivés alkylés de la coumarine : composés 2a–2d, 4a–4e, 6a–6c

### • Dérivé de coumarine **2a** :

Produit du méthyl **(3S,4R)-3-allyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate**: Solide blanc (rendement : 95 %), p.f. : 152–153 °C, Rf = 0,6 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,26–7,22 (m, 1H), 7,08–6,99 (m, 3H), 5,75–5,66 (m, 1H), 5,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 17,0 ; 2,9 ; 1,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 7,9 ; 4,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 18,5 ; 4,3 Hz, 1H), 2,86–2,73 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 14,2 ; 7,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H).

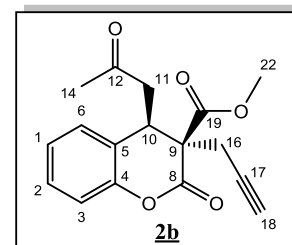


- **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,0 ; (C19) 169,2 ; (C8) 165,8 ; (C4) 150,3 ; (C17) 131,2 ; (C5) 128,8 ; (C6) 127,2 ; (C2) 125,0 ; (C1) 124,7 ; (C3) 120,5 ; (C18) 116,4 ; (C9) 56,1 ; (C22) 52,7 ; (C11) 44,0 ; (C16) 36,7 ; (C14) 36,0 ; (C10) 30,0.
- **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 303,1227. Trouvé : 303,1227

### • Dérivé de coumarine **2b** :

Produit du méthyl **(3S,4R)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate**: Solide blanc (rendement : 95 %), p.f. : 159–162 °C, Rf = 0,6 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,31–7,20 (m, 1H), 7,11–7,02 (m, 2H), 6,89 (dt, J = 7,6 ; 1,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 8,9 ; 3,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,16 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 4,0 ; 3,1 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 18,5 ; 8,9 Hz, 1H), 2,88–2,74 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (t, J = 2,7 Hz, 1H).

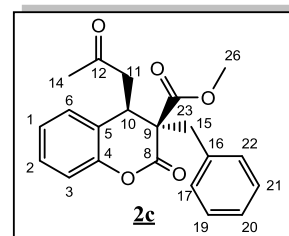


- **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,0 ; (C19) 168,3 ; (C8) 165,4 ; (C4) 150,3 ; (C5) 128,9 ; (C6) 126,5 ; (C1) 125,1 (C2) ; (C3) 124,02 ; (C17) 116,5 ; (C18) 72,8 ; (C9) 55,6 ; (C22) 53,1 ; (C11) 42,6 ; (C14) 35,4 ; (C10) 30,0 ; (C16) 22,7.
- **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 301,1071. Trouvé : 301,1070.

• Dérivé de coumarine **2c** :

Produit du méthyl **(3S,4R)-3-benzyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate**: Solide blanc (rendement : 80 %), p.f. : 175–175,5 °C, Rf = 0,6 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : δ 7,22–7,14 (m, 4H), 7,06–6,95 (m, 5H), 3,72 (dd, J = 7,9 ; 4,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 18,5 ; 4,5 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 18,2 ; 8,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H).



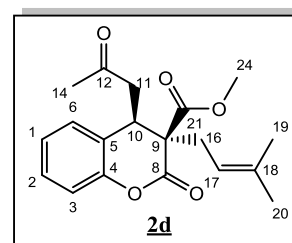
- <sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (C12) 204,7 ; (C23) 169,0 ; (C8) 165,4 ; (C4) 150,2 ; (C16) 134,2 ; (C5) 129,9 ; (C6) 128,9 ; (C19-C21) 128,4 ; (C17) 128,1 ; (C22) 127,6 ; (C1) 125,0 ; (C2) 124,9 ; (C20) 116,4 ; (C3) 57,8 ; (C9) 52,7 ; (C26) 45,4 ; (C11) 38,3 ; (C15) 36,7 ; (C14-C10) 30,0.

- HRMS (ESI) : m/z calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 353,1384. Trouvé : 353,1378.

• Dérivé de coumarine **2d** :

Produit du méthyl **(3S,4R)-3-(3-méthylbut-2-én-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate**: Solide blanc (rendement : 90 %), p.f. : 166 °C, Rf = 0,6 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : δ 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,06 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 7,6 ; 4,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 18,5 ; 4,5 Hz, 1H), 2,84–2,70 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 14,8 ; 8,1 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).



- <sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (C12) 205,20 ; (C21) 169,51 ; (C8) 165,97 ; (C4) 150,21 ; (C18) 136,88 ; (C5) 128,71 ; (C6) 127,43 ; (C2-C1) 124,95 ; (C17) 116,65 ; (C3) 116,28 ; (C9) 56,34 ; (C24) 52,73 ; (C11) 44,53 ; (C16) 36,22 ; (C14) 31,32 ; (C10) 30,02 ; (C20) 25,96 ; (C19) 17,78.

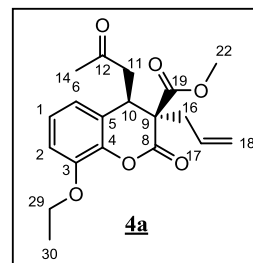
- HRMS (ESI) : m/z calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 331,1540. Trouvé : 331.
- HRMS (ESI) : m/z calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 353,1359. Trouvé : 353.

• **Dérivé de coumarine 4a** :

Produit du **méthyl (3S,4R)-3-allyl-8-éthoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate**:

Solide jaune (rendement : 98 %), p.f. : 170–172 °C, Rf = 0,4 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 17,1 ; 8,6 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 7,5 ; 4,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 18,5 ; 4,5 Hz, 1H), 2,80–2,70 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 14,2 ; 7,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,21 ; (C19) 169,27 ; (C8) 165,39 ; (C3) 146,44 ; (C4) 144,93 ; (C17) 139,56 ; (C5) 131,13 ; (C1) 125,85 ; (C6) 124,99 ; (C18) 120,52 ; (C2) 112,97 ; (C29) 64,97 ; (C9) 55,83 ; (C22) 52,82 ; (C11) 44,23 ; (C16) 36,71 ; (C14) 36,14 ; (C10) 30,13 ; (C30) 14,74.

• **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 347,1489. Trouvé : 347.

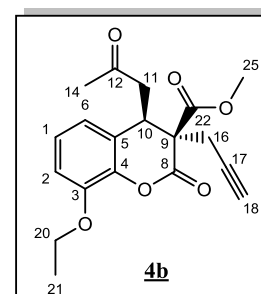
**HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 369,1309. Trouvé : 369.

• **Dérivé de coumarine 4b** :

Produit du **méthyl (3S,4R)-8-éthoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate**:

Solide jaune (rendement : 91 %), p.f. : 185–185,5 °C, Rf = 0,4 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

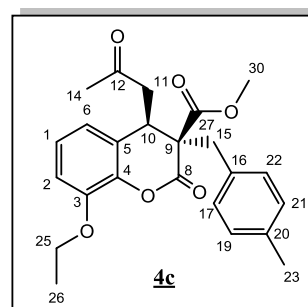
• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,14 (td, J = 17,4 ; 16,4 ; 2,9 Hz, 2H), 2,97 (dd, J = 18,5 ; 8,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 17,1 ; 2,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,17 ; (C22) 168,42 ; (C8) 164,92 ; (C3) 146,54 ; (C4) 139,64 ; (C5) 125,43 ; (C1) 125,10 ; (C6) 118,49 ; (C2) 113,29 ; (C17) 77,24 ; (C18) 72,85 ; (C20) 64,92 ; (C9) 55,35 ; (C25) 53,19 ; (C11) 43,04 ; (C14) 35,66 ; (C10) 30,08 ; (C20) 22,88 ; (C21) 14,76.

• **Dérivé de coumarine 4c** :

Produit du méthyl (3S,4R)-8-éthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate: Solide jaune (rendement : 82 %), p.f. : 195–197 °C, Rf = 0,4 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).



• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 6,89 (dd, J = 15,3 ; 8,1 Hz, 3H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 7,9 ; 4,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36–3,28 (m, 1H), 3,18–3,09 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 18,1 ; 7,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

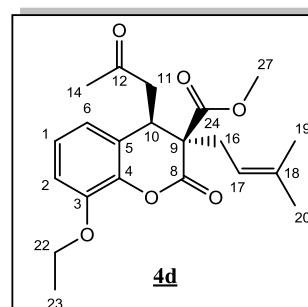
• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 204,97 ; (C27) 169,15 ; (C8) 165,11 ; (C3) 146,49 ; (C4) 138,35 ; (C16) 137,19 ; (C20) 130,97 ; (C5) 129,46 ; (C19–C21) 128,63 ; (C17–C22) 125,04 ; (C1) 119,56 ; (C6) 112,82 ; (C2) 64,76 ; (C25– C9) 57,58 ; (C30) 52,78 ; (C11) 45,70 ; (C15) 37,90 ; (C14) 36,73 ; (10) 30,24 ; (C23) 21,12 ; (C26) 14,83.

• **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 411,1802. Trouvé : 411.  
**HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 433,1622. Trouvé : 433.

• **Dérivé de coumarine 4d** :

Produit du méthyl (3S,4R)-8-éthoxy-3-(3-méthylbut-2-én-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate: Solide jaune (rendement : 80 %), p.f. : 186–188 °C, Rf = 0,4 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 7,7 ; 5,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,00 (dd, J = 18,4 ; 4,8 Hz, 1H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 14,7 ; 7,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,3 Hz, 6H).



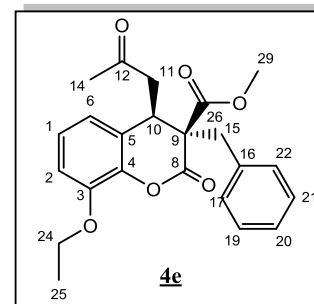
• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 204,95 ; (C24) 169,31 ; (C8) 165,22 ; (C3) 146,13 ; (C4) 139,29 ; (C18) 136,52 ; (C5) 125,97 ; (C1) 124,70 ; (C17) 118,59 ; (C6) 116,54 ; (C2) 112,56 ; (C22) 64,43 ; (C9) 55,96 ; (C27) 52,47 ; (C11) 44,60 ; (C16) 36,35 ; (C14) 31,11 ; (C10) 29,80 ; (C20) 25,51 ; (C19) 17,46 ; (C23) 14,48.

• Dérivé de coumarine **4e** :

Produit du méthyl (3S,4R)-3-benzyl-8-éthoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate:

Solide jaune (rendement : 80 %), p.f. : 191–192 °C, Rf = 0,4 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,09 (q, J = 6,5 ; 5,3 Hz, 3H), 6,92 (dd, J = 19,8 ; 8,3 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 57,0 ; 7,7 Hz, 3H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 7,7 ; 4,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44–3,39 (m, 1H), 3,26–3,18 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 18,2 ; 7,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H).



- **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 204,66 ; (C26) 168,77 ; (C8) 164,76 ; (C3) 146,65 ; (C16) 146,16 ; (C4) 139,19 ; (C5) 133,86 ; (C19-C21) 129,74 ; (C17-22) 128,13 ; (C20) 127,24 ; (C1) 124,77 ; (C6) 119,11 ; (C2) 112,52 ; (C24) 64,42 ; (C9) 57,19 ; (C29) 52,48 ; (C11) 45,28 ; (C15) 37,94 ; (C14) 36,45 ; (C10) 29,85 ; (C25) 14,50.

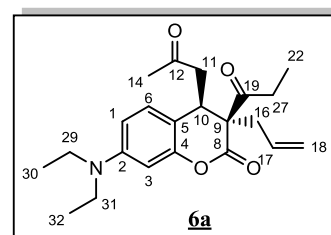
- **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 397,1646. Trouvé : 397.

**HRMS (ESI)** : m/z calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 419,1465. Trouvé : 419.

• Dérivé de coumarine **6a** :

Produit du méthyl (3S,4R)-3-allyl-7-(diéthylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate: Huile brune (rendement : 98 %), Rf = 0,5 (gradient : P–Et<sub>2</sub>O : 1/3).

- **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 8,5 ; 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,77 (td, J = 17,2 ; 7,3 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 7,7 ; 4,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,11 (dd, J = 18,3 ; 4,6 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 14,2 ; 6,5 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 18,3 ; 7,8 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 14,2 ; 8,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H).



- **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C19) 205,85 ; (C12) 169,67 ; (C8) 166,55 ; (C4) 151,34 ; (C2) 148,30 ; (C17) 131,59 ; (C6) 127,74 ; (C5) 120,23 ; (C18) 110,13 ; (C1) 108,01 ; (C3) 99,06 ; (C9) 56,81 ; (C29-C31) 52,76 ; (C11) 44,46 ; (C16) 36,94 ; (C27) 35,66 ; (C10) 30,24 ; (C30-C32) 12,45.

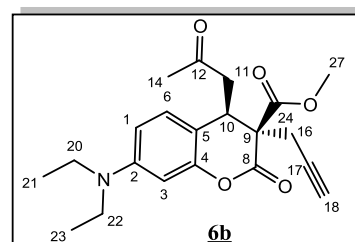
• **HRMS (ESI)** : m/z calcd. pour  $C_{21}H_{28}NO_5^+$   $[M+H]^+$  : 374,1962. Trouvé : 374.

**HRMS (ESI)** : m/z calcd. pour  $C_{21}H_{27}NNaO_5^+$   $[M+Na]^+$  : 396,1781. Trouvé : 396.

• **Dérivé de coumarine 6b** :

Produit du **méthyl (3S,4R)-7-(diéthylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate**: Huile brune (rendement : 95 %),  $R_f = 0,5$  (gradient : P-Et<sub>2</sub>O : 1/3).

• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64–6,55 (m, 1H), 6,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,0 ; 3,4 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,31 (q, J = 7,1 Hz, 5H), 3,18–2,99 (m, 3H), 2,89 (dd, J = 18,3 ; 9,0 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 17,1 ; 2,5 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H).



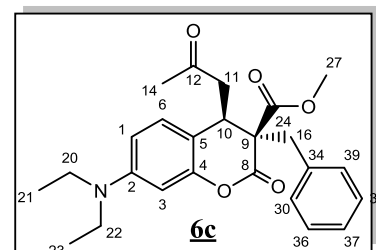
• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,77 ; (C24) 168,80 ; (C8) 166,10 ; (C4) 151,39 ; (C2) 148,36 ; (C6) 127,08 ; (C5) 109,48 ; (C1) 108,08 ; (C3) 99,23 ; (C17) 77,63 ; (C18) 72,57 ; (C9) 56,20 ; (C27) 53,11 ; (C20-C22) 44,47 ; (C11) 43,51 ; (C14) 34,99 ; (C10) 30,10 ; (C16) 22,81 ; (C21-C23) 12,44.

• **HRMS (ESI)** : m/z calcd. pour  $C_{21}H_{26}NO_5^+$   $[M+H]^+$  : 372,1805. Trouvé : 372.

• **Dérivé de coumarine 6c** :

Produit du **méthyl (3S,4R)-3-benzyl-7-(diéthylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate**: Huile brune (rendement : 80 %),  $R_f = 0,5$  (gradient : P-Et<sub>2</sub>O : 1/3).

• **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : δ 7,20 (q, J = 7,3 ; 6,5 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,5 ; 2,1 Hz, 1H), 6,37 (dt, J = 8,6 ; 2,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,69–3,62 (m, 4H), 3,30 (q, J = 6,6 Hz, 5H), 3,17–3,03 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 18,0 ; 8,0 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,13 (t, J = 6,6 Hz, 6H).



• **<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (C12) 205,60 ; (C24) 169,46 ; (C8) 166,12 ; (C36-C38) 151,40 ; (C30-39) 148,38 ; (C37) 137,47 ; (C5) 129,68 ; (C1) 128,63 ; (C3) 98,92 ; (C9) 58,49 ; (C27) 52,72 ; (C20-C22) 45,17 ; (C11) 44,48 ; (C16) 38,47 ; (C14) 36,38 ; (C10) 30,30 ; (C21-C23) 12,49.

# **Conclusion Générale**

## Conclusion Générale :

Les coumarines, en tant que composés hétérocycliques naturels à large spectre d'activités biologiques, ont démontré un potentiel remarquable dans le développement de nouvelles entités thérapeutiques. À travers cette thèse, nous avons entrepris une approche intégrée, alliant synthèse organique et modélisation moléculaire, afin de concevoir, préparer et évaluer de nouveaux dérivés de la coumarine comme inhibiteurs potentiels de la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2.

Dans un premier temps, une revue bibliographique approfondie a permis d'illustrer la diversité des activités biologiques associées aux coumarines, ainsi que les avancées méthodologiques en matière de réactivité, de synthèse et de modélisation par docking moléculaire. Cette synthèse théorique a posé les bases nécessaires à la compréhension des enjeux structuraux et pharmacologiques liés à cette classe de composés.

Sur le plan expérimental, nous avons mis en œuvre une stratégie de synthèse ciblée basée sur la condensation de Knoevenagel suivie d'une alkylation en cascade, permettant l'obtention d'une série de dérivés fonctionnalisés de la coumarine (2a–2d, 4a–4e, 6a–6c). L'optimisation des conditions réactionnelles a conduit à de bons rendements et à une sélectivité remarquable. Les composés obtenus ont été rigoureusement caractérisés par spectroscopie RMN, HRMS, et dans un cas confirmé par diffraction des rayons X.

L'étude *in silico*, effectuée via AutoDock Vina et visualisée par Discovery Studio 2021, a révélé que plusieurs dérivés présentaient une affinité de liaison supérieure à celle de l'hydroxychloroquine, notamment les composés **4c**, **4d** et **6c**, suggérant un potentiel inhibiteur significatif vis-à-vis de la Mpro. De plus, l'évaluation ADME des dérivés testés a montré qu'ils respectaient majoritairement les critères de Lipinski, avec de bonnes propriétés de perméabilité membranaire et une toxicité présumée réduite.

Ainsi, ce travail met en évidence la pertinence des dérivés coumariniques alkylés comme candidats antiviraux prometteurs, et propose une méthodologie reproductible pour leur conception rationnelle. Il constitue un socle de données solide en vue d'études biologiques complémentaires (*in vitro* et *in vivo*) pour confirmer leur efficacité pharmacologique et leur profil de sécurité.

## Références Bibliographiques

1. Balewski, Ł.; Szulta, S.; Jalińska, A.; Kornicka, A. A Mini-Review: Recent advances in Coumarin-Metal complexes with biological properties. *Frontiers in Chemistry* **2021**, *9*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.781779>.
2. Wu, Y.; Xu, J.; Liu, Y.; Zeng, Y.; Wu, G. A review on Anti-Tumor Mechanisms of Coumarins. *Frontiers in Oncology* **2020**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592853>.
3. Kılıç, C. S. Herbal coumarins in healthcare. In *Elsevier eBooks*; 2021; pp 363–380. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85852-6.00003-2>.
4. Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.
5. Elmusa, S.; Elmusa, M.; Elmusa, B.; Kasımoğulları, R. Coumarins: Chemical synthesis, properties and applications. *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi* **2025**, *13* (1), 131–170. <https://doi.org/10.29130/dubited.1441144>.
6. Nazir, M.; Ahmad, M.; Aslam, S.; Rafiq, A.; Al-Hussain, S.; Zaki, M. A comprehensive update of Anti-COVID-19 activity of heterocyclic compounds. *Drug Design Development and Therapy* **2024**, *Volume 18*, 1547–1571. <https://doi.org/10.2147/dddt.s450499>.
7. Chidambaram, S. K.; Ali, D.; Alarifi, S.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. In silico molecular docking: Evaluation of coumarin based derivatives against SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health* **2020**, *13* (11), 1671–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.002>.
8. Chidambaram, S.; El-Sheikh, M. A.; Alfarhan, A. H.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. Synthesis of novel coumarin analogues: Investigation of molecular docking interaction of SARS-CoV-2 proteins with natural and synthetic coumarin analogues and their pharmacokinetics studies. *Saudi Journal of Biological Sciences* **2020**, *28* (1), 1100–1108. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.038>.
9. Bencheikh, B.; Cheriet, M.; Djemil, R.; Khatmi, D. In Silico study of selected natural products as SARS-COV-2 MProBinder: Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2022**, *43* (6), 5103–5115. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2097279>.
10. Mir, S. A.; Meher, R. K.; Nayak, B. Molecular modeling and simulations of some antiviral drugs, benzyloquinoline alkaloid, and coumarin molecules to investigate the effects on

- Mpro main viral protease inhibition. *Biochemistry and Biophysics Reports* **2023**, *34*, 101459. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101459>.
11. Özdemir, M.; Köksoy, B.; Ceyhan, D.; Sayın, K.; Erçağ, E.; Bulut, M.; Yalçın, B. Design and in silico study of the novel coumarin derivatives against SARS-CoV-2 main enzymes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2020**, *40* (11), 4905–4920. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1863263>.
  - 12.<sup>1</sup> Mohamed, N. M.; Eltelbany, R. F. A. Synthetic coumarin derivatives as SARS-COV-2 major protease inhibitors: design, synthesis, bioevaluation and molecular docking. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (47), 13616–13626. <https://doi.org/10.1002/slct.202103658>.
  - 13.<sup>1</sup> Mun, C. S.; Hui, L. Y.; Sing, L. C.; Karunakaran, R.; Ravichandran, V. Multi-targeted molecular docking, pharmacokinetics, and drug-likeness evaluation of coumarin based compounds targeting proteins involved in development of COVID-19. *Saudi Journal of Biological Sciences* **2022**, *29* (12), 103458. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103458>.
  - 14.<sup>1</sup> Wardrop, D.; Keeling, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology* **2008**, *141* (6), 757–763. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x>.
  - 15.<sup>1</sup> Trailokya, A. Acenocoumarol in thromboembolic disorders. *Cardiovascular Pharmacology Open Access* **2015**, *04* (04). <https://doi.org/10.4172/2329-6607.1000157>.
  - 16.<sup>1</sup> Székely, O.; Miyazawa, K.; Lip, G. Y. H. Current and emerging pharmacotherapy for ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2018**, *19* (18), 1999–2009. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1537368>.
  - 17.<sup>1</sup> Bang, N. C.; Aбышев, A. Z.; Ivkin, D. Yu. Synthesis and in vivo evaluation of new coumarin conjugates as potential Indirect-Action anticoagulants. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, *53* (5), 419–422. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02013-z>.
  - 18.<sup>1</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.
  - 19.<sup>1</sup> Milanović, Ž.; Antonijević, M.; Avdović, E.; Simić, V.; Milošević, M.; Dolićanin, Z.; Kojić, M.; Marković, Z. In silico evaluation of pharmacokinetic parameters, delivery, distribution and anticoagulative effects of new 4,7-dihydroxycoumarin derivative. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2023**, *42* (16), 8343–8358. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2245071>.

20. <sup>1</sup> Garg, S. S.; Gupta, J.; Sharma, S.; Sahu, D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2020**, *152*, 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105424>.
21. <sup>1</sup> Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q. Coumarin-Fused Coumarin: Antioxidant Story from N,N-Dimethylamino and Hydroxyl Groups. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2015**, *63* (13), 3516–3523. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00399>.
22. <sup>1</sup> Wang, G.; Liu, Y.; Zhang, L.; An, L.; Chen, R.; Liu, Y.; Luo, Q.; Li, Y.; Wang, H.; Xue, Y. Computational study on the antioxidant property of coumarin-fused coumarins. *Food Chemistry* **2019**, *304*, 125446. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125446>.
23. <sup>1</sup> Danis, O.; Demir, S.; Gunduz, C.; Alparslan, M. M.; Altun, S.; Yuce-Dursun, B. Synthesis of selected 3- and 4-arylcoumarin derivatives and evaluation as potent antioxidants. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42* (6), 6061–6077. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2445-7>.
24. <sup>1</sup> Mahmoodi, N. O.; Ghodsi, S. Thiazolyl-pyrazole-biscoumarin synthesis and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *43* (2), 661–678. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2644-2>.
25. <sup>1</sup> Chen, C.; Wang, P.; Zou, L.; Yang, L.; Fan, Y.; Hu, W.; Ge, G. Synthesis and biological evaluation of hydroxylcoumarin derivatives as antioxidant agents. *Chemical Research in Chinese Universities* **2017**, *33* (2), 194–199. <https://doi.org/10.1007/s40242-017-6411-8>.
26. <sup>1</sup> Ambreen, N.; Haque, S.; Singh, V.; Katiyar, D.; Khan, M. T. A.; Tripathi, V.; Enshasy, H. E.; Pasupuleti, M.; Mishra, B. N. Biotransformation of newly synthesized coumarin derivatives by *Candida albicans* as potential antibacterial, antioxidant and cytotoxic agents. *Process Biochemistry* **2019**, *87*, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.08.024>.
27. <sup>1</sup> Todorov, L.; Saso, L.; Kostova, I. Antioxidant activity of coumarins and their metal complexes. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (5), 651. <https://doi.org/10.3390/ph16050651>.
28. <sup>1</sup> Kecel-Gunduz, S.; Budama-Kilinc, Y.; Bicak, B.; Gok, B.; Belmen, B.; Aydogan, F.; Yolacan, C. New coumarin derivative with potential antioxidant activity: Synthesis, DNA binding and in silico studies (Docking, MD, ADMET). *Arabian Journal of Chemistry* **2022**, *16* (2), 104440. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104440>.
29. <sup>1</sup> Srivastava, P.; Vyas, V. K.; Variya, B.; Patel, P.; Qureshi, G.; Ghate, M. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives. *Bioorganic Chemistry* **2016**, *67*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.06.004>.

30. <sup>1</sup> Fan, H.; Gao, Z.; Ji, K.; Li, X.; Wu, J.; Liu, Y.; Wang, X.; Liang, H.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, P.; Chen, D.; Zhao, F. The in vitro and in vivo anti-inflammatory effect of osthole, the major natural coumarin from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss, via the blocking of the activation of the NF- $\kappa$ B and MAPK/p38 pathways. *Phytomedicine* **2019**, *58*, 152864. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152864>.
31. <sup>1</sup> Hanke, S.; Tindall, C. A.; Pippel, J.; Ulbricht, D.; Pirotte, B.; Reboud-Ravaux, M.; Heiker, J. T.; Sträter, N. Structural studies on the inhibitory binding mode of aromatic coumarinic esters to human Kallikrein-Related peptidase 7. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (11), 5723–5733. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01806>.
32. <sup>1</sup> Wei, W.; Wu, X.-W.; Deng, G.-G.; Yang, X.-W. Anti-inflammatory coumarins with short- and long-chain hydrophobic groups from roots of *Angelica dahurica* cv. Hangbaizhi. *Phytochemistry* **2016**, *123*, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.01.006>.
33. <sup>1</sup> Sahu, D.; Sharma, S.; Singla, R. K.; Panda, A. K. Antioxidant activity and protective effect of suramin against oxidative stress in collagen induced arthritis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2017**, *101*, 125–139. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.013>.
34. <sup>1</sup> Koparde, S.; Hosamani, K. M.; Kulkarni, V.; Joshi, S. D. Synthesis of coumarin-piperazine derivatives as potent anti-microbial and anti-inflammatory agents, and molecular docking studies. *Chemical Data Collections* **2018**, *15–16*, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2018.06.001>.
35. <sup>1</sup> Liu, B.-Y.; Zhang, C.; Zeng, K.-W.; Li, J.; Guo, X.-Y.; Zhao, M.-B.; Tu, P.-F.; Jiang, Y. Anti-Inflammatory Prenylated Phenylpropenols and Coumarin Derivatives from *Murraya exotica*. *Journal of Natural Products* **2018**, *81* (1), 22–33. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00518>.
36. <sup>1</sup> Mu, C.; Wu, M.; Li, Z. Anti-Inflammatory Effect of Novel 7-Substituted Coumarin Derivatives through Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Chemistry & Biodiversity* **2018**, *16* (3). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800559>.
37. <sup>1</sup> Li, Z.; Li, Q. Study on the Anti-Inflammatory Mechanism of Coumarins in *Peucedanum decursivum* Based on Spatial Metabolomics Combined with Network Pharmacology. *Molecules* **2024**, *29* (14), 3346. <https://doi.org/10.3390/molecules29143346>.
38. <sup>1</sup> Zerangnasrabad, S.; Jabbari, A.; Moghadam, E. K.; Sadeghian, H.; Seyedi, S. M. Design, synthesis, and structure–activity relationship study of O-prenylated 3-acetylcoumarins as potent inhibitors of soybean 15-lipoxygenase. *Drug Development Research* **2021**, *82* (6), 826–834. <https://doi.org/10.1002/ddr.21787>.

39. <sup>1</sup> Annunziata, F.; Pinna, C.; Dallavalle, S.; Tamborini, L.; Pinto, A. An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (13), 4618. <https://doi.org/10.3390/ijms21134618>.
40. <sup>1</sup> Herrera-R, A.; Castrillón, W.; Otero, E.; Ruiz, E.; Carda, M.; Agut, R.; Naranjo, T.; Moreno, G.; Maldonado, M. E.; Cardona-G, W. Synthesis and antiproliferative activity of 3- and 7-styrylcoumarins. *Medicinal Chemistry Research* **2018**, *27* (8), 1893–1905. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2202-0>.
41. <sup>1</sup> Cai, G.; Yu, W.; Song, D.; Zhang, W.; Guo, J.; Zhu, J.; Ren, Y.; Kong, L. Discovery of fluorescent coumarin-benzo[b]thiophene 1, 1-dioxide conjugates as mitochondria-targeting antitumor STAT3 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *174*, 236–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.024>.
42. <sup>1</sup> Diao, Q.; Guo, H.; Wang, G. Design, synthesis, and in vitro anticancer activities of diethylene glycol tethered isatin-1,2,3-triazole-coumarin hybrids. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2019**, *56* (5), 1667–1671. <https://doi.org/10.1002/jhet.3538>.
43. <sup>1</sup> Maleki, E. H.; Bahrami, A. R.; Sadeghian, H.; Matin, M. M. Discovering the structure–activity relationships of different O-prenylated coumarin derivatives as effective anticancer agents in human cervical cancer cells. *Toxicology in Vitro* **2019**, *63*, 104745. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104745>.
44. <sup>1</sup> Halawa, A. H.; Eliwa, E. M.; Hassan, A. A.; Nassar, H. S.; El-Eisawy, R. A.; Ismail, M.; Frese, M.; Shaaban, M.; El-Agrody, A. M.; Bedair, A. H.; Sewald, N. Synthesis, in vitro cytotoxicity activity against the human cervix carcinoma cell line and in silico computational predictions of new 4-arylamino-3-nitrocoumarin analogues. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1200*, 127047. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127047>.
45. <sup>1</sup> Song, X.; Fan, J.; Liu, L.; Liu, X.; Gao, F. Coumarin derivatives with anticancer activities: An update. *Archiv Der Pharmazie* **2020**, *353* (8). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000025>.
46. <sup>1</sup> Shi, J.-T.; Hou, S.-J.; Cheng, L.; Zhang, H.-J.; Mu, H.-X.; Wang, Q.-S.; Wang, Z.-Y.; Chen, S.-W. Discovery of novel coumarin-based KRAS-G12C inhibitors from virtual screening and Rational structural optimization. *Bioorganic Chemistry* **2024**, *148*, 107467. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107467>.
47. <sup>1</sup> Widelski, J.; Luca, S. V.; Skiba, A.; Chinou, I.; Marcourt, L.; Wolfender, J.-L.; Skalicka-Wozniak, K. Isolation and Antimicrobial Activity of Coumarin Derivatives from Fruits of *Peucedanum luxurians* Tamamsch. *Molecules* **2018**, *23* (5), 1222. <https://doi.org/10.3390/molecules23051222>.

48. <sup>1</sup> Sanduja, M.; Gupta, J.; Singh, H.; Pagare, P. P.; Rana, A. Uracil-coumarin based hybrid molecules as potent anti-cancer and anti-bacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society* **2019**, *24* (2), 251–266. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.12.001>.
49. <sup>1</sup> Hu, Y.; Hu, C.; Pan, G.; Yu, C.; Ansari, M. F.; Bheemanaboina, R. R. Y.; Cheng, Y.; Zhou, C.; Zhang, J. Novel chalcone-conjugated, multi-flexible end-group coumarin thiazole hybrids as potential antibacterial repressors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, *222*, 113628. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113628>.
50. <sup>1</sup> Aminarshad, F.; Heidari, S.; Mostajeran, N.; Massah, A. R. Design, solvent-free synthesis and antibacterial activity evaluation of new coumarin sulfonamides. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2021**, *19* (2), 547–562. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02344-3>.
51. <sup>1</sup> Jung, H.-S.; Park, Y. J.; Gu, B.-H.; Han, G.; Ji, W.; Hwang, S. M.; Kim, M. Coumarin derivatives ameliorate the intestinal inflammation and pathogenic gut microbiome changes in the model of infectious colitis through antibacterial activity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2024**, *14*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1362773>.
52. <sup>1</sup> Dikpınar, T.; Süzgeç-Selçuk, S.; Çelik, B. Ö.; Uruşak, E. A. Antimicrobial activity of rhizomes of *Ferulago trachycarpa* Boiss. and bioguided isolation of active coumarin constituents. *Industrial Crops and Products* **2018**, *123*, 762–767. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.072>.
53. <sup>1</sup> Elias, R.; Benhamou, R. I.; Jaber, Q. Z.; Dorot, O.; Zada, S. L.; Oved, K.; Pichinuk, E.; Fridman, M. Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *179*, 779–790. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.003>.
54. <sup>1</sup> Dharavath, R.; Nagaraju, N.; Reddy, M. R.; Ashok, D.; Sarasija, M.; Vijjulatha, M.; T, V.; Jyothi, K.; Prashanthi, G. Microwave-assisted synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new coumarin-based 1,2,3-triazoles. *RSC Advances* **2020**, *10* (20), 11615–11623. <https://doi.org/10.1039/d0ra01052a>.
55. <sup>1</sup> Onar, H. Ç.; Kara, E. M.; Ceyhan, D.; Erçağ, E. Molecular docking studies and microbial activities of Mono-, di- and Tri-Substituted simple coumarins. *European Journal of Advanced Chemistry Research* **2023**, *4* (1), 22–30. <https://doi.org/10.24018/ejchem.2023.4.1.126>.
56. <sup>1</sup> Zhang, S.; Tan, X.; Liang, C.; Zhang, W. Design, synthesis, and antifungal evaluation of novel coumarin-pyrrole hybrids. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2020**, *58* (2), 450–458. <https://doi.org/10.1002/jhet.4180>.

57. <sup>1</sup> Li, Y.; Yang, S.; Zhang, S.; Zheng, Y.; Wang, Q.; Dai, P.; Gu, Y.; Zhang, W.; Xia, Q. Discovery of novel 3-phenylhydrazone coumarin derivatives as potential antifungal agents against phytopathogenic fungi. *Food Chemistry* **2025**, 144655. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.144655>.
58. <sup>1</sup> Pu, J.; Ren, X.; Tuerhong, A.; Lei, D.; Sun, P.; Yan, S.; Jin, L.; Pan, L. Synthesis and fungicidal activities of coumarin derivatives as succinate dehydrogenase inhibitors. *Chemistry & Biodiversity* **2024**. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402542>.
59. <sup>1</sup> Osman, H.; Yusufzai, S. K.; Khan, M. S.; Razik, B. M. A.; Sulaiman, O.; Mohamad, S.; Gansau, J. A.; Ezzat, M. O.; Parumasivam, T.; Hassan, M. Z. New thiazolyl-coumarin hybrids: Design, synthesis, characterization, X-ray crystal structure, antibacterial and antiviral evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2018**, 1166, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.031>.
60. <sup>1</sup> Pavurala, S.; Vaarla, K.; Kesharwani, R.; Naesens, L.; Liekens, S.; Vedula, R. R. Bis coumarinyl bis triazolothiadiazinyl ethane derivatives: Synthesis, antiviral activity evaluation, and molecular docking studies. *Synthetic Communications* **2018**, 48 (12), 1494–1503. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1455871>.
61. <sup>1</sup> Huang, S.-X.; Mou, J.-F.; Luo, Q.; Mo, Q.-H.; Zhou, X.-L.; Huang, X.; Xu, Q.; Tan, X.-D.; Chen, X.; Liang, C.-Q. Anti-Hepatitis B Virus Activity of Esculetin from *Microsorium fortunei* In Vitro and In Vivo. *Molecules* **2019**, 24 (19), 3475. <https://doi.org/10.3390/molecules24193475>.
62. <sup>1</sup> Liu, Y.-P.; Yan, G.; Xie, Y.-T.; Lin, T.-C.; Zhang, W.; Li, J.; Wu, Y.-J.; Zhou, J.-Y.; Fu, Y.-H. Bioactive prenylated coumarins as potential anti-inflammatory and anti-HIV agents from *Clausena lenis*. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 97, 103699. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103699>.
63. <sup>1</sup> De Sá, J. M.; Thongpan, I.; De Souza Busso, J.; Rodrigues, T. D. S.; Chen, P.; Helena, A. L.; Regasini, L. O.; Fossey, M. A.; Caruso, Í. P.; De Souza, F. P.; Peeples, M. E. Coumarins and hesperetin inhibit human respiratory syncytial virus infection. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, 25 (24), 13301. <https://doi.org/10.3390/ijms252413301>.
64. <sup>1</sup> Ahmed, S.; Nur-E-Alam, M.; Parveen, I.; Coles, S. J.; Hafizur, R. M.; Hameed, A.; Orton, J. B.; Threadgill, M. D.; Yousaf, M.; Alqahtani, A. M.; Al-Rehaily, A. J. Stimulation of insulin secretion by 5-methylcoumarins and its sulfur analogues isolated from *Clutia lanceolata* Forssk. *Phytochemistry* **2019**, 170, 112213. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112213>.

65. <sup>1</sup> Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Bahrami, T.; Bandarian, F.; Nasli-Esfahani, E.; Roostaei, D.; Zamani, E.; Aghajani, F.; Mahdavi, M.; Ahangar, N. In vivo anti-hyperglycemic activity and toxicity evaluation of two bis-coumarin derivative as potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* **2025**, *24* (1). <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01573-0>.
66. <sup>1</sup> Sharma, A.; Narang, A.; Kumar, N.; Rana, R.; Megha, N.; Pooja, N.; Dhir, M.; Gulati, H. K.; Jyoti, N.; Khanna, A.; Singh, J. V.; Kaur, S.; Bedi, P. M. S. CADD based designing and biological evaluation of novel triazole based thiazolidinedione coumarin hybrids as antidiabetic agent. *Scientific Reports* **2025**, *15* (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88944-y>.
67. <sup>1</sup> Ain, Q. U.; Saeed, A.; Khan, A.; Ahmed, A.; Ullah, S.; Halim, S. A.; Irfan, M.; Tehzeeb, A.; El-Seedi, H. R.; Muhsinah, A. B.; Al-Harrasi, A. Synthesis of new phoxymethylcoumarin clubbed 4-arylthiazolylylhydrazines as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and their kinetics and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* **2023**, *131*, 106302. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106302>.
68. <sup>1</sup> Annunziata, F.; Pinna, C.; Dallavalle, S.; Tamborini, L.; Pinto, A. An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (13), 4618. <https://doi.org/10.3390/ijms21134618>.
69. <sup>1</sup> Karakaya, S.; Koca, M.; Sytar, O.; Dursunoglu, B.; Ozbek, H.; Duman, H.; Guvenalp, Z.; Kılıc, C. S. Antioxidant and anticholinesterase potential of *Ferulago cassia* with farther bio-guided isolation of active coumarin constituents. *South African Journal of Botany* **2019**, *121*, 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.020>.
70. <sup>1</sup> Shi, D.-H.; Min, W.; Song, M.-Q.; Si, X.-X.; Li, M.-C.; Zhang, Z.-Y.; Liu, Y.-W.; Liu, W.-W. Synthesis, characterization, crystal structure and evaluation of four carbazole-coumarin hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1209*, 127897. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127897>.
71. <sup>1</sup> Mokrov, G. V.; Savel'ev, V. L.; Voronina, T. A.; Litvinova, S. A.; Kovalev, I. G.; Nerobkova, L. N.; Dmitrienko, A. O.; Gudasheva, T. A.; Seredenin, S. B. Synthesis and anticonvulsant activity of N-Substituted 4-Amino-3-Nitrocoumarins. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, *53* (2), 118–124. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01964-7>.

72. <sup>1</sup> Abd-Allah, W. H.; Osman, E. E. A.; Anwar, M. A.-E.-M.; Attia, H. N.; Moghazy, S. M. E. Design, synthesis and docking studies of novel benzopyrone derivatives as anticonvulsants. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *98*, 103738. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103738>.
73. <sup>1</sup> Kausar, R.; Zahoor, A. F.; Tabassum, H.; Kamal, S.; Bhat, M. A. Synergistic biomedical potential and molecular docking analyses of Coumarin–Triazole hybrids as tyrosinase inhibitors: design, synthesis, in vitro profiling, and in silico studies. *Pharmaceuticals* **2024**, *17* (4), 532. <https://doi.org/10.3390/ph17040532>.
74. <sup>1</sup> Karagoz, A.; Savran, T.; Yilmaz, I. A "On–Off" fluorescent sensor based on Coumarin–Furoic hydrazide for recognition of FE<sup>3+</sup>: drinking water, test strip applications and DFT calculations. *Journal of Fluorescence* **2025**. <https://doi.org/10.1007/s10895-025-04212-2>.
75. <sup>1</sup> Kaneria, M.; Patani, A.; Rakholiya, K.; Patel, M.; Savaliya, A.; Syed, R.; Shahid, M.; Faldu, A.; Vaghamsi, M.; Yadav, L.; Sahoo, D. K.; Patel, A. Biological potential, metabolite profiling and in silico analysis of pomelo (*Citrus maxima* L.) leaf. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2025**. <https://doi.org/10.1002/jsfa.14348>.
76. <sup>1</sup> MacLean, L.; Karcz, D.; Jenkins, H.; McClean, S.; Devereux, M.; Howe, O.; Pereira, M. D.; May, N. V.; Enyedy, É. A.; Creaven, B. S. Copper(II) complexes of coumarin-derived Schiff base ligands: Pro- or antioxidant activity in MCF-7 cells? *Journal of Inorganic Biochemistry* **2019**, *197*, 110702. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110702>.
77. <sup>1</sup> Nongpiur, C. G. L.; Dkhar, L.; Tripathi, D. K.; Poluri, K. M.; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R. Half-sandwich platinum group metal complexes containing coumarin-N-acylhydrazone hybrid ligands: Synthesis and biological evaluation studies. *Inorganica Chimica Acta* **2021**, *525*, 120459. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120459>.
78. <sup>1</sup> Sun, X.-Y.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X.-J. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *RSC Advances* **2020**, *10* (18), 10826–10847. <https://doi.org/10.1039/c9ra10290f>.
79. <sup>1</sup> Bojtár, M.; Kormos, A.; Kis-Petik, K.; Kellermayer, M.; Kele, P. Green-Light Activatable, Water-Soluble Red-Shifted Coumarin photocages. *Organic Letters* **2019**, *21* (23), 9410–9414. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03624>.
80. <sup>1</sup> Clotworthy, M. R.; Dawson, J. J. M.; Johnstone, M. D.; Fleming, C. L. Coumarin-Derived caging Groups in the spotlight: Tailoring physiochemical and photophysical properties. *ChemPlusChem* **2024**. <https://doi.org/10.1002/cplu.202400377>.
81. <sup>1</sup> He, G.; Liu, X.; Xu, J.; Ji, L.; Yang, L.; Fan, A.; Wang, S.; Wang, Q. Synthesis and application of a highly selective copper ions fluorescent probe based on the coumarin group.

- Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2017**, *190*, 116–120.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.09.028>.
82. <sup>1</sup> Li H, Sun X, Zheng T, Xu Z, Song Y, Gu X. *Sensors and Actuators B: Chemical*. **2019**;279:400-409. doi:10.1016/j.snb.2018.10.017
83. <sup>1</sup> Arvas, B.; Ucar, B.; Acar, T.; Arvas, M. B.; Sahin, Y.; Aydogan, F.; Yolacan, C. A new coumarin based Schiff base fluorescence probe for zinc ion. *Tetrahedron* **2021**, *88*, 132127.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132127>.
84. <sup>1</sup> Ma, Q.; Yang, X.; Zhao, Y. Development of a Coumarin-Based Schiff Base Fluorescent Probe and its Application in Detection of Cu<sup>2+</sup>. *Journal of Fluorescence* **2025**.  
<https://doi.org/10.1007/s10895-024-04114-9>.
85. <sup>1</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.
86. <sup>1</sup> Shchepin, V. V.; Korzun, A. E.; Shurov, S. N.; Vakhnin, M. I.; Russkikh, N. Yu. Reaction of methyl esters of substituted 2-oxochromene-3-carboxylic acids with zinc enolates formed from 1-aryl-2-bromoalkanones. *Russian Journal of General Chemistry* **2004**, *74* (9), 1410–1413. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0022-7>.
87. <sup>1</sup> Sun, J.-C.; Li, J.-L.; Ji, C.-B.; Peng, Y.-Y.; Zeng, X.-P. Construction of Cyclopropa[c]coumarins via cascade Michael-alkylation process of 3-cyanocoumarin with 2-bromomalonate. *Tetrahedron* **2019**, *76* (5), 130852.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130852>.
88. <sup>1</sup> Kuang, Y.; Liu, X.; Chang, L.; Wang, M.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic asymmetric conjugate allylation of coumarins. *Organic Letters* **2011**, *13* (15), 3814–3817.  
<https://doi.org/10.1021/ol201312y>.
89. <sup>1</sup> Potowski, M.; Golz, C.; Strohmam, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. **Bioorg. Med. Chem.** **2015**, *23*, 2895.
90. <sup>1</sup> Deredas, D.; Huben, K.; Maniukiewicz, W.; Krawczyk, H. Highly syn-diastereoselective Michael addition of enolizable ketones to 3-(diethoxyphosphoryl)coumarin. *Tetrahedron* **2014**, *70* (46), 8925–8929. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.064>.
91. <sup>1</sup> Chang, G.-H.; Wang, C.-Y.; Reddy, G. M.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. Enantioselective Synthesis of Polysubstituted Benzopyrano[3,4-c]pyrrolidine Frameworks via [3 + 2] Cycloaddition of Azomethine Ylides and Coumarin Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (20), 10071–10080. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02041>.

92. <sup>1</sup> Moreira, N. M.; Martelli, L. S. R.; Corrêa, A. G. Asymmetric organocatalyzed synthesis of coumarin derivatives. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2021**, *17*, 1952–1980. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.128>.
93. <sup>1</sup> Li, Q.; Hu, Y.; Hou, H.-N.; Yang, W.-N.; Hu, S.-L. A new coumarin-carbonothioate-based turn-on fluorescent chemodosimeter for selective detection of Hg<sup>2+</sup>. *Inorganica Chimica Acta* **2017**, *471*, 705–708. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.12.011>.
94. <sup>1</sup> Durgapal, S. D.; Soni, R.; Soman, S. S.; Prajapati, A. K. Synthesis and mesomorphic properties of coumarin derivatives with chalcone and imine linkages. *Journal of Molecular Liquids* **2019**, *297*, 111920. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111920>.
95. <sup>1</sup> Kavetsou, E.; Katopodi, A.; Argyri, L.; Chainoglou, E.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Chroni, A.; Detsi, A. Novel 3-aryl-5-substituted-coumarin analogues: Synthesis and bioactivity profile. *Drug Development Research* **2020**, *81* (4), 456–469. <https://doi.org/10.1002/ddr.21639>.
96. <sup>23</sup> Kecel-Gunduz, S.; Budama-Kilinc, Y.; Bicak, B.; Gok, B.; Belmen, B.; Aydogan, F.; Yolacan, C. New coumarin derivative with potential antioxidant activity: Synthesis, DNA binding and in silico studies (Docking, MD, ADMET). *Arabian Journal of Chemistry* **2022**, *16* (2), 104440. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104440>.
97. <sup>1</sup> Zhang, W.; Yi, W.-B. Cascade reactions. In *Springer briefs in molecular science*; **2019**; pp 15–26. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-22596-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-22596-4_3).
98. <sup>1</sup> Chang, X.; Zeng, P.; Chen, Z. Synthesis of Furo[3,2-c]coumarins via Lewis Acid-Mediated Multicomponent Tandem Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019* (38), 6478–6485. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900987>.
99. <sup>1</sup> Samanta, S.; Chatterjee, R.; Sarkar, S.; Pal, S.; Mukherjee, A.; Butorin, I. I.; Konovalova, O. A.; Choudhuri, T.; Chakraborty, K.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed tandem reaction: an efficient and sustainable approach towards the regioselective synthesis and molecular docking studies of 4-hydroxycoumarin-substituted indoles bearing lower E-factors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2022**, *20* (46), 9161–9171. <https://doi.org/10.1039/d2ob01431a>.
100. <sup>1</sup> Yadav, N.; Agarwal, D.; Kumar, S.; Dixit, A. K.; Gupta, R. D.; Awasthi, S. K. In vitro antiplasmodial efficacy of synthetic coumarin-triazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *145*, 735–745. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.017>.
101. <sup>1</sup> Shaikh, F.; Shastri, S. L.; Naik, N. S.; Kulkarni, R.; Madar, J. M.; Shastri, L. A.; Joshi, S. D.; Sunagar, V. Synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of 1,2,4-Triazolidine-3-thione functionalized coumarin and phenyl derivatives and molecular

- docking studies. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (1), 105–115. <https://doi.org/10.1002/slct.201802395>.
102. <sup>1</sup> Nourai, P.; Dehaghi, S. M.; Foroumadi, A. Coumarin-1,2,3-triazole hybrid derivatives: Green synthesis and DFT calculations. *Synthetic Communications* **2019**, *49* (3), 386–394. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1557686>.
103. <sup>1</sup> Liu, G.; Wang, C.; Wang, H.; Zhu, L.; Zhang, H.; Wang, Y.; Pei, C.; Liu, L. Antiviral efficiency of a coumarin derivative on spring viremia of carp virus in vivo. *Virus Research* **2019**, *268*, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.05.007>.
104. <sup>1</sup> Wang, Y.; Li, Y.; Yu, T.; Su, W.; Ma, H.; Zhao, Y.; Li, X.; Zhang, H. Functionalized coumarin derivatives containing aromatic-imidazole unit as organic luminescent materials. *Dyes and Pigments* **2019**, *173*, 107958. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107958>.
105. <sup>1</sup> Liu, H.; Ren, Z.-L.; Wang, W.; Gong, J.-X.; Chu, M.-J.; Ma, Q.-W.; Wang, J.-C.; Lv, X.-H. Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.059>.
106. <sup>1</sup> Ghohe, N. M.; Tayeb, R.; Amini, M. M. Synthesis and characterization of mesoporous Nb Zr/KIT-6 as a productive catalyst for the synthesis of benzylpyrazolyl coumarins. *Materials Chemistry and Physics* **2018**, *223*, 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.10.067>.
107. <sup>1</sup> Prashanth, T.; Avin, B. R. V.; Thirusangu, P.; Ranganatha, V. L.; Prabhakar, B. T.; Chandra, J. N. N. S.; Khanum, S. A. Synthesis of coumarin analogs appended with quinoline and thiazole moiety and their apoptogenic role against murine ascitic carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2019**, *112*, 108707. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108707>.
108. <sup>1</sup> Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Ahangar, N.; Sobhani, S.; Masihi, P. H.; Shakiba, A.; Saeedi, M.; Akbarzadeh, T. Design, synthesis, in vivo, and in silico evaluation of new coumarin-1,2,4-oxadiazole hybrids as anticonvulsant agents. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *89*, 102989. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102989>.
109. <sup>1</sup> Elshemy, H. A. H.; Zaki, M. A. Design and synthesis of new coumarin hybrids and insight into their mode of antiproliferative action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *25* (3), 1066–1075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.019>.
110. <sup>1</sup> Zhu, G.; Huang, Y.; Wang, C.; Lu, L.; Sun, T.; Wang, M.; Tang, Y.; Shan, D.; Wen, S.; Zhu, J. A novel coumarin-based fluorescence chemosensor for Al<sup>3+</sup> and its

- application in cell imaging. *Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *210*, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.006>.
111. <sup>1</sup> Dey, A.; Ali, M. A.; Jana, S.; Samanta, S.; Hajra, A. Palladium-catalyzed synthesis of indole fused coumarins via cross-dehydrogenative coupling. *Tetrahedron Letters* **2016**, *58* (4), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.010>.
112. <sup>1</sup> Gu, C.-X.; Chen, W.-W.; Xu, B.; Xu, M.-H. Synthesis of indolo[2,3-c]coumarins and indolo[2,3-c]quinolinones via microwave-assisted base-free intramolecular cross dehydrogenative coupling. *Tetrahedron* **2018**, *75* (12), 1605–1611. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.11.066>.
113. <sup>1</sup> Halder, B.; Maity, H. S.; Nag, A. One pot synthesis of biscoumarins and pyranocoumarins by coconut juice as a natural catalyst. *Current Organocatalysis* **2019**, *6* (1), 20–27. <https://doi.org/10.2174/2213337206666190219142408>.
114. <sup>1</sup> Zare-Akbari, Z.; Dastmalchi, S.; Edjlali, L.; Dinparast, L.; Es'haghi, M. A novel nanomagnetic solid acid catalyst for the synthesis of new functionalized bis-coumarin derivatives under microwave irradiations in green conditions. *Applied Organometallic Chemistry* **2020**, *34* (7). <https://doi.org/10.1002/aoc.5649>.
115. <sup>1</sup> Reddy, D. S.; Kongot, M.; Singh, V.; Maurya, N.; Patel, R.; Singhal, N. K.; AVECILLA, F.; Kumar, A. Coumarin tethered cyclic imides as efficacious glucose uptake agents and investigation of hit candidate to probe its binding mechanism with human serum albumin. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *92*, 103212. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103212>.
116. <sup>1</sup> Chen, H.; Yang, P.; Li, Y.; Zhang, L.; Ding, F.; He, X.; Shen, J. Insight into triphenylamine and coumarin serving as copper (II) sensors with “OFF” strategy and for bio-imaging in living cells. *Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2019**, *224*, 117384. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117384>.
117. <sup>1</sup> Shangguan, M.; Jiang, X.; Lu, Z.; Zou, W.; Chen, Y.; Xu, P.; Pan, Y.; Hou, L. A coumarin-based fluorescent probe for hypochlorite ion detection in environmental water samples and living cells. *Talanta* **2019**, *202*, 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.074>.
118. <sup>1</sup> Aydiner, B. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2019**, *382*, 111916.
119. <sup>1</sup> Lingaraju, G. S.; Balaji, K. S.; Jayarama, S.; Anil, S. M.; Kiran, K. R.; Sadashiva, M. P. Synthesis of new coumarin tethered isoxazolines as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (23–24), 3606–3612. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.10.046>.

120. <sup>1</sup> Sun, J.; Zheng, M.; Jia, J.; Wang, W.; Cui, Y.; Gao, J. New Coumarin-benzoxazole derivatives: Synthesis, photophysical and NLO properties. *Dyes and Pigments* **2019**, *164*, 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.01.010>.
121. <sup>1</sup> Fattah, T. A.; Saeed, A.; Al-Hiari, Y. M.; Kasabri, V.; Almasri, I. M.; AlAlawi, S.; Larik, F. A.; Channar, P. A. Functionalized furo[3,2-c]coumarins as anti-proliferative, anti-lipolytic, and anti-inflammatory compounds: Synthesis and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1179*, 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.014>.
122. <sup>1</sup> Yahaya I, Seferoğlu N, Seferoğlu Z. *Tetrahedron*. **2019**;75(14):2143-2154. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.02.034>.
123. <sup>1</sup> Dhar, N.; Siva Kumar, P.; Kumar Paul, P.; Roy, S.; Vekariya, R. L. *Org. Electron*. **2018**, *53*, 280.
124. <sup>1</sup> Madihlagan E, B N S, Ngaini Z, Hegde G. *J Mol Liq*. **2019**;292:111328. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111328>.
125. <sup>1</sup> Nagaraja O, Bodke Y, Pushpavathi I, Ravi Kumar S. *Heliyon*. **2020**;6(6):e04245. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04245>.
126. <sup>1</sup> P.S.V.B. de Almeida, T.M. Pereira, A.E. Kummerle, G.P. Guedes, H. Silva, L.L. de Oliveira, A.P. Neves, *Polyhedron* **2019**, *171*, 20.
127. <sup>1</sup> He, G.; Hua, X.; Yang, N.; Li, L.; Xu, J.; Yang, L.; Wang, Q.; Ji, L. Synthesis and application of a “turn on” fluorescent probe for glutathione based on a copper complex of coumarin hydrazide Schiff base derivative. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *91*, 103176. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103176>.
128. <sup>1</sup> Tekuri, C. S.; Singh, P.; Nath, M. Construction of coumarin-fused pyrido[2,3-b]porphyrins through a trichloroacetic acid-accelerated domino approach. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (13), 2516–2523. <https://doi.org/10.1039/d0ob00171f>.
129. <sup>1</sup> Abdallah, M.; Hearn, M. T. W.; Simon, G. P.; Saito, K. Light triggered self-healing of polyacrylate polymers crosslinked with 7-methacryloyloxycoumarin crosslinker. *Polymer Chemistry* **2017**, *8* (38), 5875–5883. <https://doi.org/10.1039/c7py01385j>.
130. <sup>1</sup> Teixeira, E.; Lima, J.; Parola, A.; Branco, P. Incorporation of Coumarin-Based Fluorescent Monomers into Co-Oligomeric Molecules. *Polymers* **2018**, *10* (4), 396. <https://doi.org/10.3390/polym10040396>.
131. <sup>1</sup> Concellón, A.; Anselmo, M. S.; Hernández-Ainsa, S.; Romero, P.; Marcos, M.; Serrano, J. L. Micellar Nanocarriers from Dendritic Macromolecules Containing

- Fluorescent Coumarin Moieties. *Polymers* **2020**, *12* (12), 2872. <https://doi.org/10.3390/polym12122872>.
132. <sup>1</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.
133. <sup>1</sup> Chaudhary D, Bedi P, Santra S, Pramanik T. *Lett Org Chem.* **2021**;18. doi:10.2174/1570178618666210202152452
134. <sup>1</sup> Sharma, D.; Dhayalan, V.; Manikandan, C.; Dandela, R. Recent methods for synthesis of coumarin derivatives and their new applications. In *IntechOpen eBooks*; **2022**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108563>.
135. <sup>1</sup> Durgapal, S. D.; Soni, R.; Soman, S. S.; Prajapati, A. K. Synthesis and mesomorphic properties of coumarin derivatives with chalcone and imine linkages. *Journal of Molecular Liquids* **2019**, *297*, 111920. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111920>.
136. <sup>1</sup> Srikrishna, D.; Dubey, P. K. Microwave-assisted efficient and convenient one-pot synthesis of novel 3-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)coumarins under solvent-free conditions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2018**, *54* (7), 736–743. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2340-9>.
137. <sup>1</sup> Yang, Y.; Liu, Q.-W.; Shi, Y.; Song, Z.-G.; Jin, Y.-H.; Liu, Z.-Q. Design and synthesis of coumarin-3-acylamino derivatives to scavenge radicals and to protect DNA. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *84*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.009>.
138. <sup>1</sup> Fiorito, S.; Genovese, S.; Taddeo, V. A.; Epifano, F. Microwave-assisted synthesis of coumarin-3-carboxylic acids under ytterbium triflate catalysis. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (19), 2434–2436. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.079>.
139. <sup>1</sup> Fiorito, S.; Taddeo, V. A.; Genovese, S.; Epifano, F. A green chemical synthesis of coumarin-3-carboxylic and cinnamic acids using crop-derived products and waste waters as solvents. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (43), 4795–4798. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.023>.
140. <sup>1</sup> Buckles, R. E. The use of the Perkin reaction in organic laboratory classes. *Journal of Chemical Education* **1950**, *27* (4), 210. <https://doi.org/10.1021/ed027p210>.
141. <sup>1</sup> Perkin, W. H. XXIII.—On the hydride of aceto-salicyl. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1868**, *21* (0), 181–186. <https://doi.org/10.1039/js8682100181>.
142. <sup>1</sup> Rabbani, G. A concise introduction of Perkin reaction. *Organic Chemistry Current Research* **2018**, *07* (02). <https://doi.org/10.4172/2161-0401.1000191>.

143. <sup>1</sup> Kaya E, Yuksel F, Özpınar G, Bulut M, Durmuş M. *Sensors and Actuators B: Chemical*. **2014**;194:377-388. doi:10.1016/j.snb.2013.12.044
144. <sup>1</sup> Wang, Z.M.; Li, X.M.; Xue, G.M.; Xu, W.; Wang, X.B.; Kong, L.Y. Synthesis and evaluation of 6-substituted 3-arylcoumarin derivatives as multifunctional acetylcholinesterase/monoamine oxidase B dual inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 104122-104137.
145. <sup>1</sup> Pu W, Lin Y, Zhang J, Wang F, Wang C, Zhang G. *Bioorg Med Chem Lett*. **2014**;24(23):5432-5434. doi:10.1016/j.bmcl.2014.10.033
146. <sup>1</sup> N. Robledo-O Ryan, M.J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, L. Santana, E. Uriarte, M. Moncada-Basualto, F. Mura, M. Lapier, J.D. Maya, C. Olea-Azar, *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 621 (2017)
147. <sup>1</sup> Yang, L.-S.; Wang, Y.; Wang, E.-H.; Yang, J.; Pan, X.; Liao, X.; Yang, X.-S. Polyphosphoric acid-promoted synthesis of coumarins lacking substituents at positions 3 and 4. *Synthetic Communications* **2020**, *50* (20), 3080–3085. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1792498>.
148. <sup>1</sup> Francisco, C., Francisco, C., Constantino, A., Neto, Á. and Lacerda, V., **2020**. Synthetic Methods Applied in the Preparation of Coumarin-based Compounds. *Current Organic Chemistry*, *23*(24), pp.2722-2750
149. <sup>1</sup> Mustafa, Y., Bashir, M. and Oglah, M. Original and Innovative Advances in the Synthetic Schemes of Coumarin-Based Derivatives: A Review. *Systematic Review Pharmacy*, *11*(6, **2020**), pp.598 612.
150. <sup>1</sup> Yang, Y.; Liu, Q.W.; Shi, Y.; Song, Z.G.; Jin, Y.H.; Liu, Z.Q. Design and synthesis of coumarin-3-acylamino derivatives to scavenge radicals and to protect DNA. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *84*, 1-7.
151. <sup>1</sup> Francisco, C.S.; Rodrigues, L.R.; Cerqueira, N.M.F.S.A.; Oliveira-Campos, A.M.F.; Rodrigues, L.M. Synthesis of novel benzofurocoumarin analogues and their anti-proliferative effect on human cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *47*(1), 370-376.
152. <sup>1</sup> Francisco, C.S.; Rodrigues, L.R.; Cerqueira, N.M.F.S.A.; Oliveira-Campos, A.M.F.; Rodrigues, L.M.; Esteves, A.P. Synthesis of novel psoralen analogues and their *in vitro* antitumor activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*(17), 5047-5053.

153. <sup>1</sup> Hu, Y.; Shen, Y.; Wu, X.; Tu, X.; Wang, G.X. Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 958-969.
- <sup>1</sup> Rao, H. S. P.; Sivakumar, S. Condensation of A-Aroylketene dithioacetals and 2-Hydroxyarylaldehydes results in facile synthesis of a combinatorial library of 3-Aroylcoumarins. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (23), 8715–8723. <https://doi.org/10.1021/jo061372e>.
155. <sup>121</sup> Sharma, D.; Dhayalan, V.; Manikandan, C.; Dandela, R. Recent methods for synthesis of coumarin derivatives and their new applications. In *IntechOpen eBooks*; **2022**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108563>.
156. <sup>1</sup> Elmusa, S.; Elmusa, M.; Elmusa, B.; Kasimoğulları, R. Coumarins: Chemical synthesis, properties and applications. *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi* **2025**, *13* (1), 131–170. <https://doi.org/10.29130/dubited.1441144>.
157. <sup>1</sup> Kawai K, Yamaguchi T, Yamaguchi E et al. *J Org Chem.* **2018**;83(4):1988-1996. doi:10.1021/acs.joc.7b02933
158. <sup>1</sup> Hou H, Xu Y, Yang H, Yan C, Shi Y, Zhu S. *Org Biomol Chem.* **2019**;17(35):8175-8184. doi:10.1039/c9ob01585j
159. <sup>1</sup> Bouhaoui A, Eddahmi M, Dib M et al. *ChemistrySelect.* **2021**;6(24):5848-5870. doi:10.1002/slct.202101346
160. <sup>1</sup> Pornsattitworakul S, Boekfa B, Maihom T et al. *Monatsh Chem.* **2017**;148:1245–1250. doi:10.1007/s00706-017-1962-4
161. <sup>1</sup> Mokhtary M, Najafizadeh F. *Comptes Rendus Chimie.* **2012**;15(6):530-532. doi:10.1016/j.crci.2012.03.004
162. <sup>1</sup> Jadhav N, Sakate S, Rasal N, Shinde D, Pawar R. *ACS Omega.* **2019**;4(5):8522-8527. doi:10.1021/acsomega.9b00257
163. <sup>1</sup> Albadi J, Shirini F, Abasi J, Armand N, Motaharizadeh T. *Comptes Rendus Chimie.* **2013**;16(5):407-411. doi:10.1016/j.crci.2012.10.002
164. <sup>1</sup> Khaligh N. *ChemInform.* **2012**;43(48):no-no. doi:10.1002/chin.201248144
165. <sup>1</sup> Mirosanloo A, Zareyee D, Khalilzadeh M. *Appl Organomet Chem.* **2018**;32(12):e4546. doi:10.1002/aoc.4546.
166. <sup>1</sup> Bouasla S, Amaro-Gahete J, Esquivel D et al. *Molecules.* **2017**;22(12):2072. doi:10.3390/molecules22122072
167. <sup>1</sup> Vahabi V, Hatamjafari F. *Molecules.* **2014**;19(9):13093-13103. doi:10.3390/molecules190913093

168. <sup>1</sup> Prateeptongkum S, Duangdee N, Thongyoo P. *Arkivoc*. 2015;**2015**(5):248-258. doi:10.3998/ark.5550190.p008.947
169. <sup>1</sup> Karimi-Jaberi Z, Masoudi B, Rahmani A, Alborzi K. *Polycycl Aromat Compd*. **2017**;40(1):99-107. doi:10.1080/10406638.2017.1363061
170. <sup>1</sup> Amoozadeh A, Ahmadzadeh M, Kolvari E. *J Chem*. **2013**;2013:1-6. doi:10.1155/2013/767825
171. <sup>1</sup> Hadadnia Z, Hojati S. *Jordan Journal of Chemistry*. **2016**;11(1):1-7. doi:10.12816/0026477
172. <sup>1</sup> Prousis K, Avlonitis N, Heropoulos G, Calogeropoulou T. *Ultrason Sonochem*. **2014**;21(3):937-942. doi:10.1016/j.ultsonch.2013.10.018
173. <sup>1</sup> Nazeruddin G, Pandharpatte M, Mulani K. *Comptes Rendus Chimie*. **2012**;15(1):91-95. doi:10.1016/j.crci.2011.10.005
174. <sup>1</sup> Zhu F, Wu X. *Org Lett*. **2018**;20(11):3422-3425. doi:10.1021/acs.orglett.8b01368
175. <sup>1</sup> a) Fiorito S, Genovese S, Taddeo V, Epifano F. *ChemInform*. **2015**;46(34):no-no. doi:10.1002/chin.201534184.
176. b) Fiorito S, Taddeo V, Genovese S, Epifano F. *Tetrahedron Lett*. **2016**;57(43):4795-4798. doi:10.1016/j.tetlet.2016.09.023
177. <sup>1</sup> Phakhodee W, Duangkamol C, Yamano D, Pattarawarapan M. *Synlett*. **2017**;28(07):825-830. doi:10.1055/s-0036-1588941.
178. <sup>1</sup> Salem M, Helal M, Gouda M, Ammar Y, El-Gaby M, Abbas S. *Synth Commun*. **2018**;48(13):1534-1550. doi:10.1080/00397911.2018.1455873
179. <sup>1</sup> Lončarić M, Sušjenka M, Molnar M. *Curr Org Synth*. **2020**;17(2):98-108. doi:10.2174/1570179417666200116155704
180. <sup>1</sup> Molnar M, Lončarić M, Kovač M. *Curr Org Chem*. **2020**;24(1):4-43. doi:10.2174/1385272824666200120144305
181. <sup>1</sup> Hayashi Y. *Chem Sci*. **2016**;7(2):866-880. doi:10.1039/c5sc02913a
182. <sup>1</sup> Lv N, Sun M, Liu C, Li J. *Bioorg Med Chem Lett*. **2017**;27(19):4578-4581. doi:10.1016/j.bmcl.2017.08.044
183. <sup>1</sup> Kumar S, Mukesh K, Harjai K, Singh V. *Tetrahedron Lett*. 2019;60(1):8-12. doi:10.1016/j.tetlet.2018.11.030

184. <sup>1</sup> Gabr M, El-Gohary N, El-Bendary E, El-Kerdawy M. *Excli J.* **2017**;16:1114–1131. doi:10.17179/excli2017-208
185. <sup>1</sup> Paramjeet K, Bhasin S, Dubey H, Nagar A, Sharma D. *Indian Journal of Chemical Technology.* **2020**;27:166-173. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/54621>.
186. <sup>1</sup> Ghomi J, Akbarzadeh Z. *Ultrason Sonochem.* **2018**;40:78-83. doi:10.1016/j.ultsonch.2017.06.022
187. <sup>1</sup> Katkar D, Sonawale S. *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.* **2018**;4(2):924-927. <https://ijsrst.com/IJSRST184192>.
188. <sup>1</sup> Akbarzadeh Z, Safaei-Ghomi J. *Green Chem Lett Rev.* **2020**;13(2):141-154. doi:10.1080/17518253.2020.1737250
189. <sup>1</sup> van Schijndel J, Molendijk D, Spakman H, Knaven E, Canalle L, Meuldijk J. *Green Chem Lett Rev.* **2019**;12(3):323-331. doi:10.1080/17518253.2019.1643931
190. <sup>1</sup> Schmidt B, Krehl S. *Chemical Communications.* **2011**;47(20):5879. doi:10.1039/c1cc11347j
191. <sup>1</sup> Schultze C, Schmidt B. *J Org Chem.* **2018**;83(9):5210-5224. doi:10.1021/acs.joc.8b00667
192. <sup>1</sup> Chen, Y.-S.; Zheng, Y.; Chen, Z.-J.; Xie, Z.-Z.; He, X.-C.; Xiao, J.-A.; Chen, K.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. A phosphine-catalysed one-pot domino sequence to access cyclopentene-fused coumarins. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (32), 7074–7080. <https://doi.org/10.1039/d1ob01143j>.
193. <sup>1</sup> Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1362992>.
194. <sup>1</sup> Dinparast L, Hemmati S, Zengin G et al. *ChemistrySelect.* **2019**;4(31):9211-9215. doi:10.1002/slct.201901921.
195. <sup>1</sup> Taib L, Keshavarz M, Parhami A. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis.* **2021**;133(1):383-403. doi:10.1007/s11144-021-01941-w
196. <sup>1</sup> Lončarić M, Sušjenka M, Molnar M. *Curr Org Synth.* **2020**;17(2):98-108. doi:10.2174/1570179417666200116155704
197. <sup>1</sup> I.V. Machado, J.R.N. dos Santos, M.A.P. Januario, A.G. Corrêa, Greener organic synthetic methods: sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions, *Ultrasonics Sonochemistry* (2021).
198. <sup>1</sup> Sahu P, Sahu P, Agarwal D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2014**;395:251-260. doi:10.1016/j.molcata.2014.07.024

199. <sup>1</sup> Ghomi J, Akbarzadeh Z. *Ultrason Sonochem.* 2018;40:78-83. doi:10.1016/j.ultronch.2017.06.022
200. <sup>1</sup> Samiei Z, Soleimani-Amiri S, Azizi Z. *Mol Divers.* 2020;25(1):67-86. doi:10.1007/s11030-019-10025-w
201. <sup>1</sup> Sun Y, Liu J, Sun, J, Huang, Y, Lu J, Feng X. *Preprints.* 2018; 2018090349. doi:10.20944/preprints201809.0349.v1.
202. <sup>1</sup> Kudo K, Yamamoto N. *Org Process Res Dev.* 2014;19(1):309-314. doi:10.1021/op500334b
203. <sup>1</sup> Li, G.; Zhang, Q.; Zhuang, W.; Cheng, X.; Jiang, T.-S.; Cai, Y. Divergent synthesis of oxacyclophenylpropanoids from biomass-derived eugenol. *Tetrahedron Letters* 2019, 60 (22), 1501–1504. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.04.057>.
204. <sup>1</sup> Aguiar, C.; Camps, I. Molecular docking in Drug Discovery: techniques, applications, and advancements. *Current Medicinal Chemistry* 2024, 32. <https://doi.org/10.2174/0109298673325827240926081845>.
205. <sup>1</sup> Zhang, X.; Shen, C.; Hsieh, C.-Y.; Hou, T. Harnessing deep learning for enhanced ligand docking. *Trends in Pharmacological Sciences* 2023, 45 (2), 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.12.004>.
206. <sup>1</sup> Pinzi, L.; Rastelli, G. Molecular Docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20 (18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
207. <sup>1</sup> Askari, S.; Ghofrani, A.; Taherdoost, H. Transforming Drug Design: Innovations in Computer-Aided Discovery for Biosimilar Agents. *BioMedInformatics* 2023, 3 (4), 1178–1196. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3040070>
208. <sup>1</sup> Rani, I.; Kalsi, A.; Kaur, G.; Sharma, P.; Gupta, S.; Gautam, R. K.; Chopra, H.; Bibi, S.; Ahmad, S. U.; Singh, I.; Dhawan, M.; Emran, T. B. Modern drug discovery applications for the identification of novel candidates for COVID-19 infections. *Annals of Medicine and Surgery* 2022, 80. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104125>.
209. <sup>1</sup> Prado-Romero, D. L.; Gómez-García, A.; Cedillo-González, R.; Villegas-Quintero, H.; Avellaneda-Tamayo, J. F.; López-López, E.; Saldívar-González, F. I.; Chávez-Hernández, A. L.; Medina-Franco, J. L. Consensus docking aid to model the activity of an inhibitor of DNA methyltransferase 1 inspired by de novo design. *Frontiers in Drug Discovery* 2023, 3. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1261094>.
210. <sup>1</sup> Fatima, I.; Rehman, A.; Ding, Y.; Wang, P.; Meng, Y.; Rehman, H. U.; Warraich, D. A.; Wang, Z.; Feng, L.; Liao, M. Breakthroughs in AI and Multi-Omics for Cancer Drug

- Discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, *280*, 116925. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116925>.
211. <sup>1</sup> Rajkhowa, S.; Deka, R. C. Protein-Ligand Docking Methodologies and its application in drug discovery. In *Advances in medical technologies and clinical practice book series*; **2016**; pp 196–219. <https://doi.org/10.4018/978-1-5225-0115-2.ch008>.
212. <sup>1</sup> Sarkar, A.; Concilio, S.; Sessa, L.; Marrafini, F.; Piotto, S. Advancements and novel approaches in modified AutoDock Vina algorithms for enhanced molecular docking. *Results in Chemistry* **2024**, *7*, 101319. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101319>.
213. <sup>1</sup> Chen, T.; Chen, R.; You, A.; Kouznetsova, V. L.; Tsigelny, I. F. Search of inhibitors of aldose reductase for treatment of diabetic cataracts using machine learning. *Advances in Ophthalmology Practice and Research* **2023**, *3* (4), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.aopr.2023.09.002>.
214. <sup>1</sup> Zhou, J.; Yang, Z.; He, Y.; Ji, J.; Lin, Q.; Li, J. A novel molecular docking program based on a multi-swarm competitive algorithm. *Swarm and Evolutionary Computation* **2023**, *78*, 101292. <https://doi.org/10.1016/j.swevo.2023.101292>.
215. <sup>1</sup> Bugnon, M.; Röhrig, U. F.; Goullieux, M.; Perez, M. a S.; Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research* **2024**, *52* (W1), W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>.
216. <sup>1</sup> MBIotek, U. B. S. Si.; Muscifa, Z. S.; Destiarani, W.; Rohmatullah, F. G.; Yusuf, M. Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)* **2023**, *2* (1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>.
217. <sup>1</sup> Ayodele, P. F.; Bamigbade, A.; Bamigbade, O. O.; Adeniyi, I. A.; Tachin, E. S.; Seweje, A. J.; Farohunbi, S. T. Illustrated procedure to perform molecular docking using PYRX and BioVia Discovery Studio Visualizer: a case study of 10KT with atropine. *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science* **2023**, *6* (1). <https://doi.org/10.36877/pddbs.a0000424>.
218. <sup>1</sup> Kaftalli, J.; Bernini, A.; Bonetti, G.; Cristoni, S.; Marceddu, G.; Bertelli, M. MAGI-Dock: a PyMOL companion to Autodock Vina. *PubMed* **2023**, *27* (6 Suppl), 148–151. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202312\\_34699](https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34699).
219. <sup>1</sup> Prado-Romero, D. L.; Gómez-García, A.; Cedillo-González, R.; Villegas-Quintero, H.; Avellaneda-Tamayo, J. F.; López-López, E.; Saldívar-González, F. I.; Chávez-Hernández, A. L.; Medina-Franco, J. L. Consensus docking aid to model the activity of an

- inhibitor of DNA methyltransferase 1 inspired by de novo design. *Frontiers in Drug Discovery* **2023**, *3*. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1261094>.
220. <sup>1</sup> MBIotek, U. B. S. Si.; Muscifa, Z. S.; Destiarani, W.; Rohmatullah, F. G.; Yusuf, M. Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)* **2023**, *2* (1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>.
221. <sup>1</sup> Saini, M.; Mehra, N.; Kumar, G.; Paul, R.; Kovács, B. Molecular and structure-based drug design: From theory to practice. *Advances in Pharmacology* **2025**. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2025.02.004>.
222. <sup>1</sup> Amin, S.; Muhammad, S.; Iqbal, J.; Ullah, S.; Al-Sehemi, A.; Algarni, H.; Alarfaji, S.; Ayub, K. Molecular docking, dynamics, and quantum chemical study of vanillylacetone and beta-hydroxy ketone derivatives against Mpro of SARS-CoV-2. *South African Journal of Chemistry* **2022**, *76*, 79–90. <https://doi.org/10.17159/0379-4350/2022/v76a12>.
223. <sup>1</sup> Kishore, M. V.; Rao, T. S.; Kumari, G. N. D. In silico investigation of HCV and RNA synthesis inhibitor antibiotic drugs as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (Mpro). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* **2024**, *10* (1). <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00685-3>.
224. <sup>1</sup> Majumdar, M.; Singh, V.; Misra, T. K.; Roy, D. N. In silico studies on structural inhibition of SARS-CoV-2 main protease Mpro by major secondary metabolites of *Andrographis paniculata* and *Cinchona officinalis*. *Biologia* **2022**, *77* (5), 1373–1389. <https://doi.org/10.1007/s11756-022-01012-y>.
225. <sup>1</sup> Gevorgyan, S.; Khachatryan, H.; Shavina, A.; Gharaghani, S.; Zakaryan, H. Targeting SARS-CoV-2 main protease: a comprehensive approach using advanced virtual screening, molecular dynamics, and in vitro validation. *Virology Journal* **2024**, *21* (1). <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02607-4>.
226. <sup>1</sup> Tripathi, A.; Tripathi, D.; Shukla, M.; Sharma, M. Therapeutic potential of polyphenols against aging- induced idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) via Bioinformatics analysis. *Phytomedicine Plus* **2023**, *4* (1), 100500. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100500>.
227. <sup>1</sup> Haripriyaa, M.; Sakthishabarish, K.; Suthindhiran, K. Inhibition of Bioactive Compounds Against “FimA” of *Porphyromonas gingivalis* and “FadA” of *Fusobacterium nucleatum* Associated with OSCC. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B Biological Sciences* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s40011-024-01649-6>.

228. <sup>1</sup> Maryoosh, A. A.; Al-Jeilawi, O. H. R. Synthesis, identification, antioxidant, molecular docking, and in silico ADME study for some new derivatives containing thiourea moiety. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2024**, *50* (1), 170–180. <https://doi.org/10.1134/s1068162024010084>.
229. <sup>1</sup> Ahmad, F.; Gupta, A.; Marzook, H.; Woodgett, J. R.; Saleh, M. A.; Qaisar, R. Natural compound screening predicts novel GSK-3 isoform-specific inhibitors. *Biochimie* **2024**, *225*, 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.05.002>.
230. <sup>1</sup> Daina, A.; Zoete, V. Cover picture: A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules (ChemMedChEM 11/2016). *ChemMedChem* **2016**, *11* (11), 1109. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600254>.
231. <sup>1</sup> Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* **2017**, *7* (1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
232. <sup>1</sup> Güssregen, S.; Matter, H.; Hessler, G.; Lionta, E.; Heil, J.; Kast, S. M. Thermodynamic Characterization of Hydration Sites from Integral Equation-Derived Free Energy Densities: Application to Protein Binding Sites and Ligand Series. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2017**, *57* (7), 1652–1666. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00765>.
233. <sup>1</sup> Pirzada, A. S.; Khan, H.; Alam, W.; Darwish, H. W.; Elhenawy, A. A.; Kuznetsov, A.; Daglia, M. Physicochemical properties, pharmacokinetic studies, DFT approach, and antioxidant activity of nitro and chloro indolinone derivatives. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1360719>.
234. <sup>1</sup> Aati, H. Y.; Attia, H. A.; Alanazi, A. S.; Tamran, L. K. A.; Wanner, J. K. Phytochemical Characterization Utilizing HS-SPME/GC-MS: Exploration of the Antioxidant and Enzyme Inhibition Properties of Essential Oil from Saudi Artemisia absinthium L. *Pharmaceuticals* **2024**, *17* (11), 1460. <https://doi.org/10.3390/ph17111460>.
235. <sup>1</sup> Mukherjee, A. G.; Gopalakrishnan, A. V. Rosolic acid as a novel activator of the Nrf2/ARE pathway in arsenic-induced male reproductive toxicity: An in silico study. *Biochemistry and Biophysics Reports* **2024**, *39*, 101801. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101801>.
236. <sup>1</sup> Zhu, M.; Chang, C.; Gu, L.; Su, Y.; Yang, Y.; Li, J. Differences in the gelation, digestibility and release of antioxidant peptides of egg white/yolk in boiled eggs. *Food Bioscience* **2024**, *57*, 103564. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.103564>.

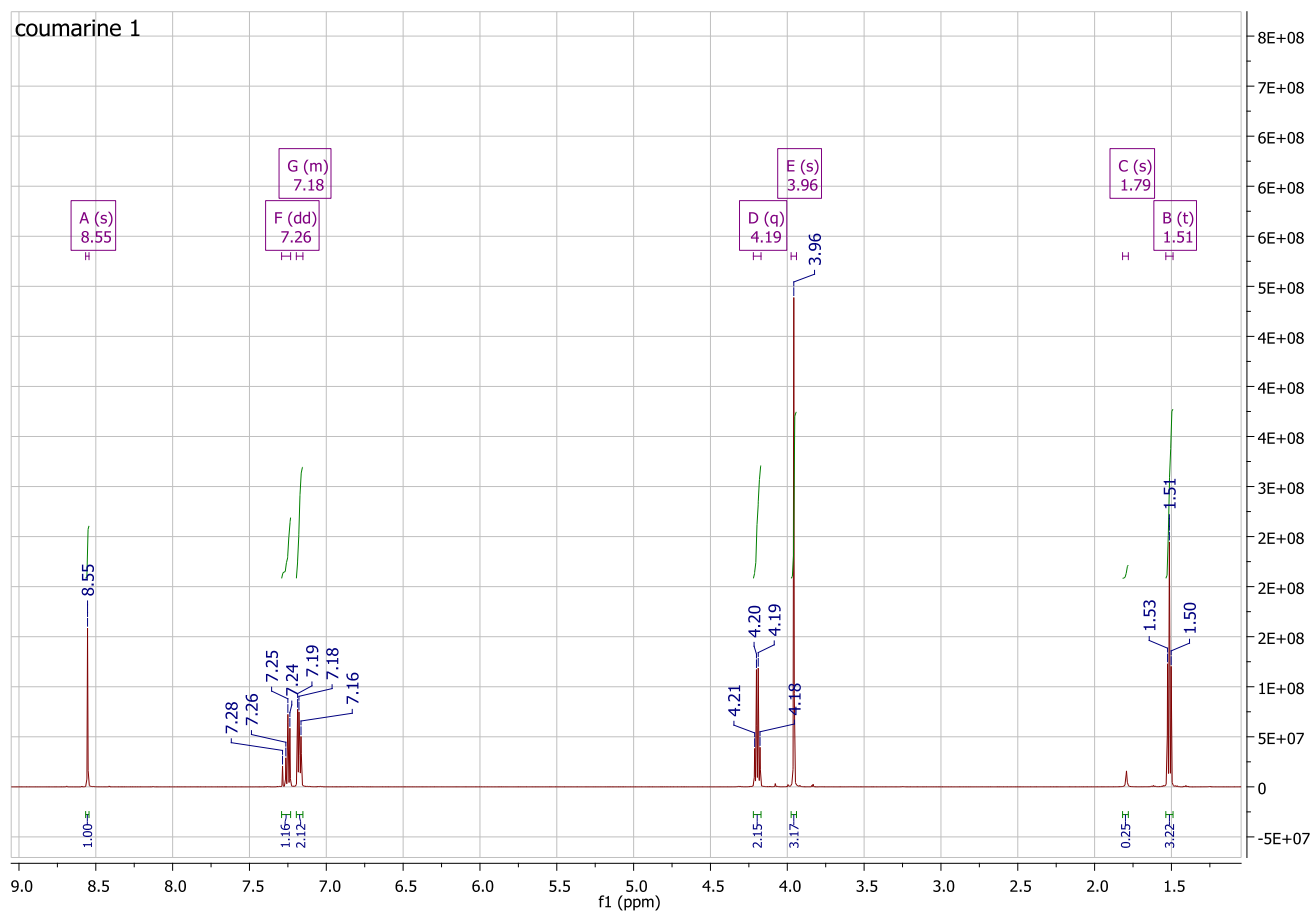
237. <sup>1</sup> Jaafar, L.; Lahrech, M. B.; Djemoui, A.; Hassani, M. K. E.; Bechki, L.; Lahcene, S.; Messaoudi, M.; Alsaedi, H.; Silva, A. M. S.; Joly, J.-P.; Barhoum, A. Targeted synthesis of alkylated coumarin derivatives as SARS-COV-2 main protease inhibitors: cascade addition, alkylation, molecular docking, and ADME evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2025**, 142677. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142677>.
238. <sup>1</sup> Da Silva Santos, I.; Magalhães, L. O.; Marra, R. K. F.; Da Silva Lima, C. H.; Hamerski, L.; Albuquerque, M. G.; Da Silva, B. V. Natural and synthetic coumarins as potential drug candidates against SARS-COV-2/COVID-19. *Current Medicinal Chemistry* **2024**, 31. <https://doi.org/10.2174/0109298673285609231220111556>.
239. <sup>1</sup> Tsivileva, O. M.; Koftin, O. V.; Evseeva, N. V. Coumarins as Fungal Metabolites with Potential Medicinal Properties. *Antibiotics* **2022**, 11 (9), 1156. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091156>
240. <sup>1</sup> Chidambaram, S. K.; Ali, D.; Alarifi, S.; Radhakrishnan, S.; Akbar, I. In silico molecular docking: Evaluation of coumarin based derivatives against SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health* **2020**, 13 (11), 1671–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.002>.
241. <sup>1</sup> Wati, W.; Widodo, G. P.; Herowati, R. Prediction of Pharmacokinetics Parameter and Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds from *Syzygium polyanthum* and *Syzygium cumini*. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi* **2020**, 23 (6), 189–195. <https://doi.org/10.14710/jksa.23.6.189-195>.
242. <sup>1</sup> Ramírez, D.; Caballero, J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules* **2018**, 23 (5), 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>.
243. <sup>1</sup> Tuz-Zohura, F.-; Shawon, A. R. Md.; Hasan, Md. M.; Aeyas, A.; Chowdhury, F. I.; Khandaker, M. U. In-silico approach to designing effective antiviral drugs against SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 from reported phytochemicals: a quality improvement study. *Annals of Medicine and Surgery* **2023**, 85 (7), 3446–3460. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000839>.
244. <sup>1</sup> Li, H.; Leung, K.-S.; Wong, M.-H.; Ballester, P. J. Correcting the impact of docking pose generation error on binding affinity prediction. *BMC Bioinformatics* **2016**, 17 (S11). <https://doi.org/10.1186/s12859-016-1169-4>.
245. <sup>1</sup> Taha, M.; Ismail, N. H.; Khan, A.; Shah, S. A. A.; Anwar, A.; Halim, S. A.; Fatmi, M. Q.; Imran, S.; Rahim, F.; Khan, K. M. Synthesis of novel derivatives of oxindole, their

- urease inhibition and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, 25 (16), 3285–3289. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.069>.
246. <sup>1</sup> NAZEERULLA, F. (2023) ‘Molecular docking and interaction of coumarin derivatives as inhibitors of growth factor receptors’, *Innovare Journal of Medical Sciences*, pp. 20–30. doi:10.22159/ijms.2023.v11i2.47145.
247. <sup>1</sup> J. Liao, J. Liao, M. Zhang, Y. Yu, L. Cai, K. Le, W. Fu, Y. Qin, T. Hou, D. Li, Identification of oral bioavailable coumarin derivatives as potential AR antagonists targeting prostate cancer, *J. Med. Chem.* 67 (2024) 19395–19
248. <sup>1</sup> E. Lusiana, E. Sinaga, Z. Hafy, D.H. Harahap, R. Amin, I. Saleh, Natural antifibrosis potential of anthocyanin in ipomoea batatas against transforming growth factor beta type II receptor by in silico ADMET and molecular docking study, *Results Chem.* 13 (2025) 101970.
249. <sup>1</sup> Taha M, Ismail NH, Khan A, Shah SAA, Anwar A, Halim SA, et al. Synthesis of novel derivatives of oxindole, their urease inhibition and molecular docking studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25:3285–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.069>
250. <sup>1</sup> Newby D, Freitas AA, Ghafourian T. Decision trees to characterise the roles of permeability and solubility on the prediction of oral absorption. *Eur J Med Chem* 2015;90:751–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.006>.
251. <sup>1</sup> A, C.M. (2017) ‘Determination of molecular property, bioactivity score and binding energy of the phytochemical compounds present in *Cassia auriculata* by Molinspiration and DFT method’, *TEXILA INTERNATIONAL JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES*, 2(2), pp. 8–22. doi:10.21522/tijbms.2016.02.02.art002.
252. <sup>1</sup> Mani, J.S.; Johnson, J.B.; Hosking, H.; Ashwath, N.; Walsh, K.B.; Neilsen, P.M.; Broszczak, D.A.; Naiker, M. Antioxidative and therapeutic potential of selected Australian plants: A review. *J. Ethnopharmacol.* 2021, 268, 113580. [CrossRef]
253. <sup>1</sup> Abdullahi, M.; Adeniji, S.E.; Arthur, D.E.; Haruna, A. Homology modeling and molecular docking simulation of some novel imidazo [1, 2-a] pyridine-3-carboxamide (IPA) series as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2021, 19, 12. [CrossRef]
254. <sup>1</sup> Ramírez, D.; Caballero, J. Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules* 2018, 23, 1038. [CrossRef]

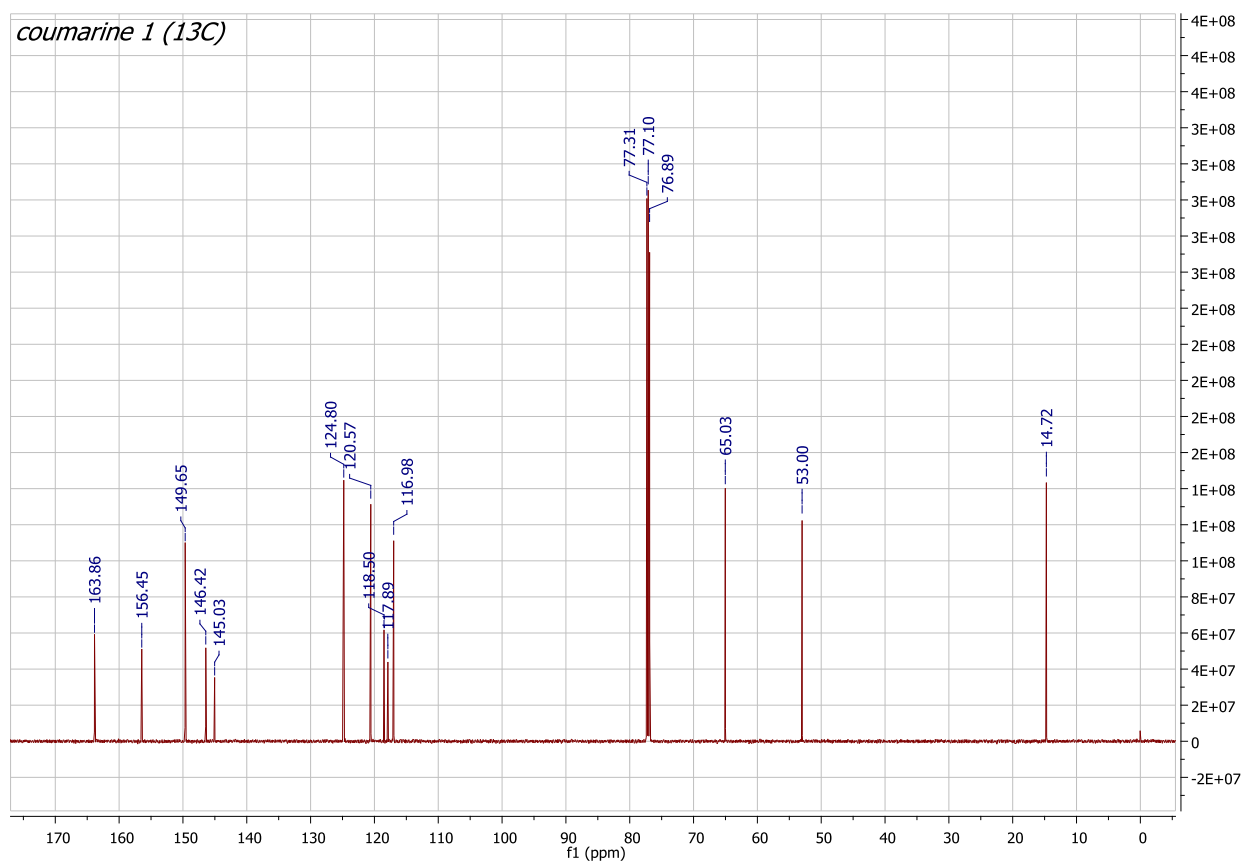
255. <sup>1</sup> M.F. Marmor, U. Kellner, T.Y. Lai, R.B. Melles, W.F. Mieler, Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision), *Ophthalmology* 123 (6) (2016) 1386–1394
256. <sup>1</sup> Islam, M.M., Singh, P.S. and Rushd, S. (2022) ‘Hydroxychloroquine metabolites – an exploratory computational study’, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1), pp. 215–223. doi:10.5530/ijper.56.1.25.
257. <sup>1</sup> Marmor, M. F.; Kellner, U.; Lai, T. Y. Y.; Melles, R. B.; Mieler, W. F. Recommendations on Screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016, 123 (6), 1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>.

**Methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate (Coumarin derivative 1):**

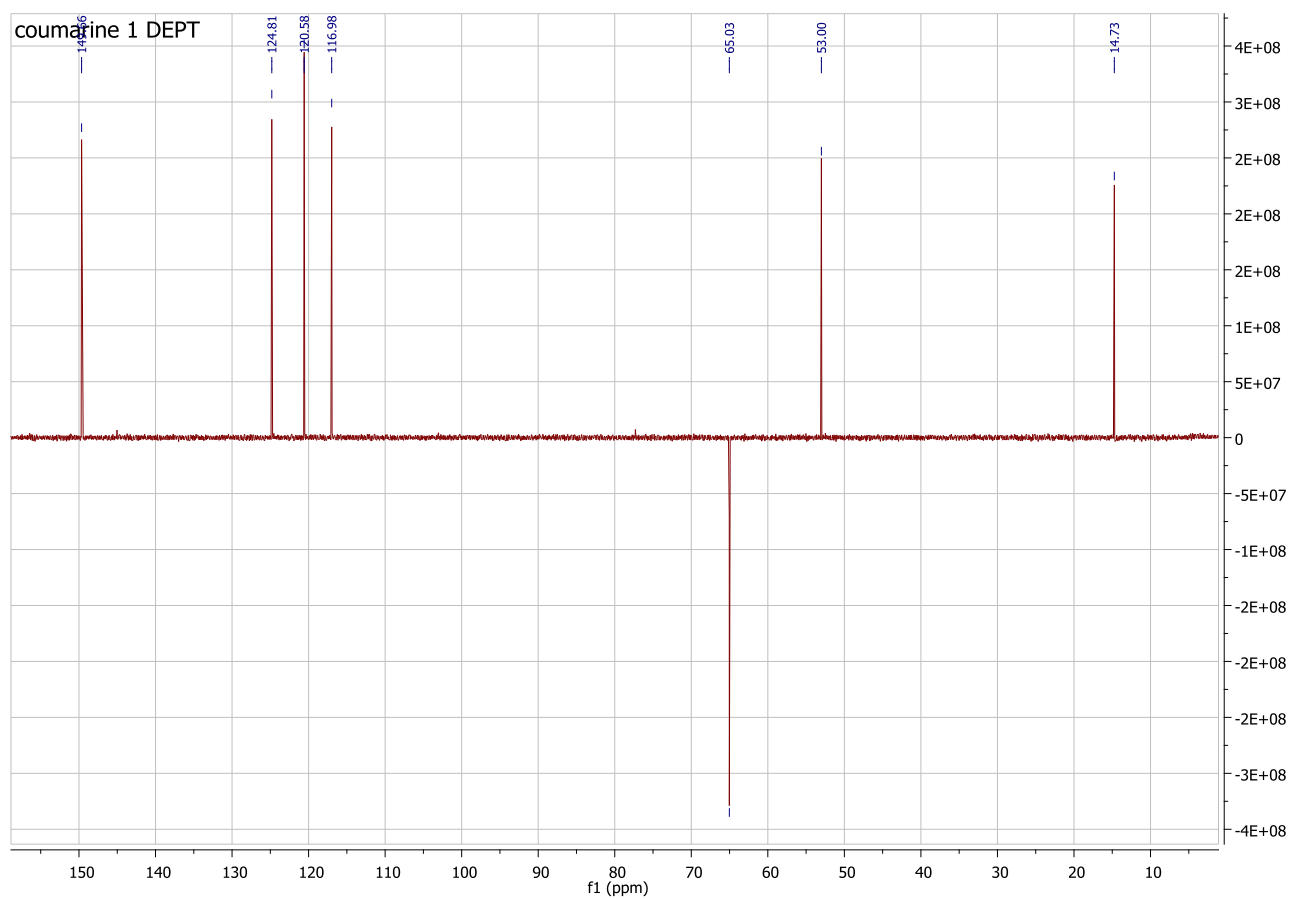
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**<sup>13</sup>C NMR (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

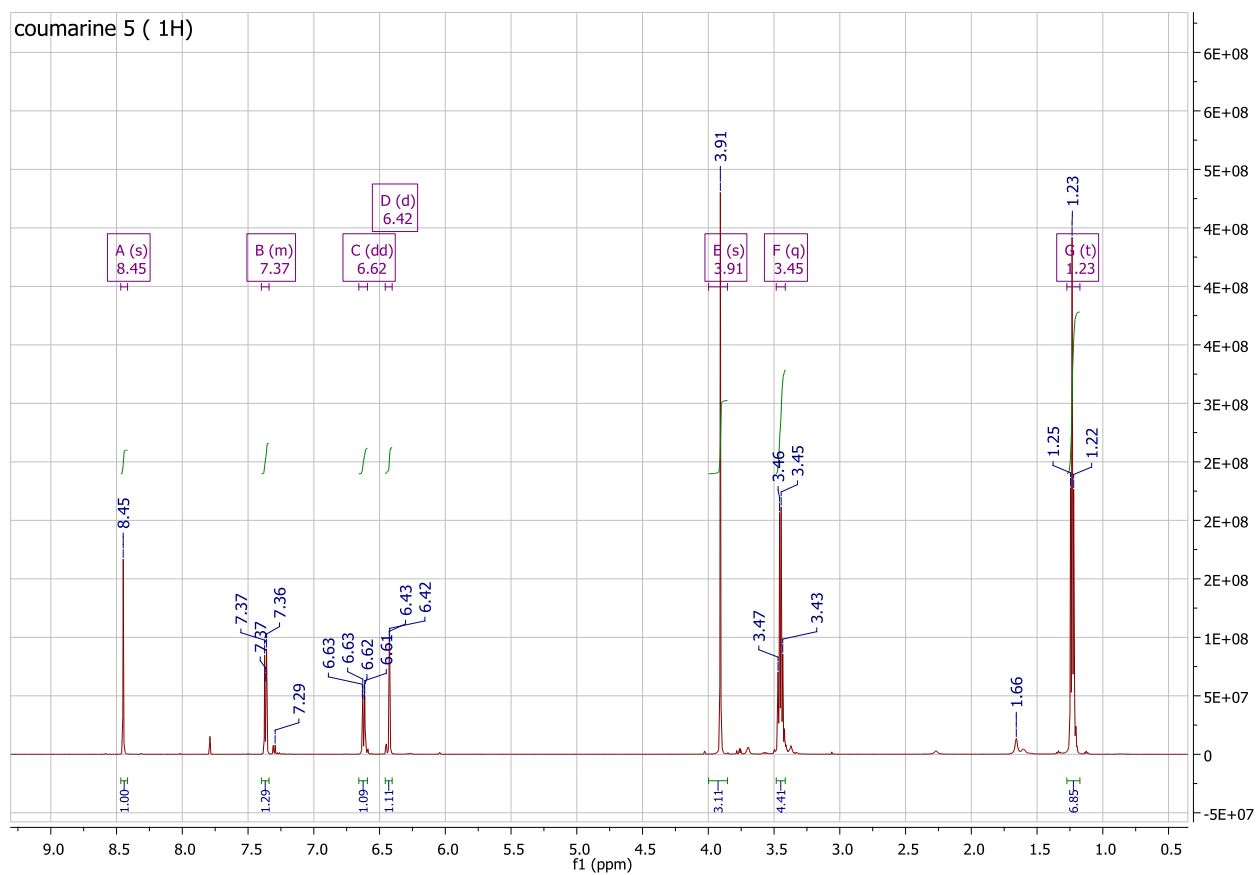


# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

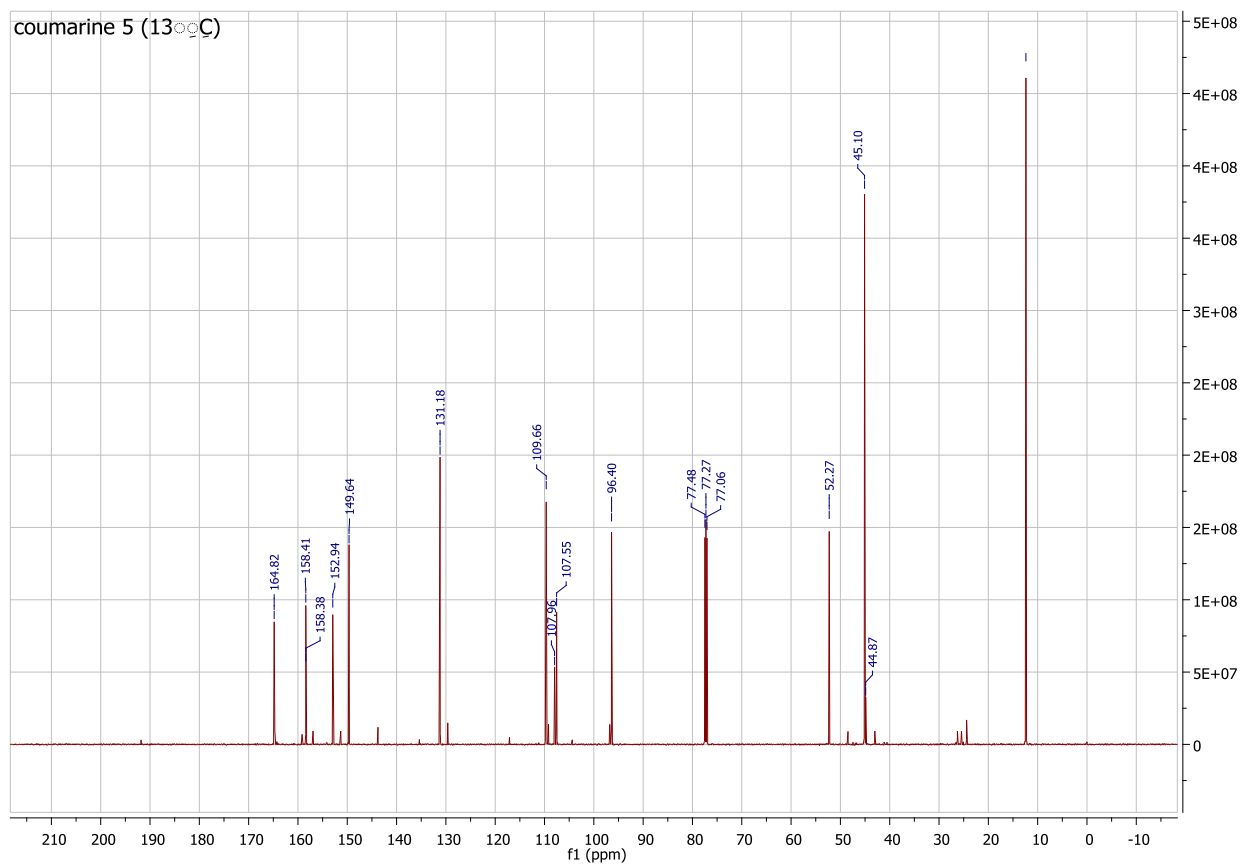


# Methyl 7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate Coumarin derivative 5:

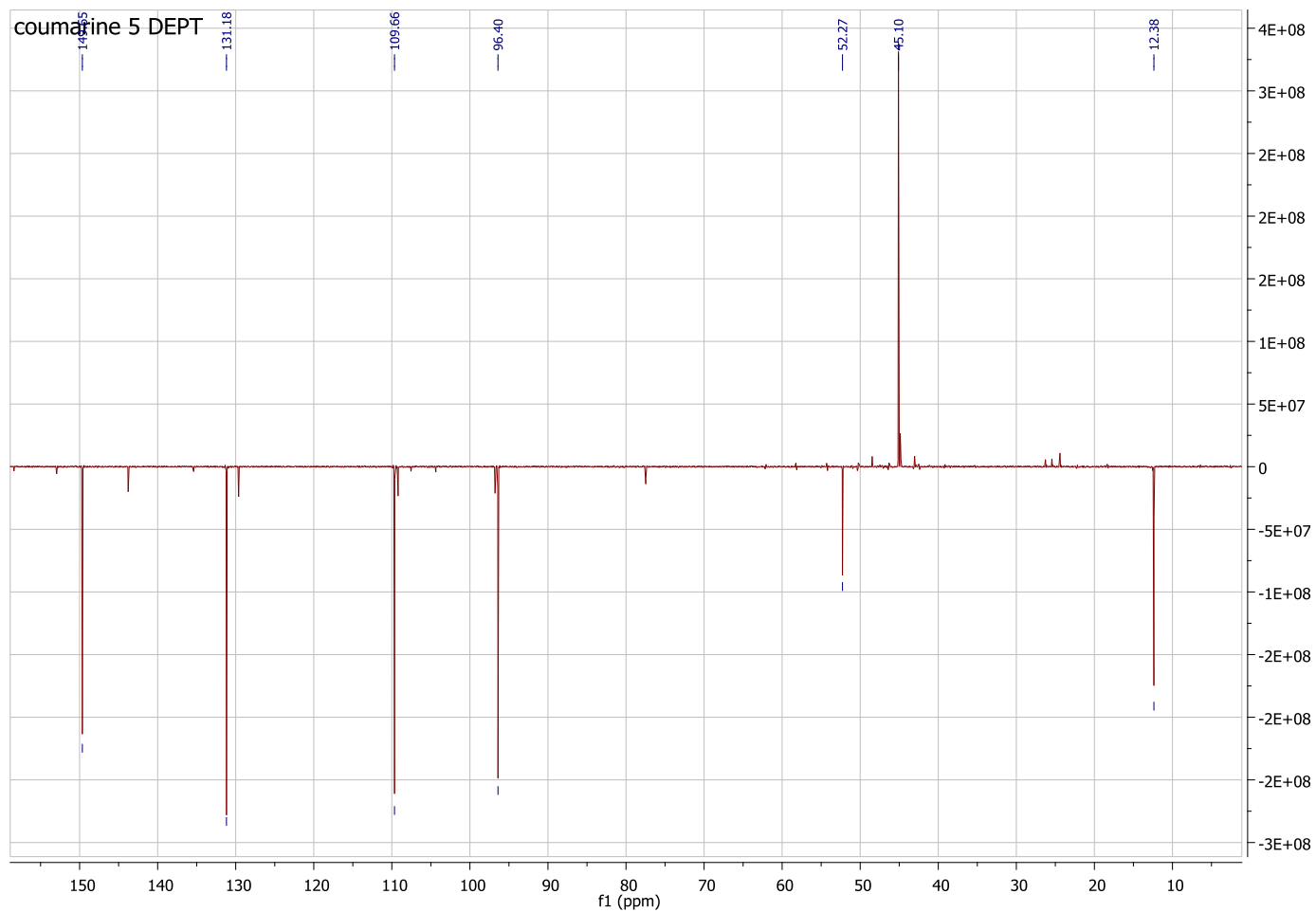
## <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

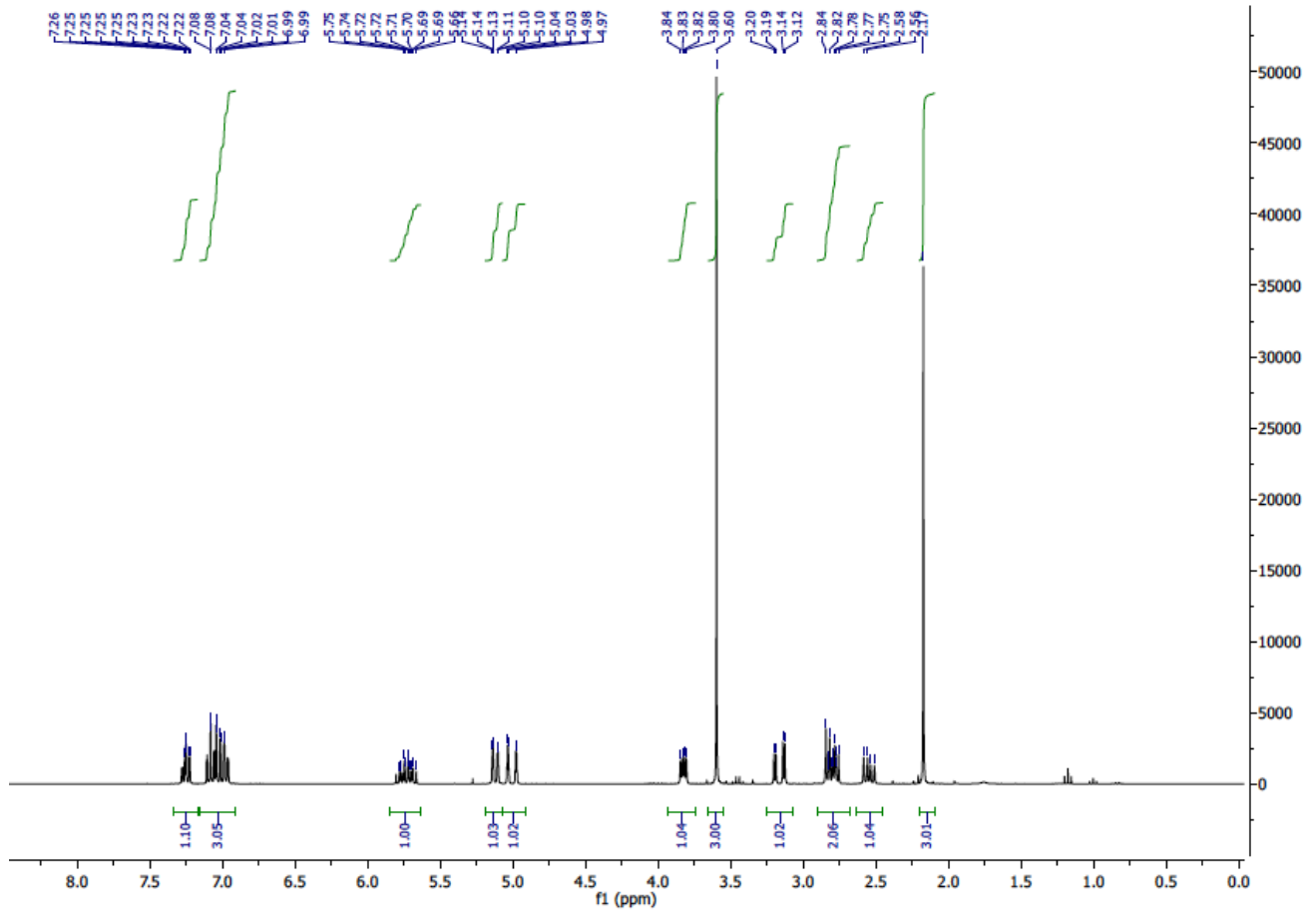


DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

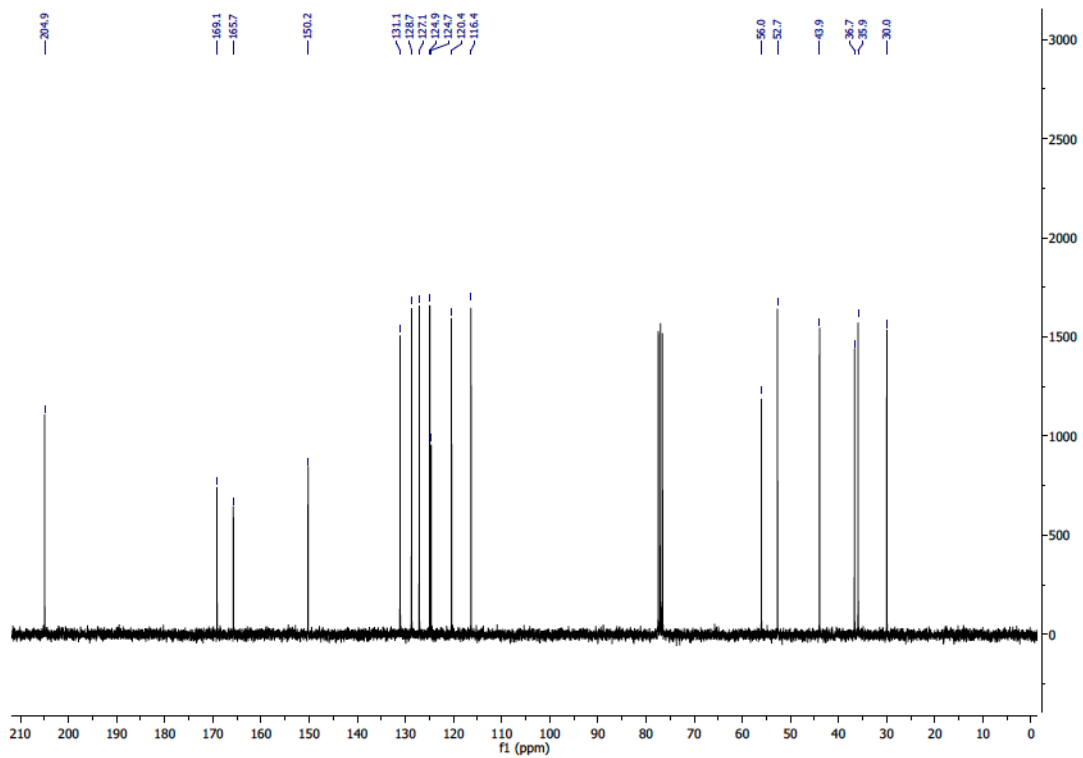


**Methyl (3S,4R)-3-allyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(2a)**

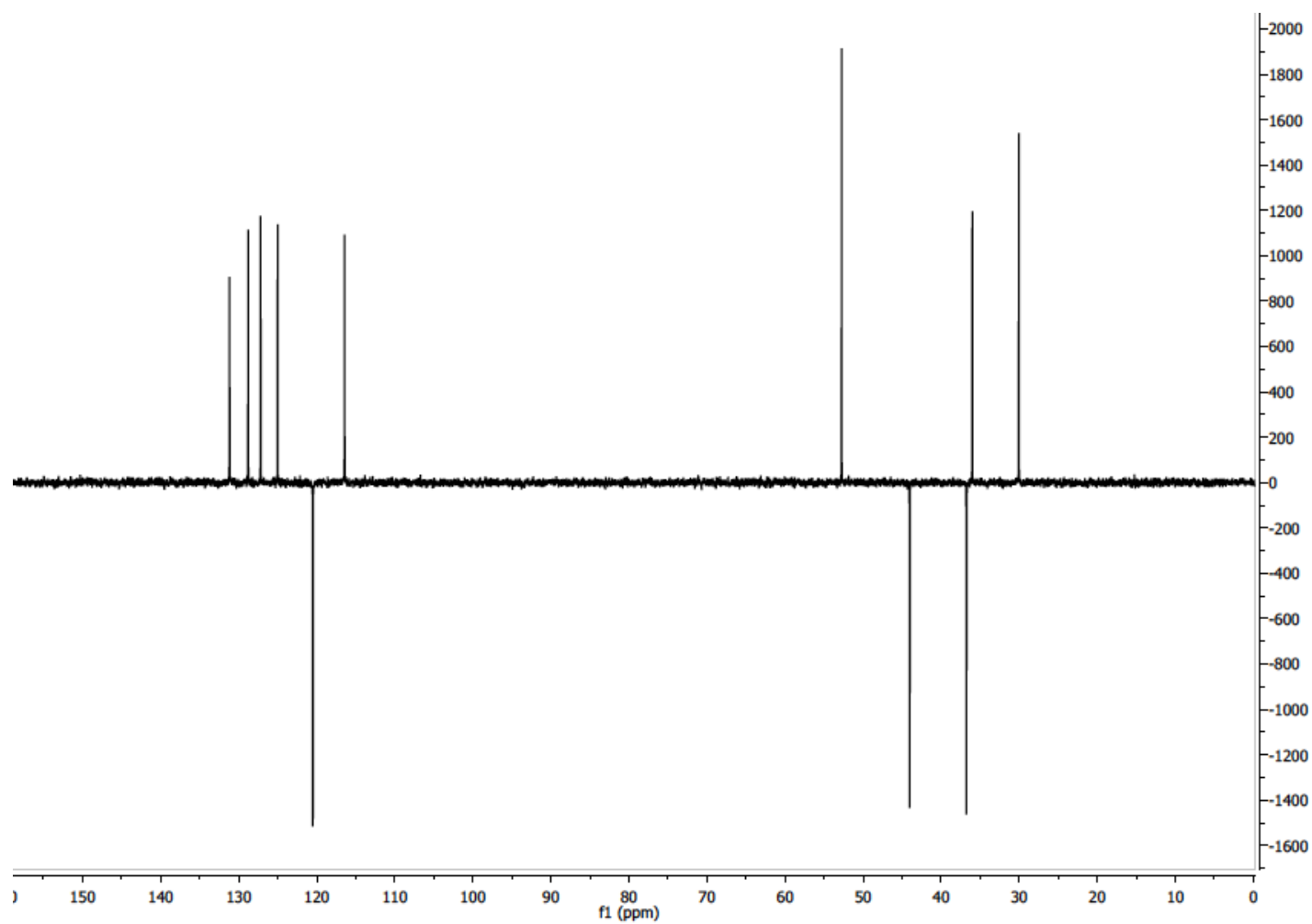
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



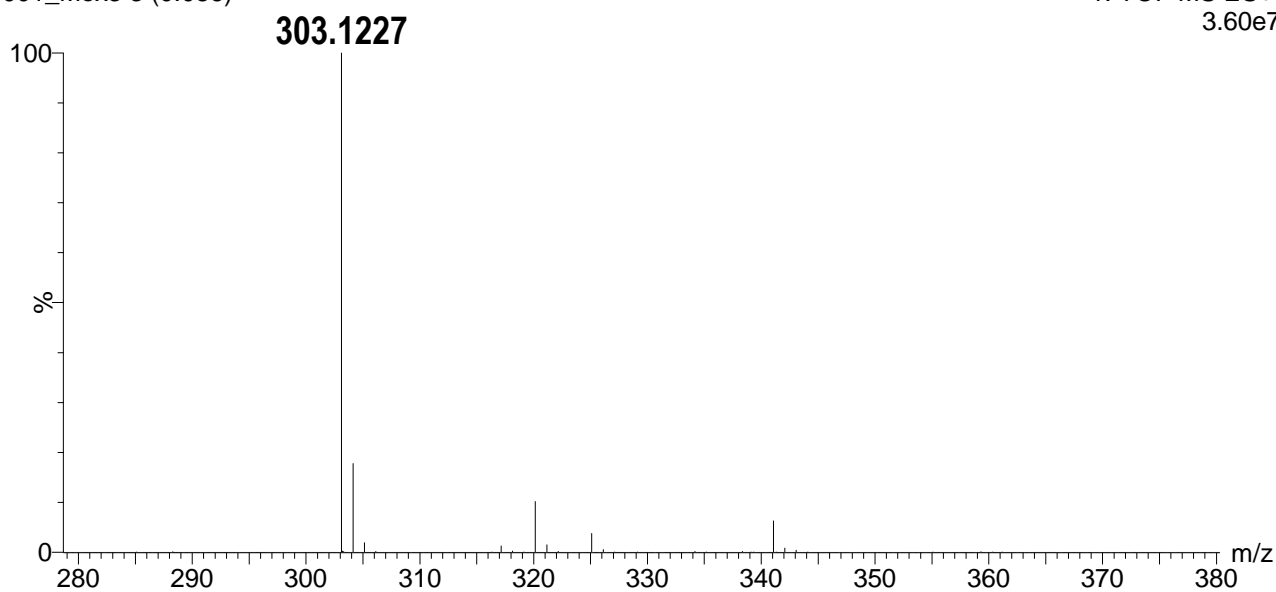
DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



HRMS

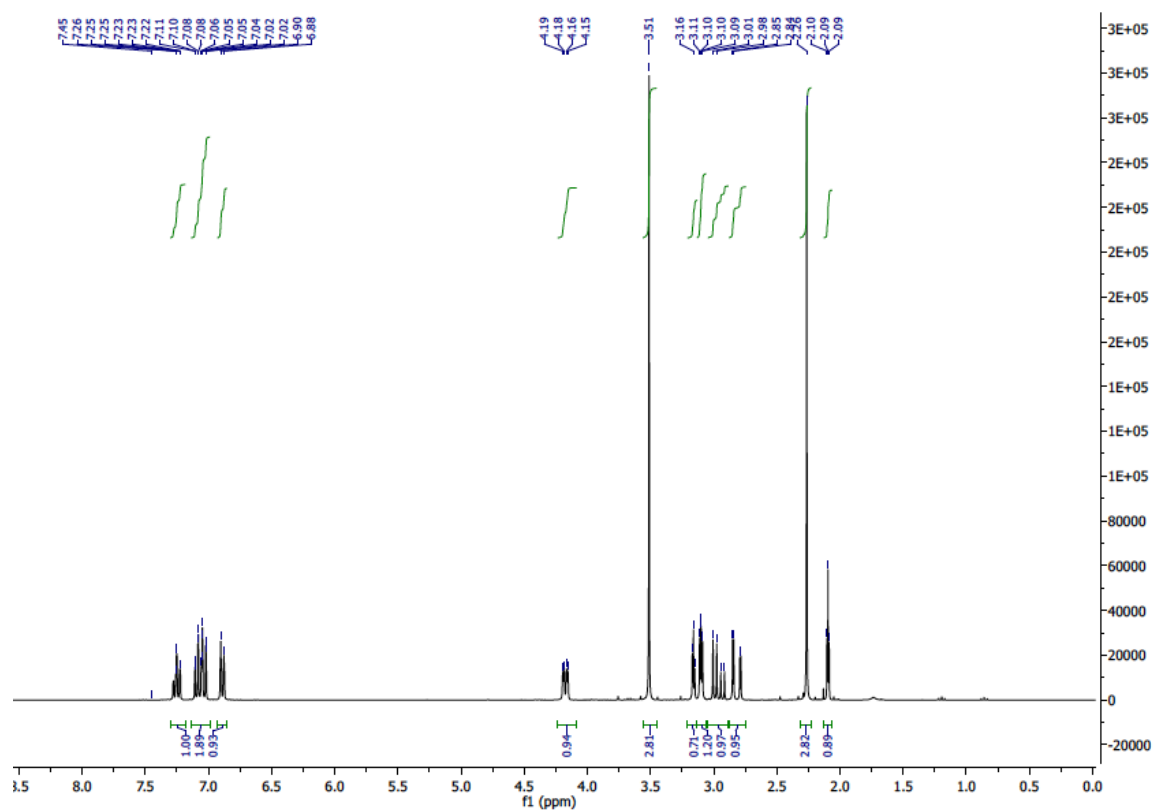
J01\_Mex3 3 (0.086)

1: TOF MS ES+  
3.60e7

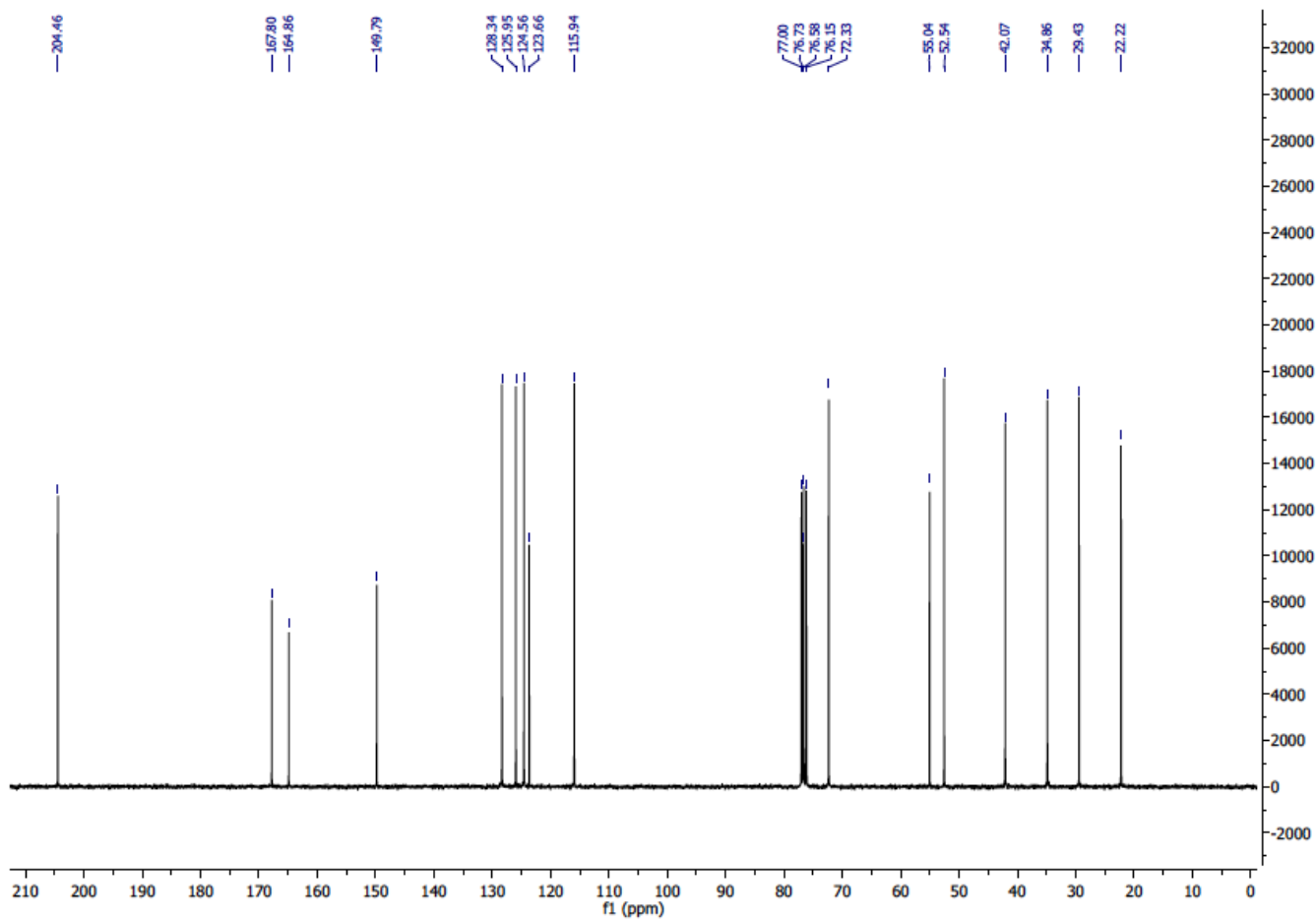


*Methyl (3S,4R)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate(2b)*

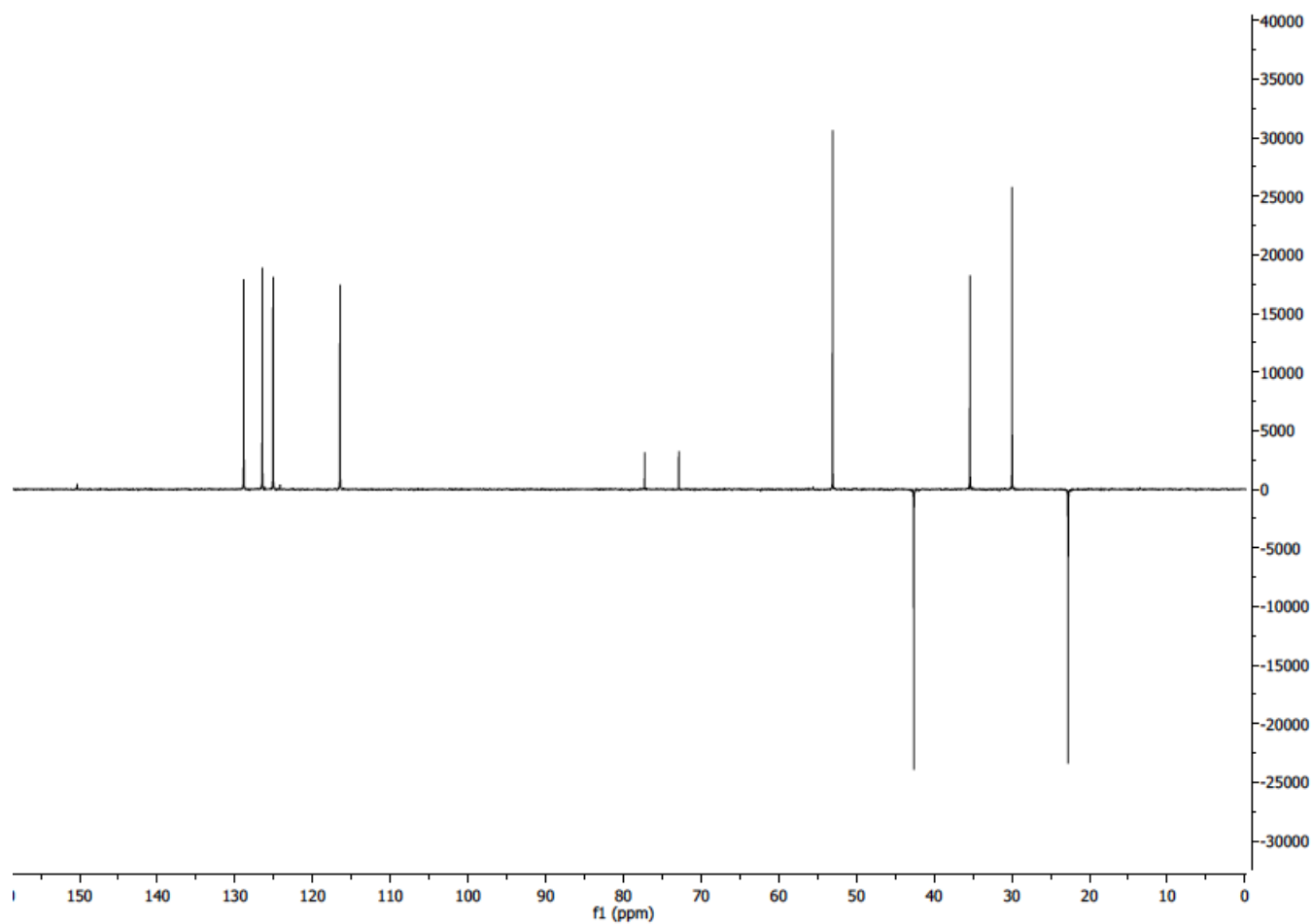
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)



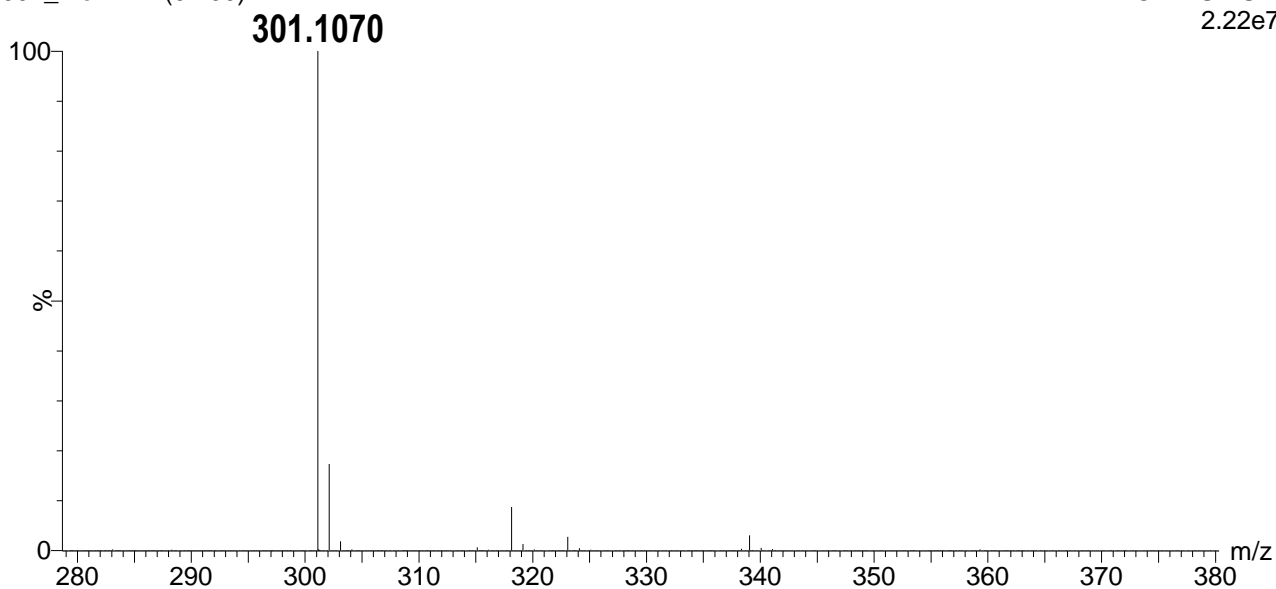
DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



HRMS

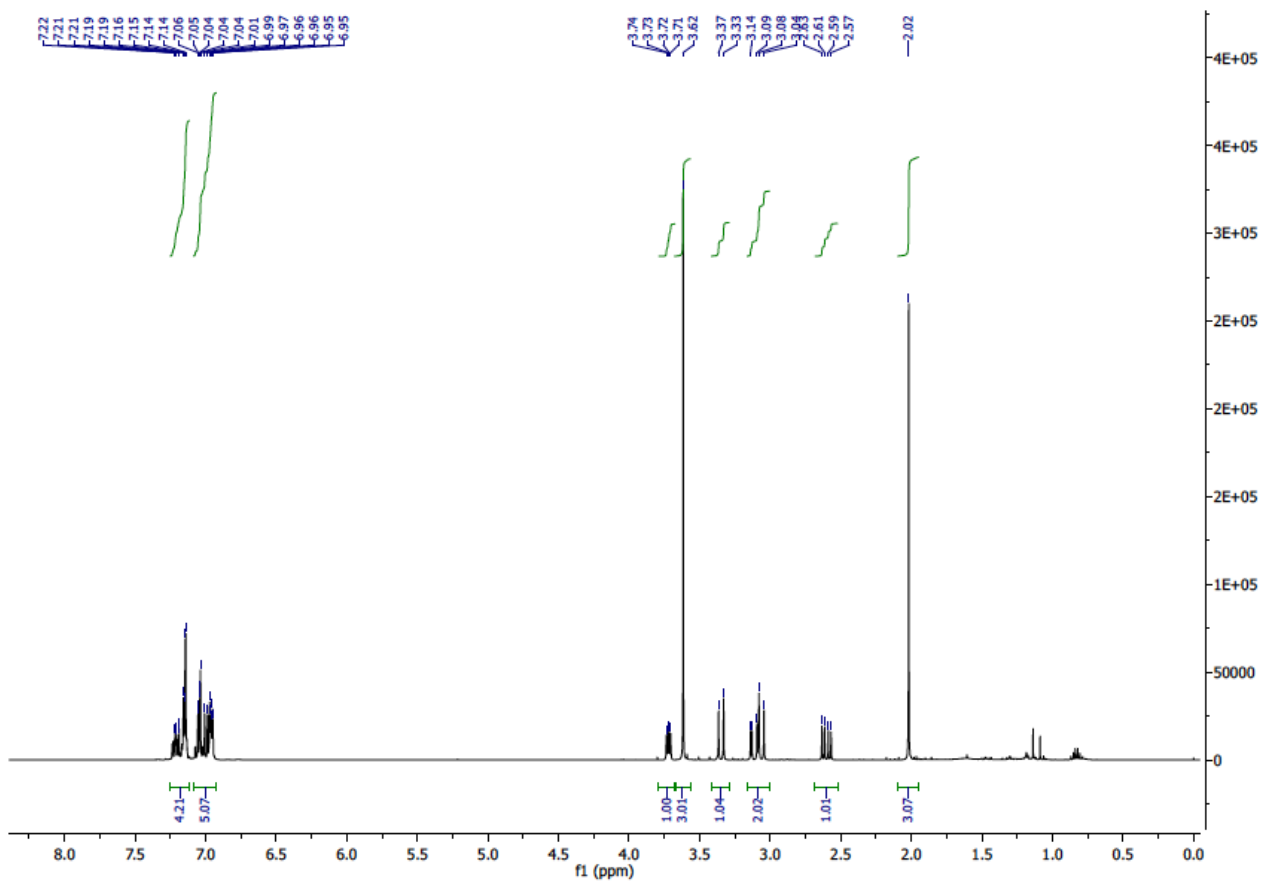
J02\_Mex1 12 (0.299)

1: TOF MS ES+  
2.22e7

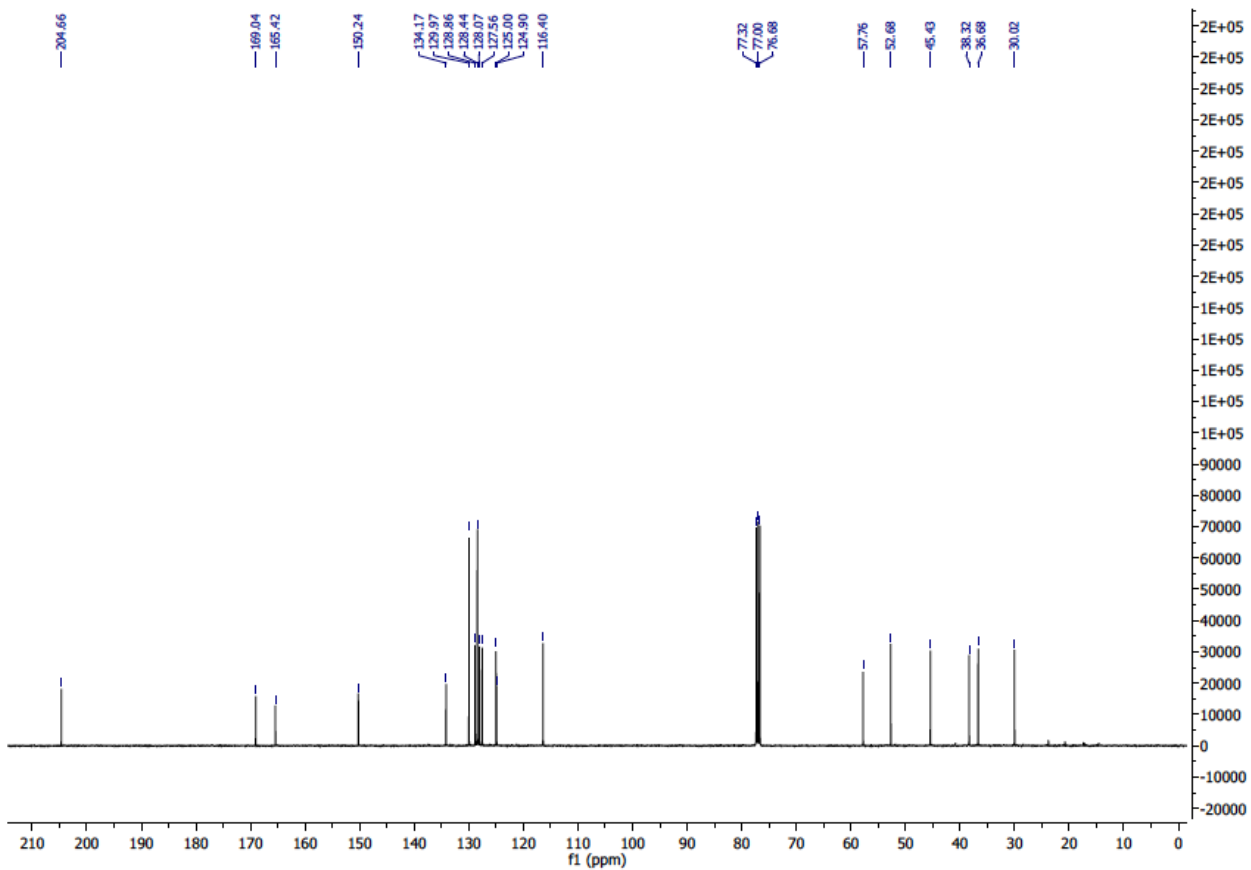


*methyl (3S,4R)-3-benzyl-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(2c)*

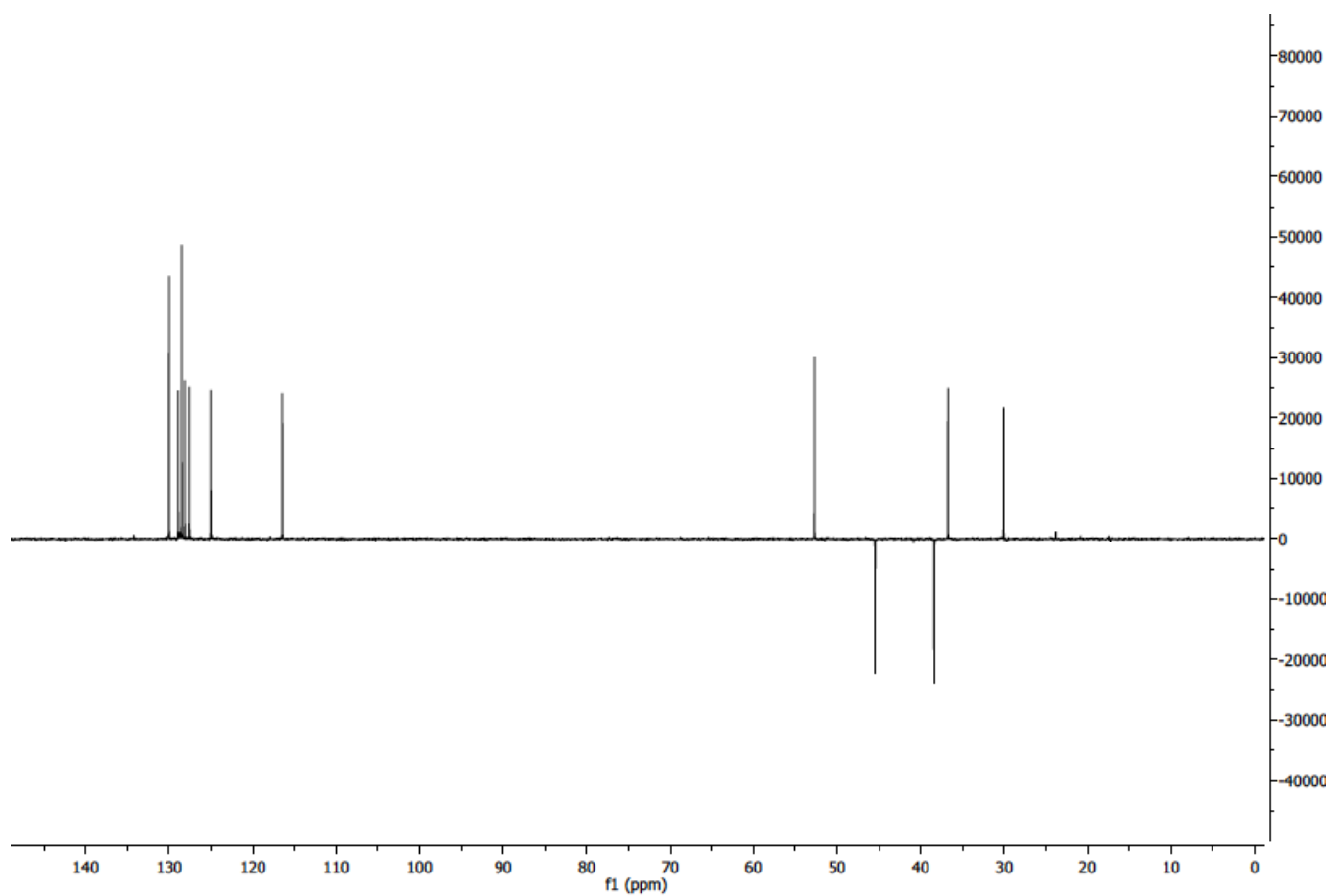
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



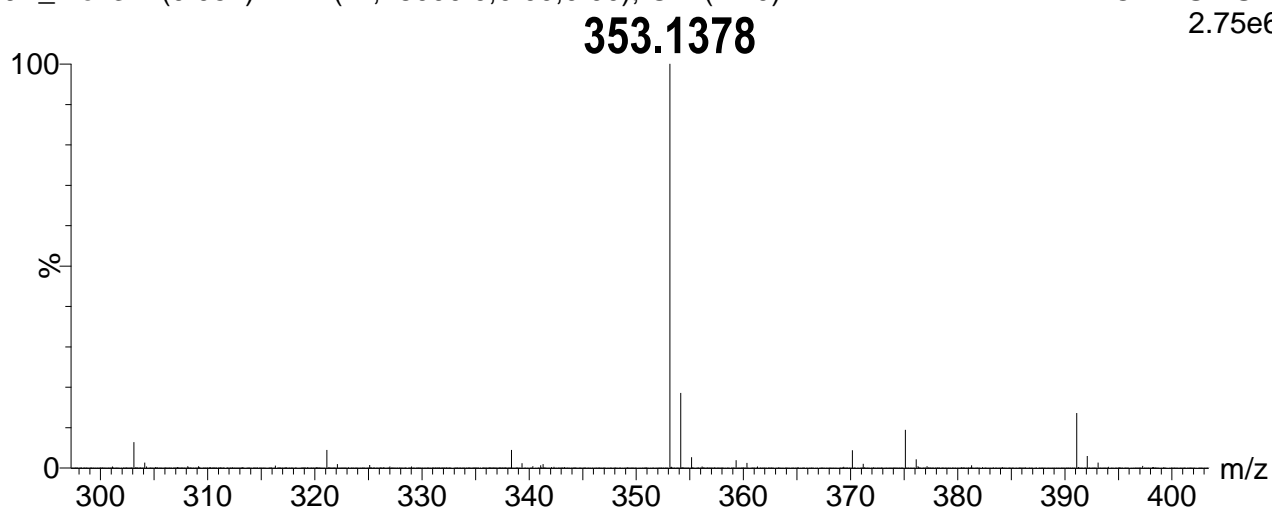
DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



HRMS

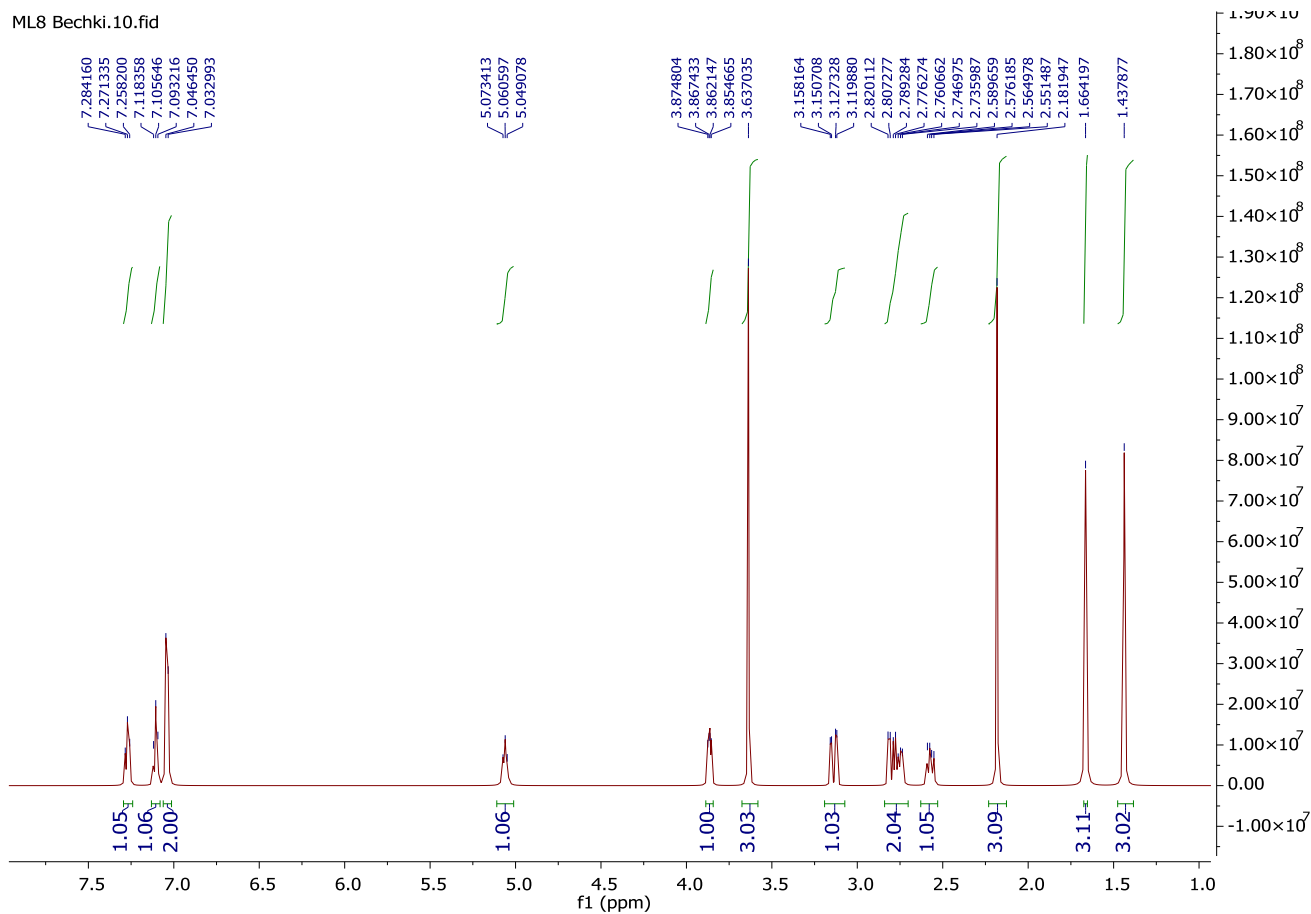
JA\_Mex3 1 (0.052) AM2 (Ar,18000.0,0.00,0.00); Cm (1:20)

1: TOF MS ES+  
2.75e6

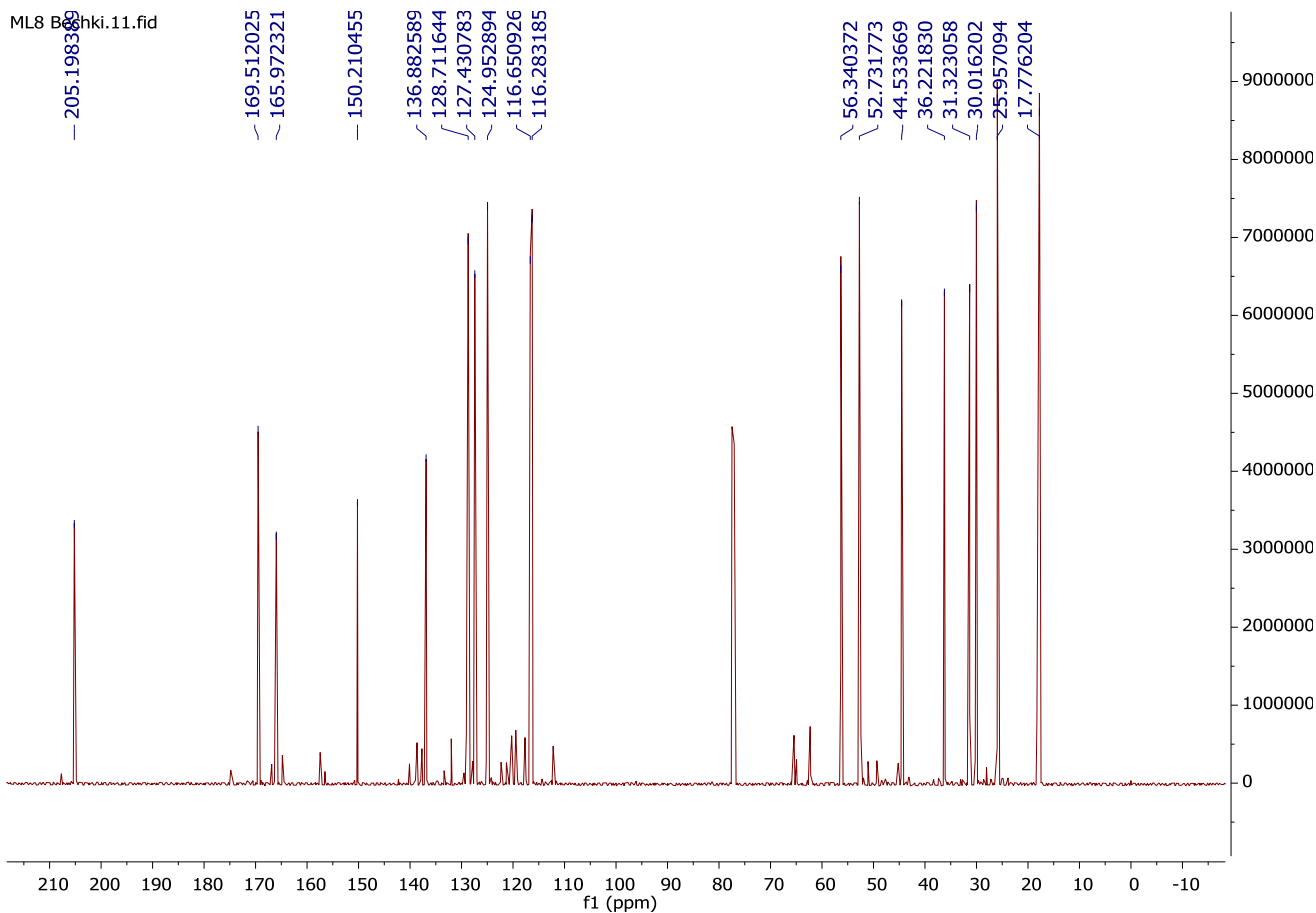


*methyl (3S,4R)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(2d)*

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

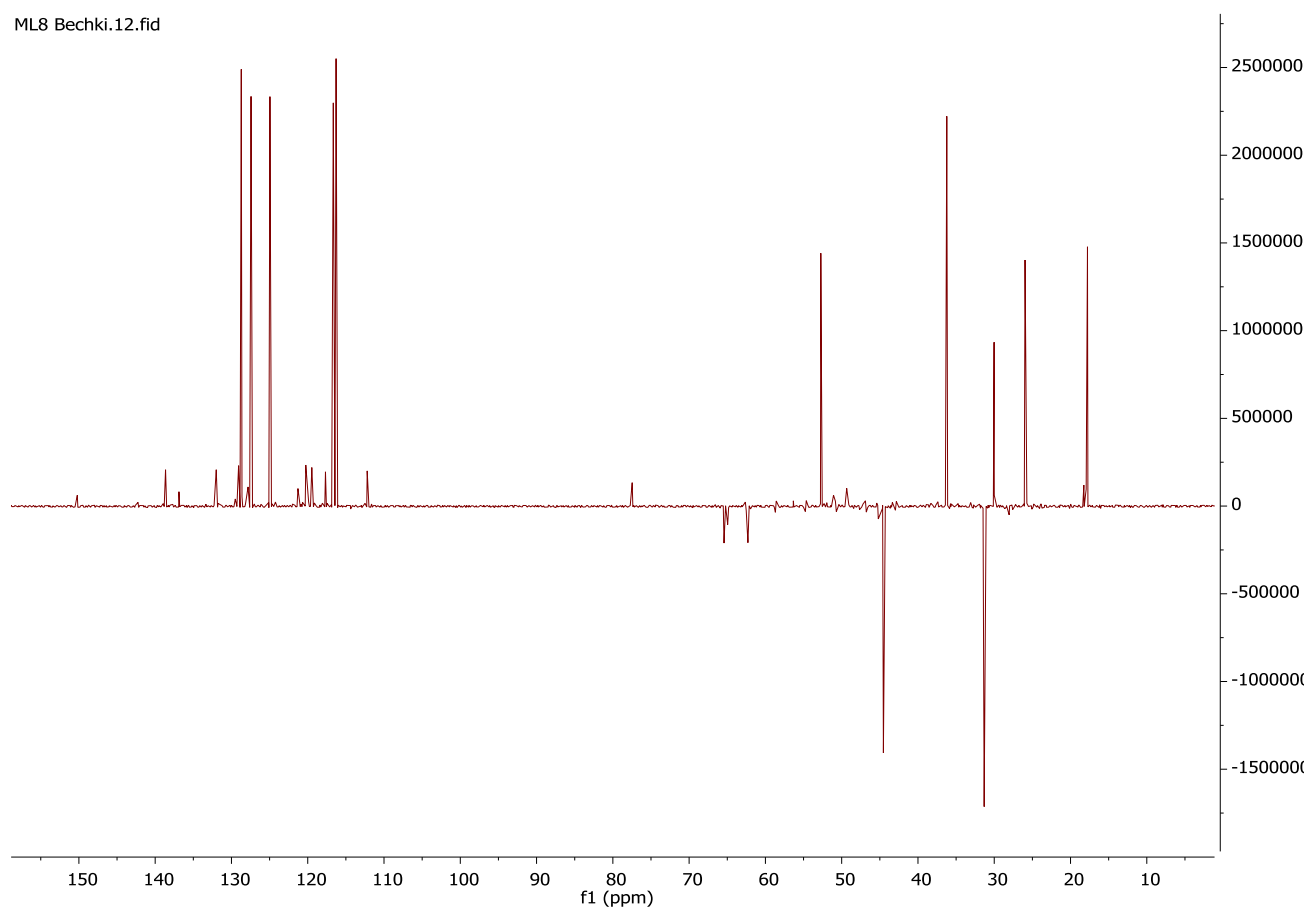


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML8 Bechki.12.fid



# HRMS

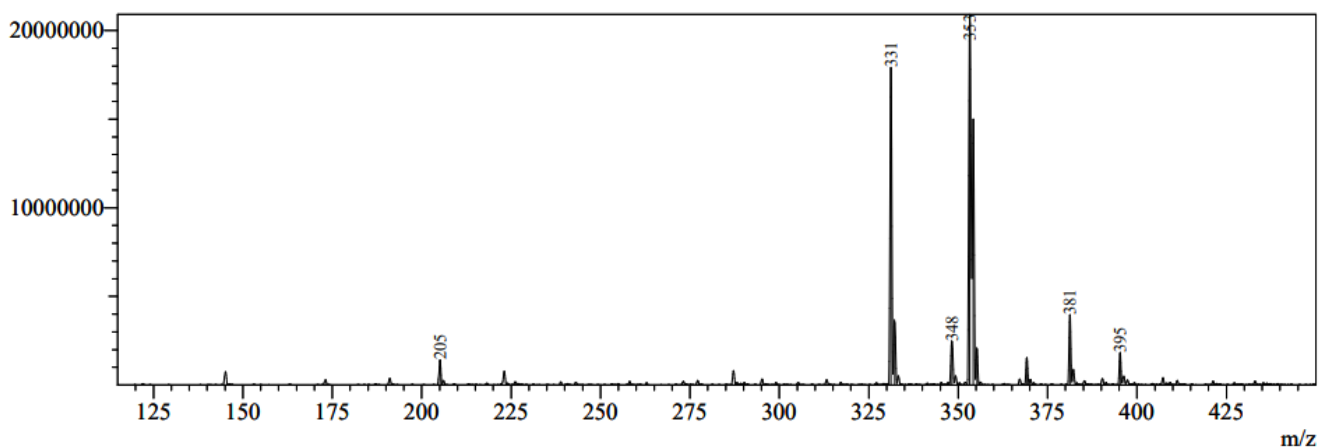
## MS Spectrum

Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)

MassPeaks:10

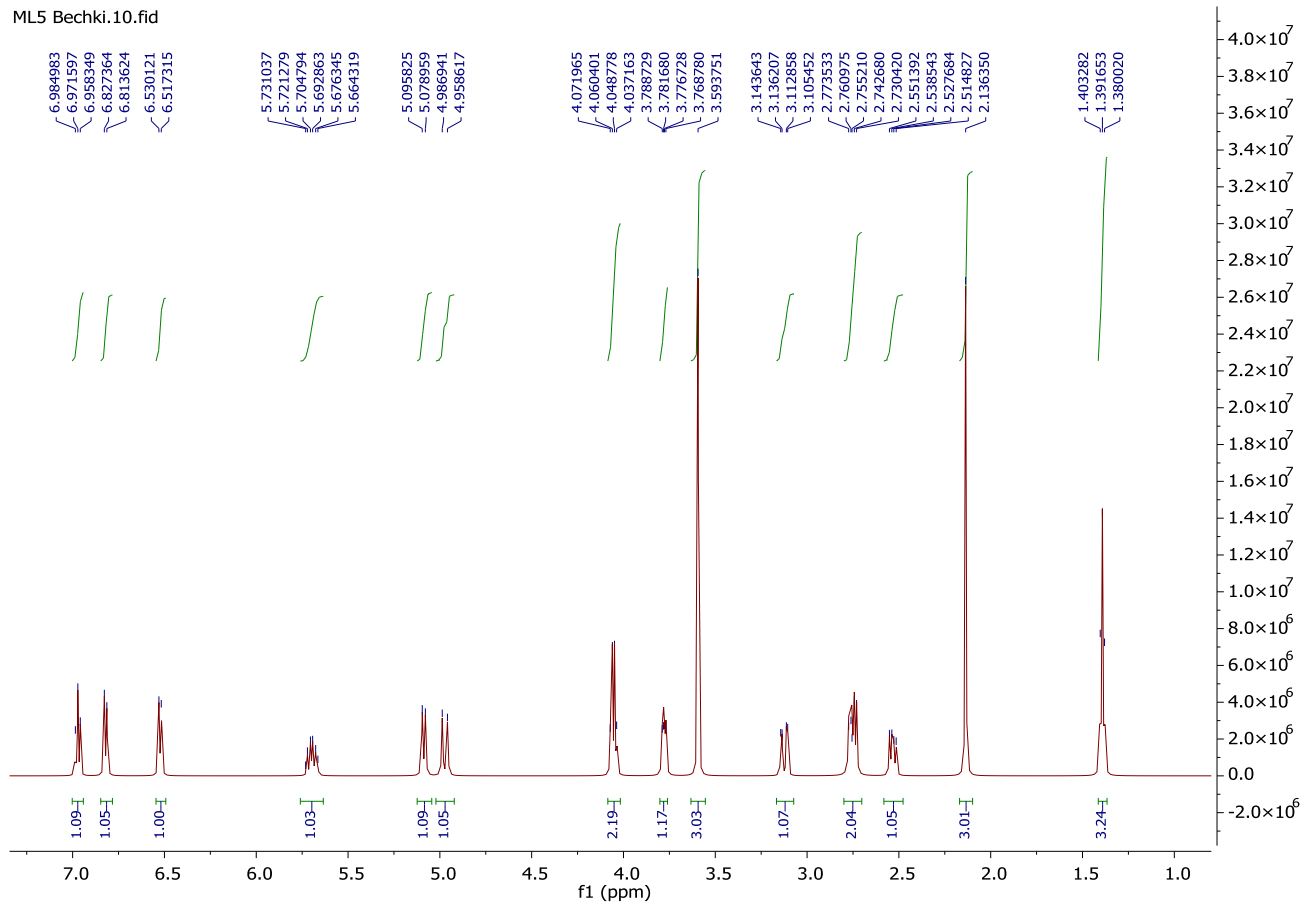
Spectrum Mode:Averaged 0.120-0.127(37-39) Base Peak:353(20000000)

BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1

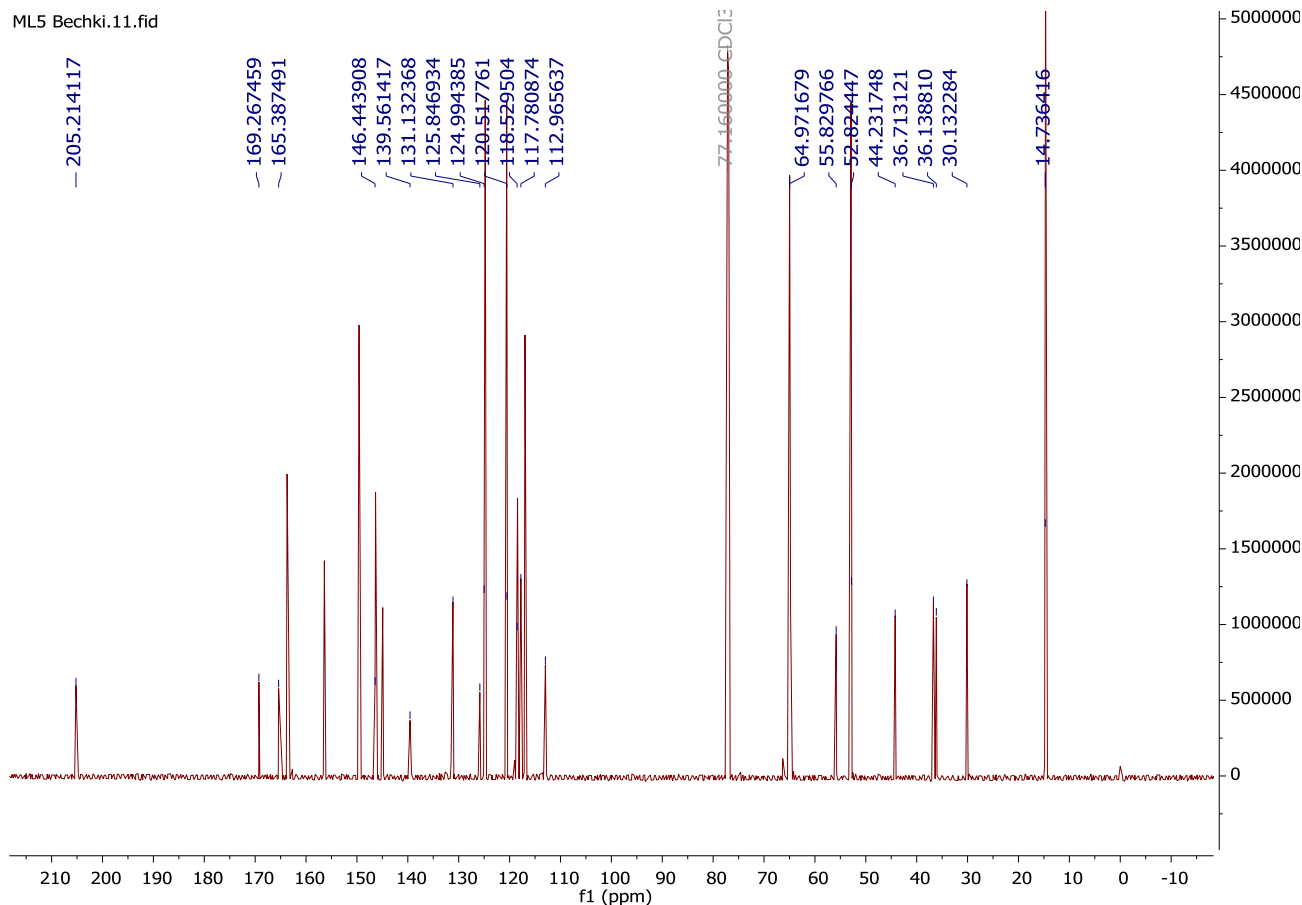


*methyl (3S,4R)-3-allyl-8-ethoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (4a)*

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

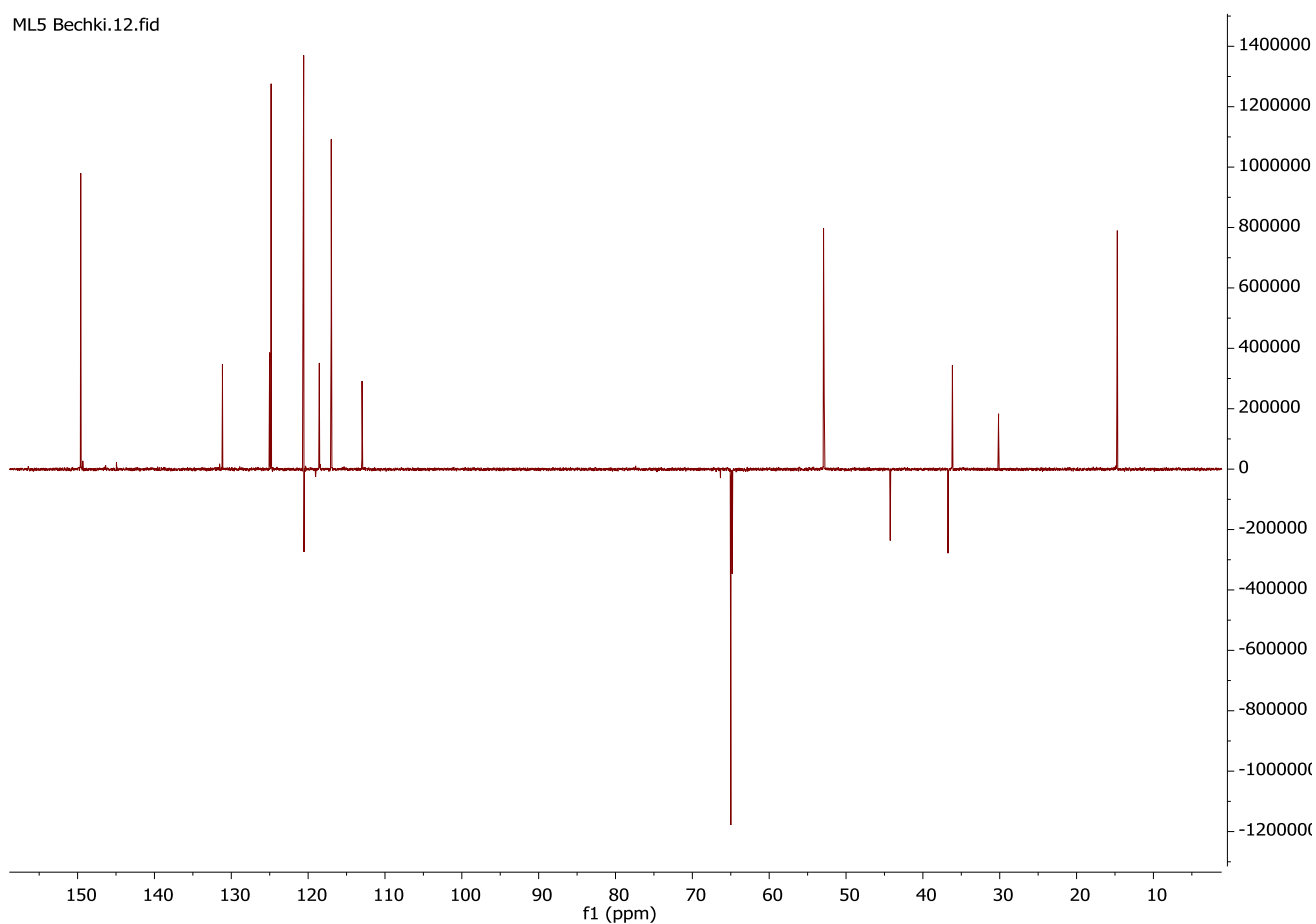


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML5 Bechki.12.fid



## HRMS

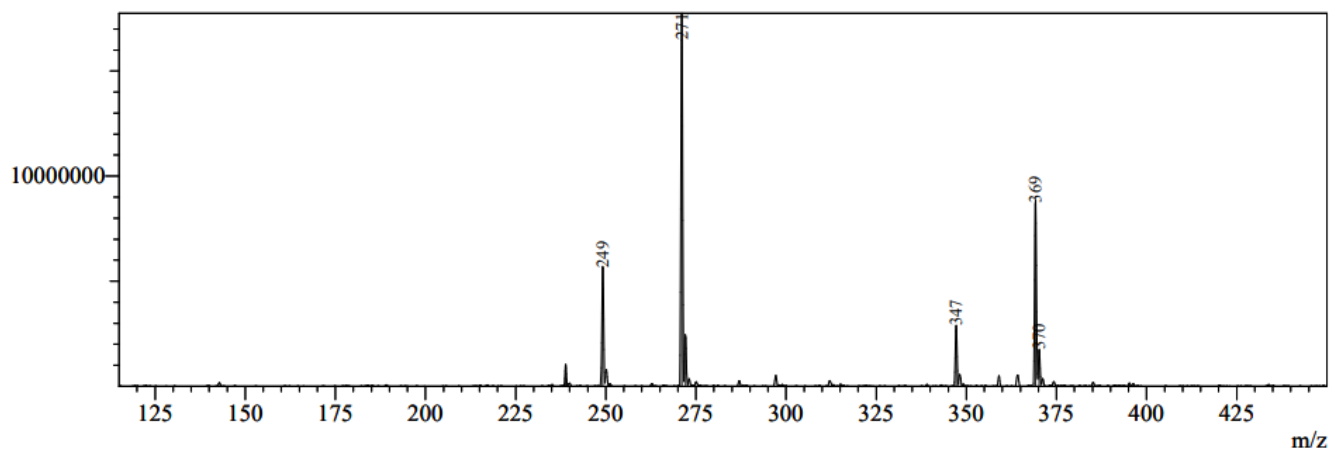
### MS Spectrum

Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)

MassPeaks:7

Spectrum Mode:Averaged 0.127-0.133(39-41) Base Peak:271(17748091)

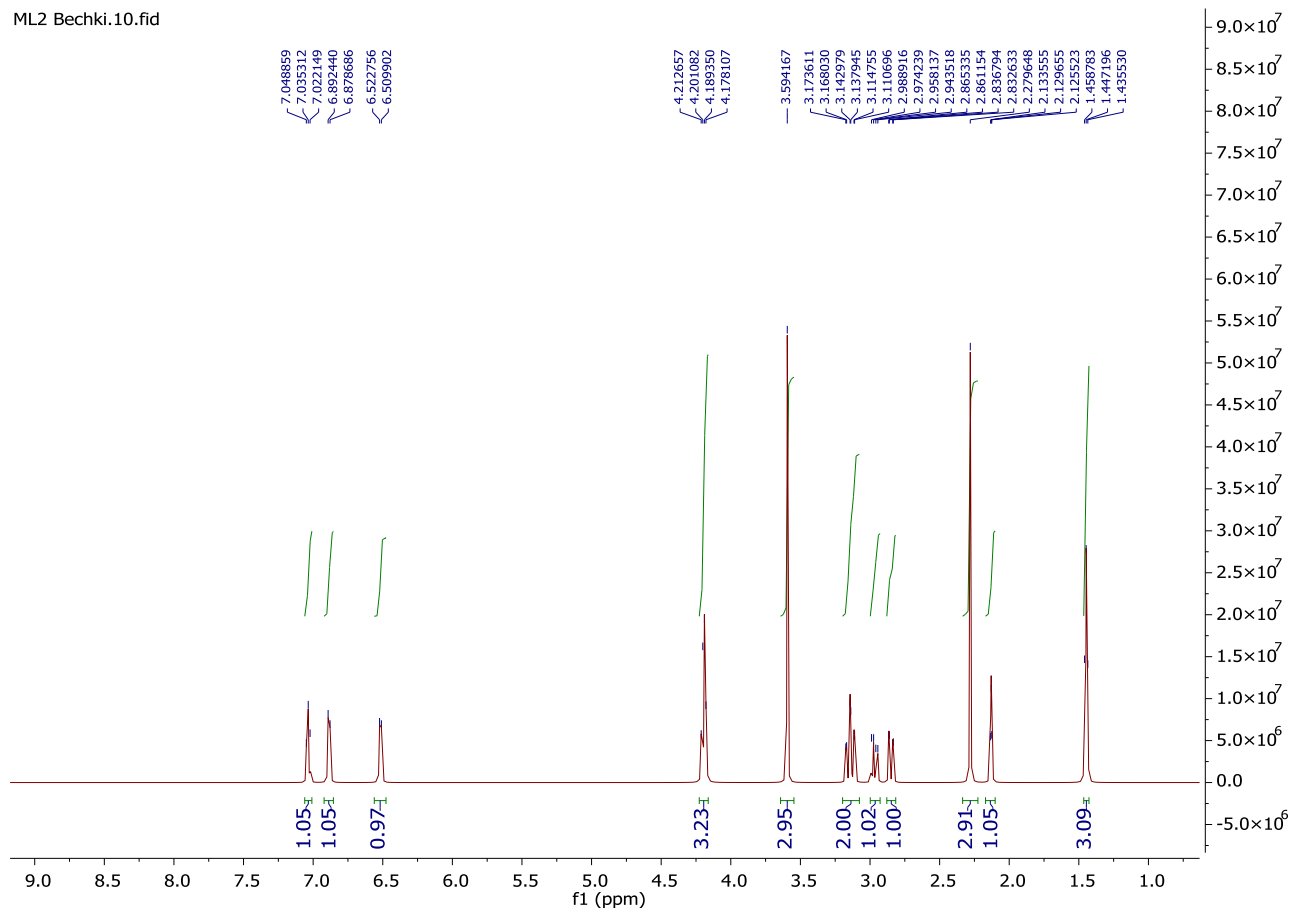
BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1



# Methyl (3*S*,4*R*)-8-ethoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate(4b)

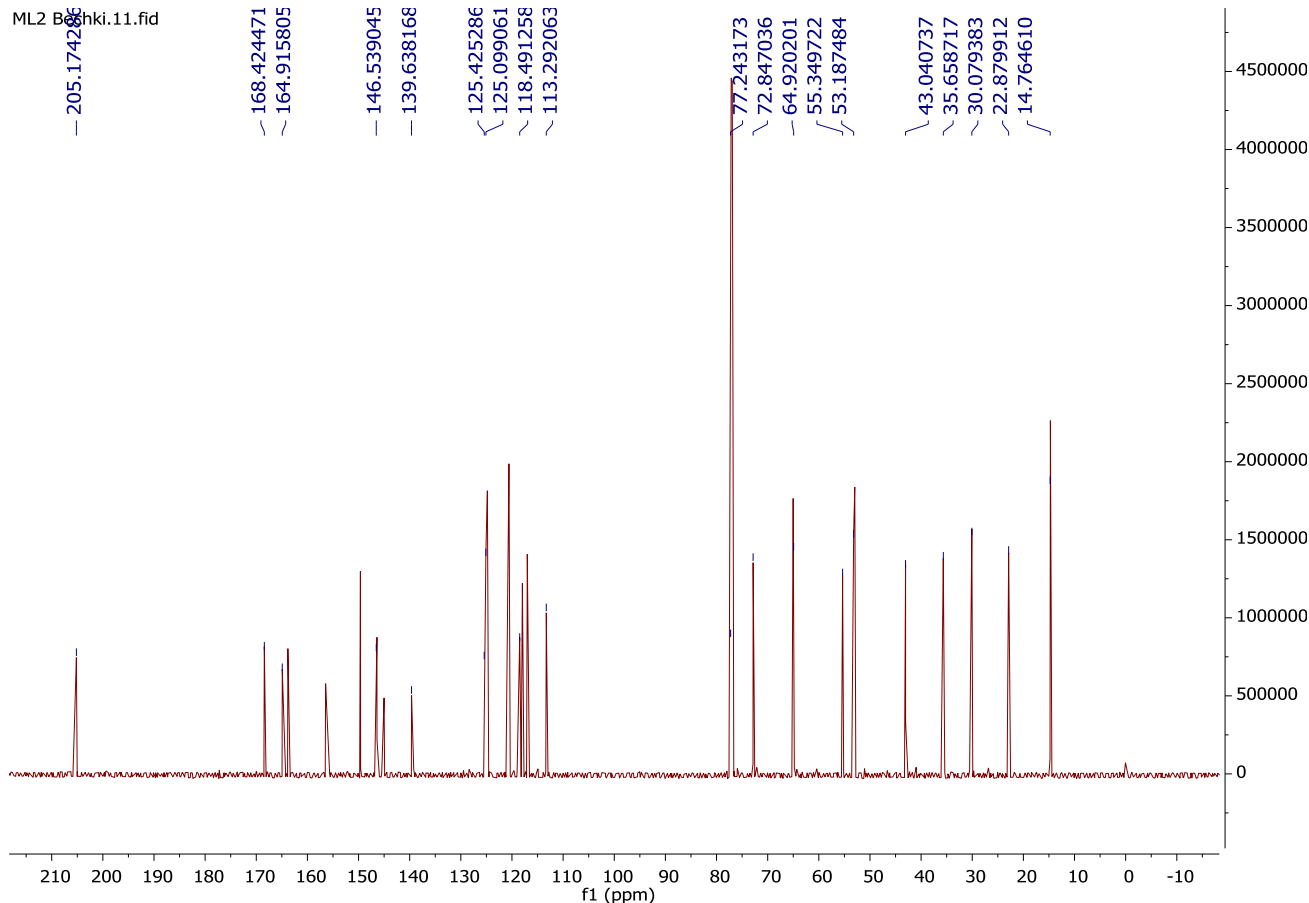
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML2 Bechki.10.fid



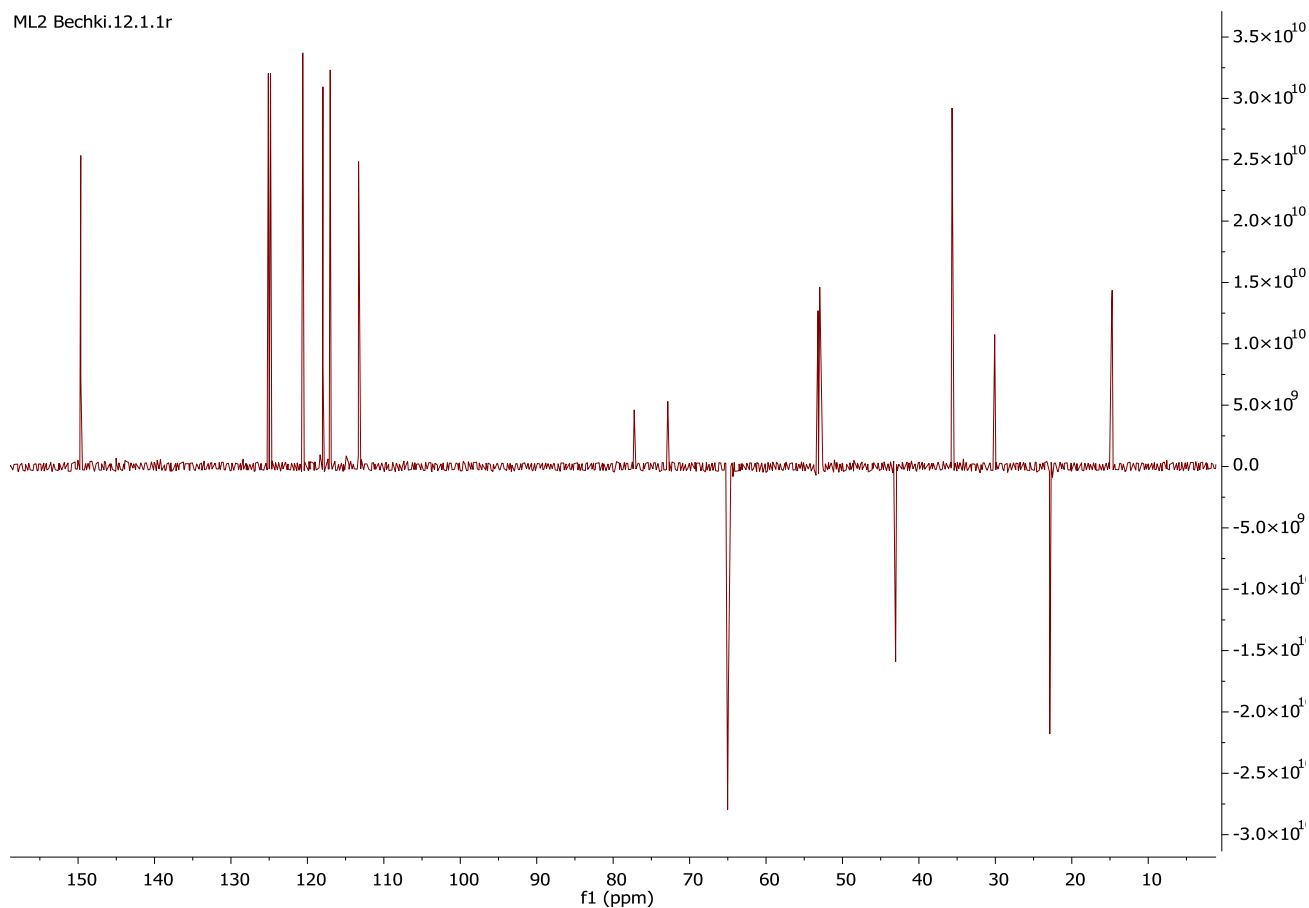
<sup>13</sup>C NMR (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML2 Bechki.11.fid



# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

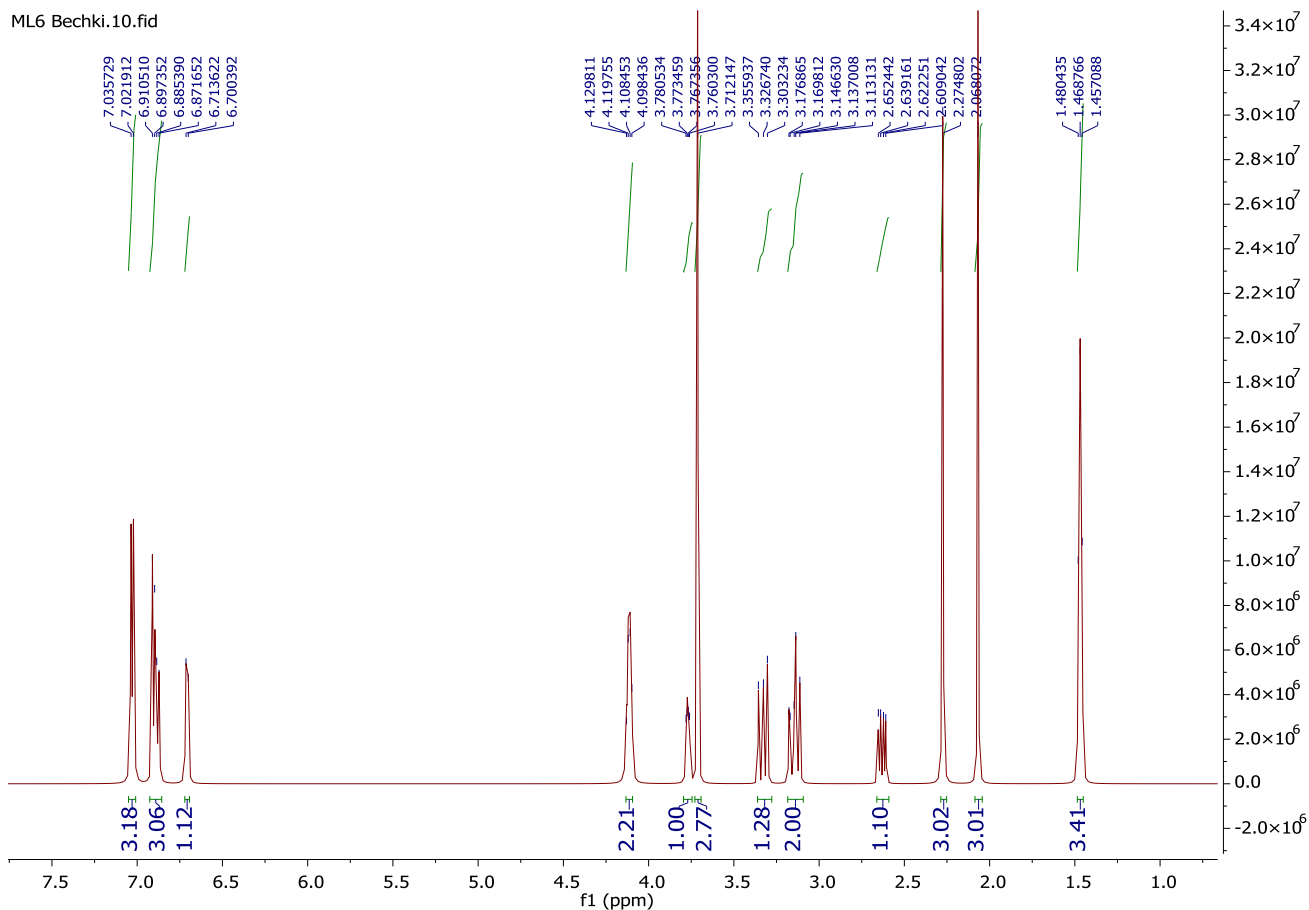
ML2 Bechki.12.1.1r



## *methyl (3S,4R)-8-ethoxy-3-(4-methylbenzyl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate (4c)*

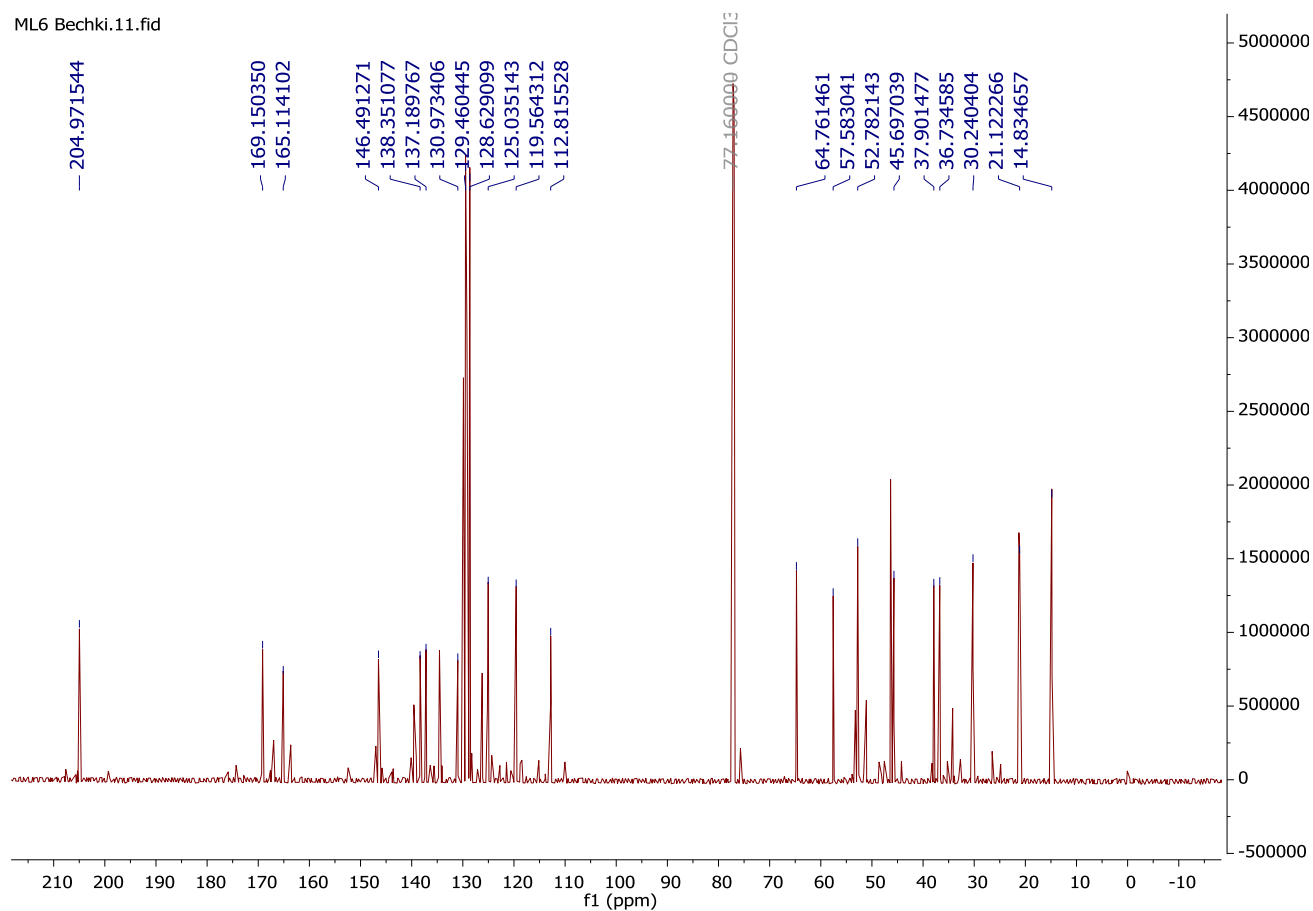
### <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML6 Bechki.10.fid



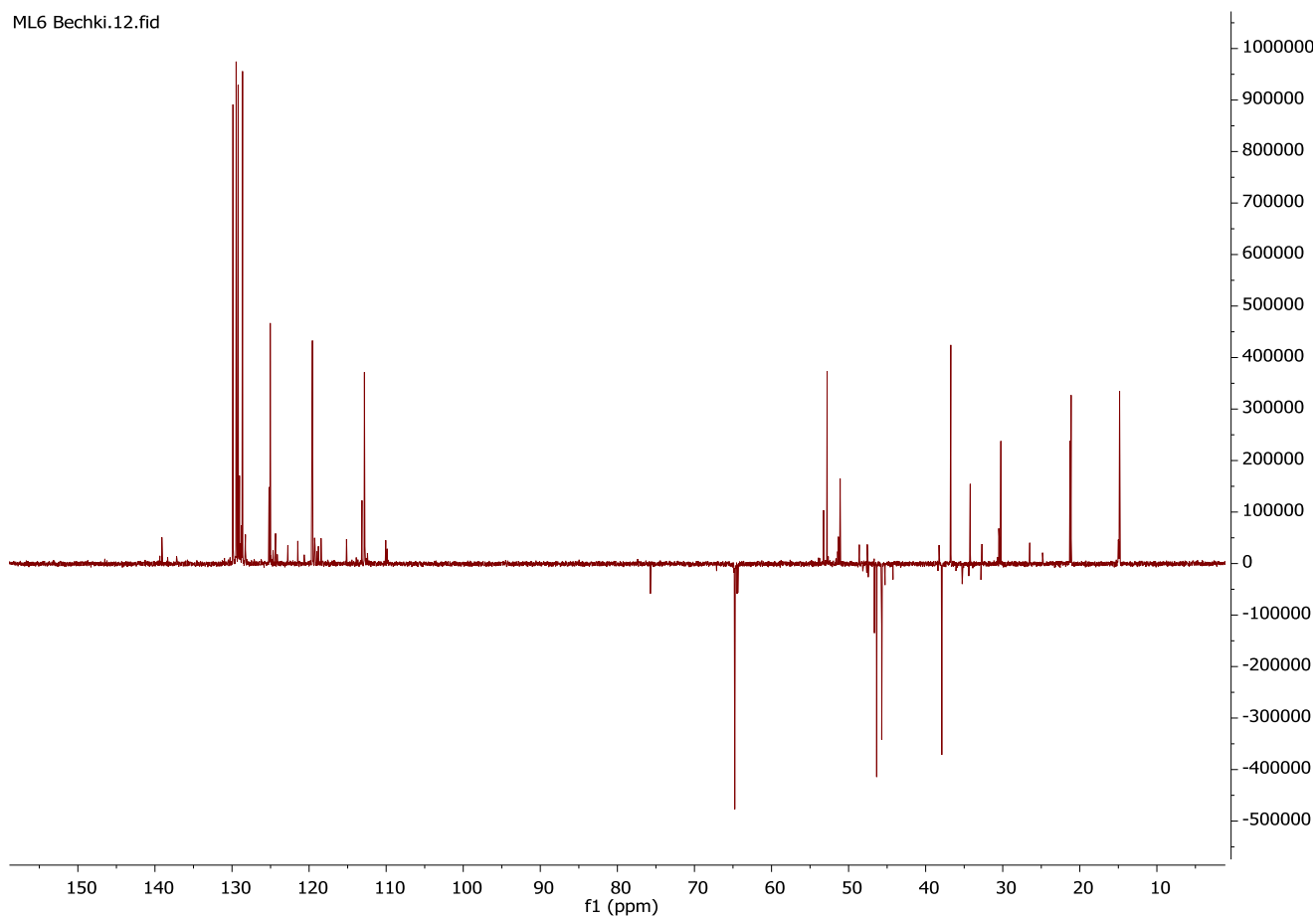
# $^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, $\text{CDCl}_3$ )

ML6 Bechki.11.fid



# DEPT 135 (151 MHz, $\text{CDCl}_3$ )

ML6 Bechki.12.fid



# HRMS

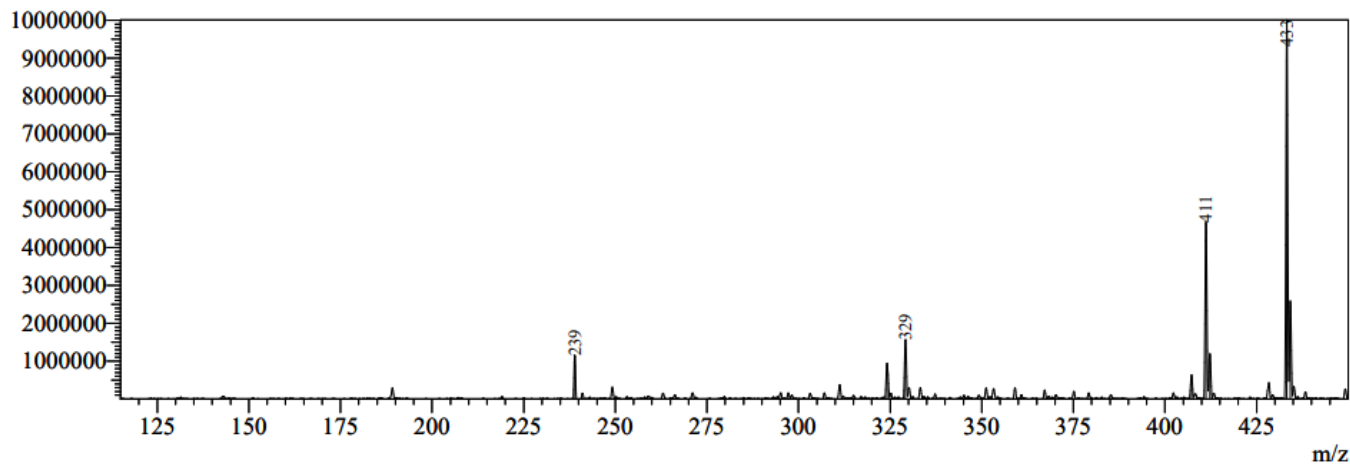
## MS Spectrum

Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)

MassPeaks:8

Spectrum Mode:Averaged 0.127-0.133(39-41) Base Peak:433(10012156)

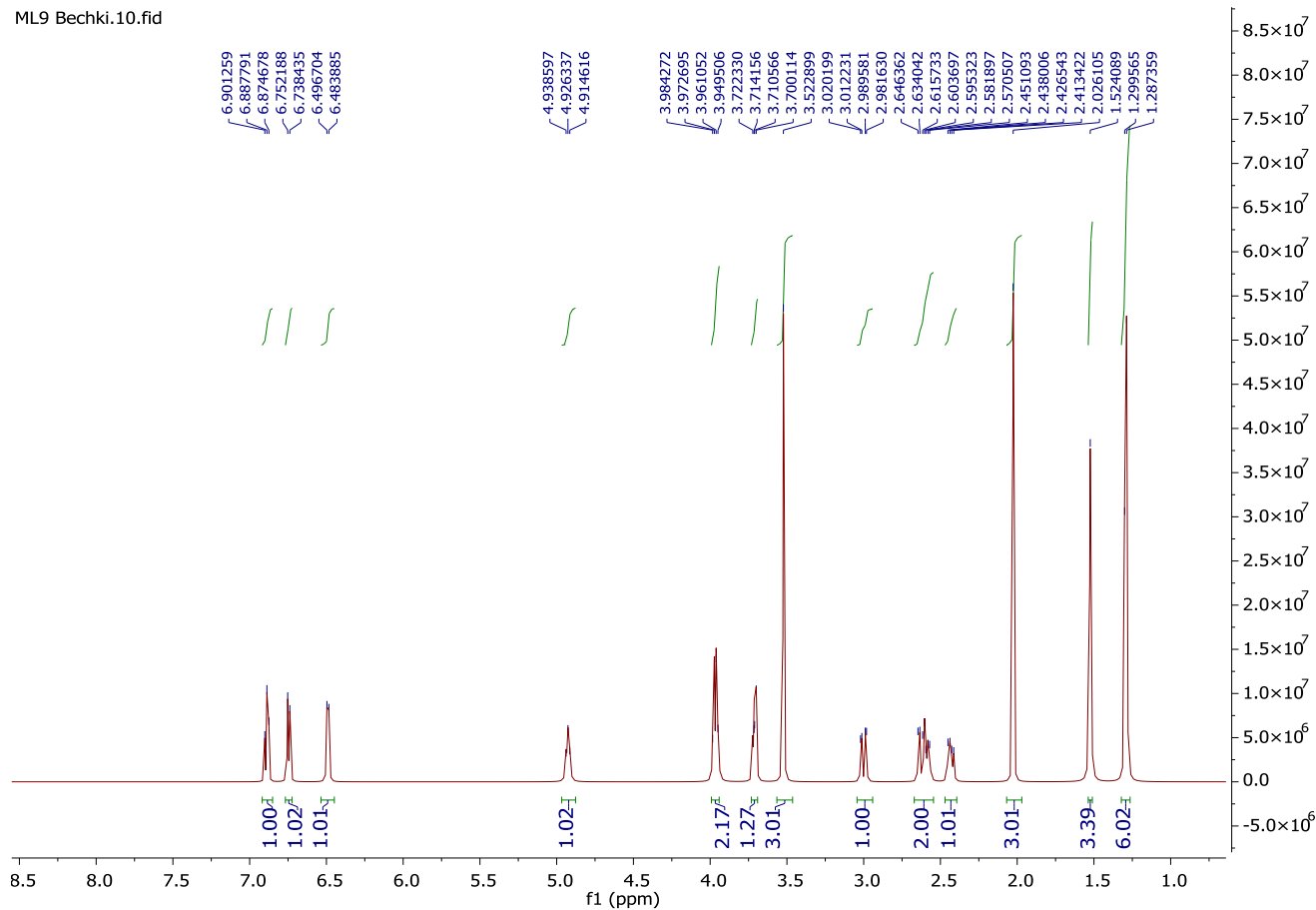
BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1



## methyl (3S,4R)-8-ethoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(4d)

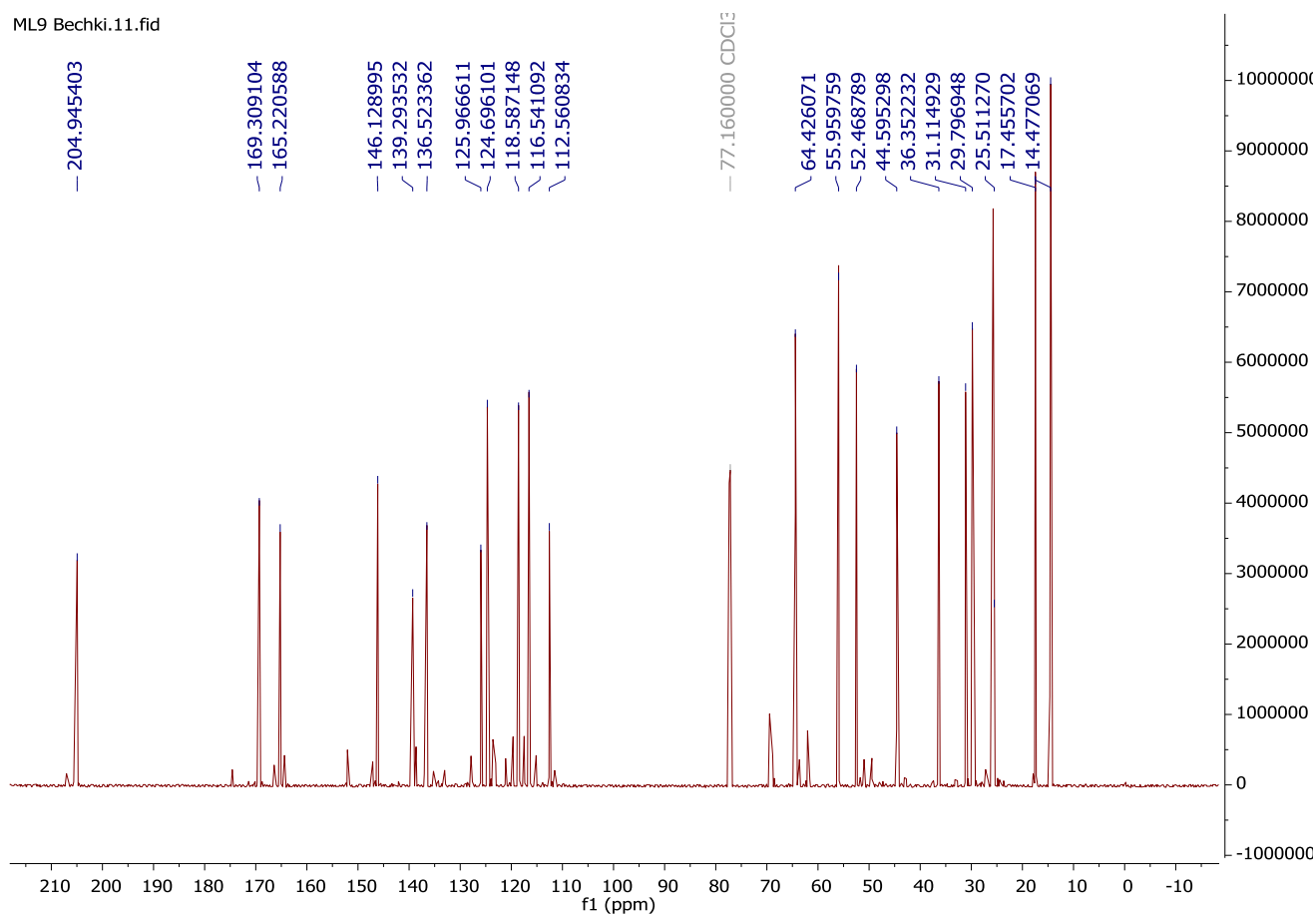
### <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML9 Bechki.10.fid



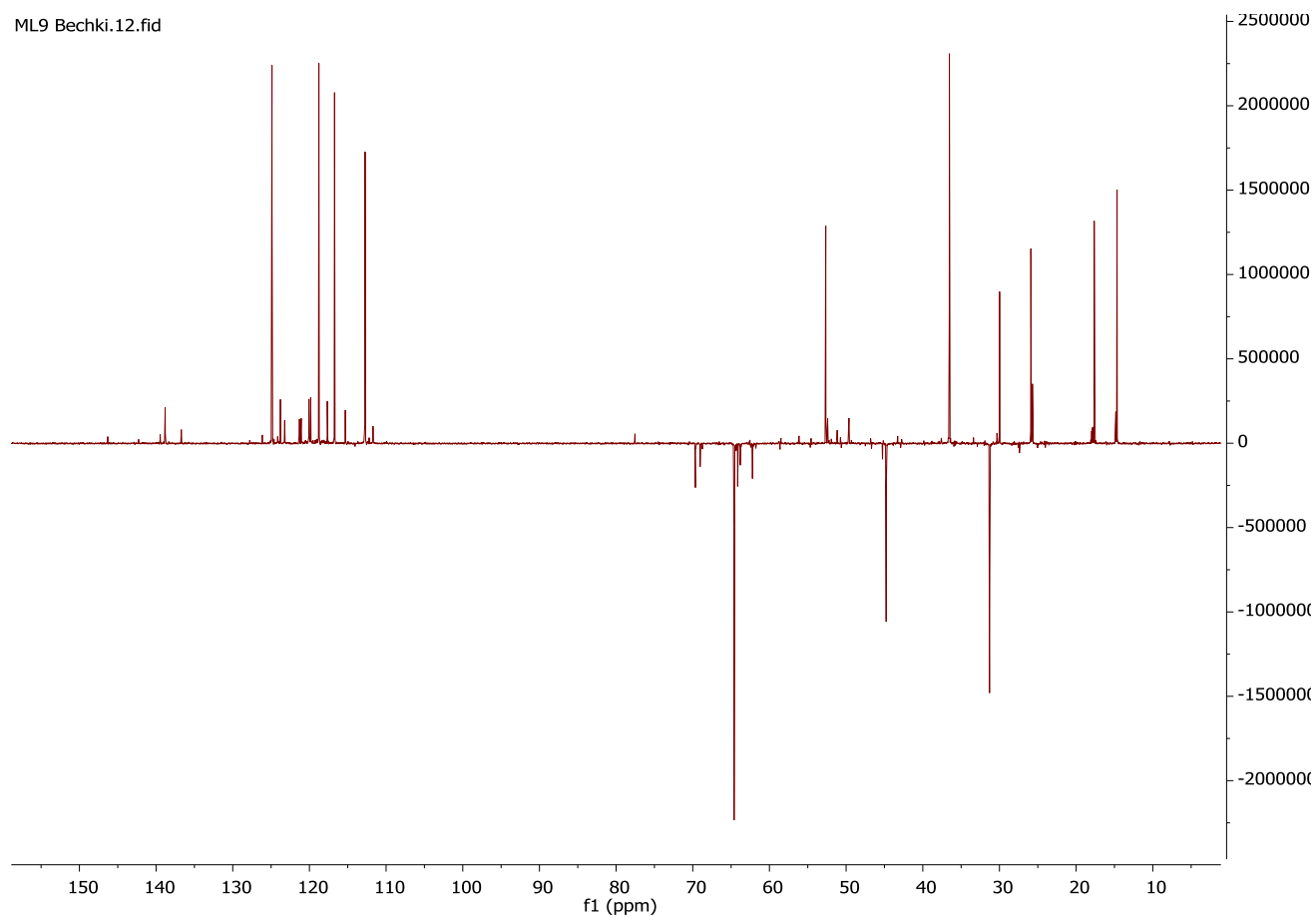
# <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML9 Bechki.11.fid



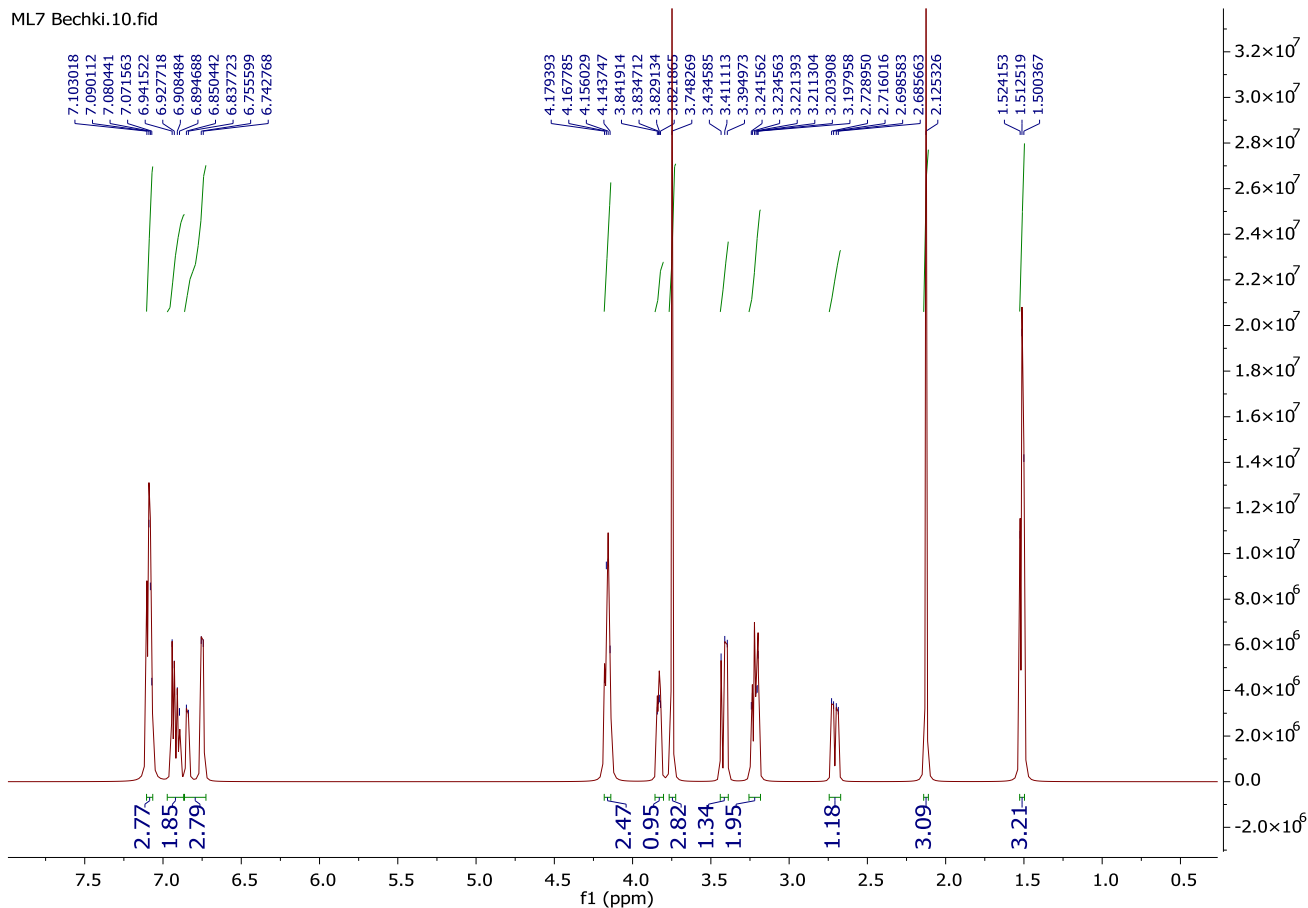
# DEPT 135 (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML9 Bechki.12.fid

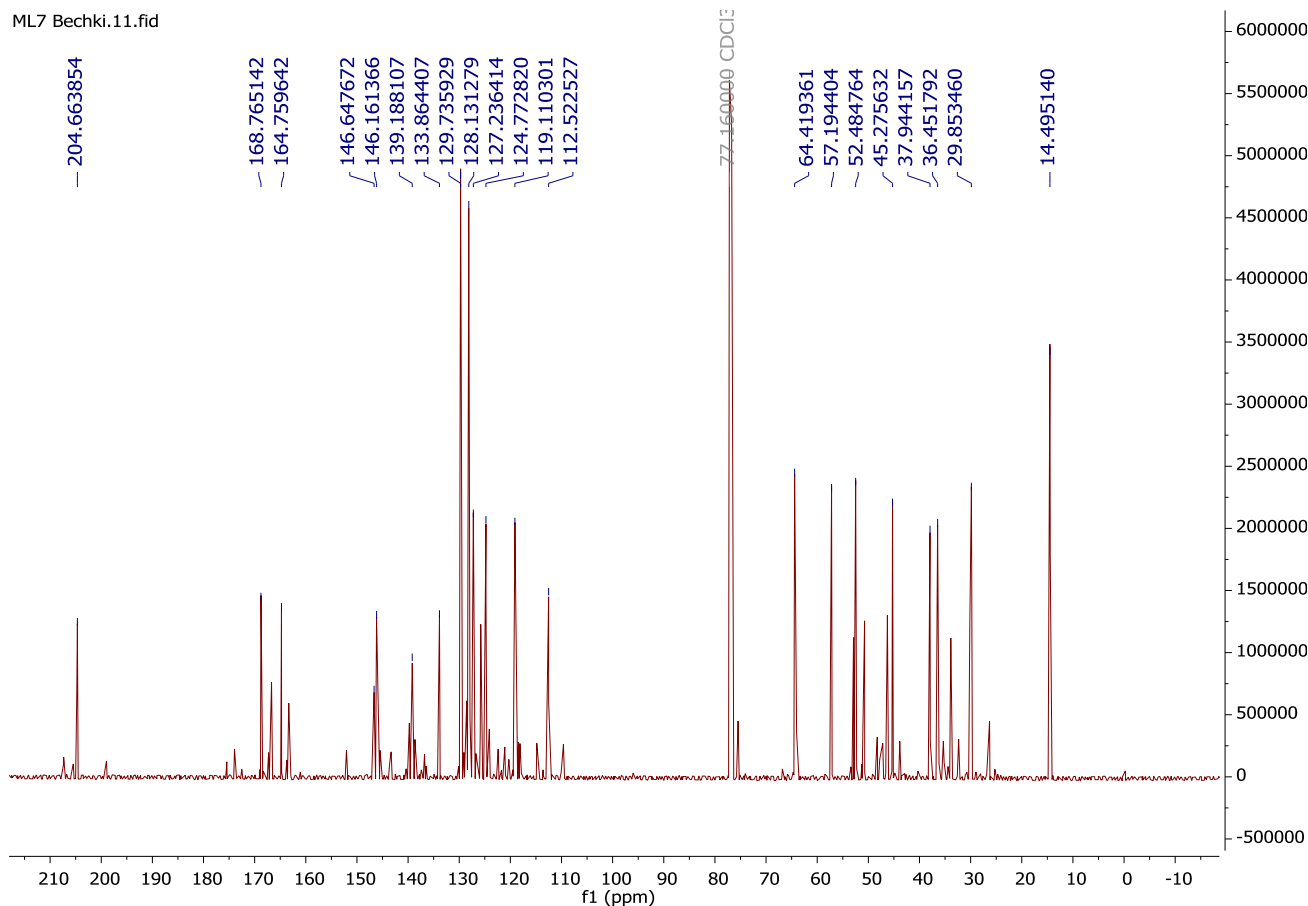


**methyl (3S,4R)-3-benzyl-8-ethoxy-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(4e)**

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

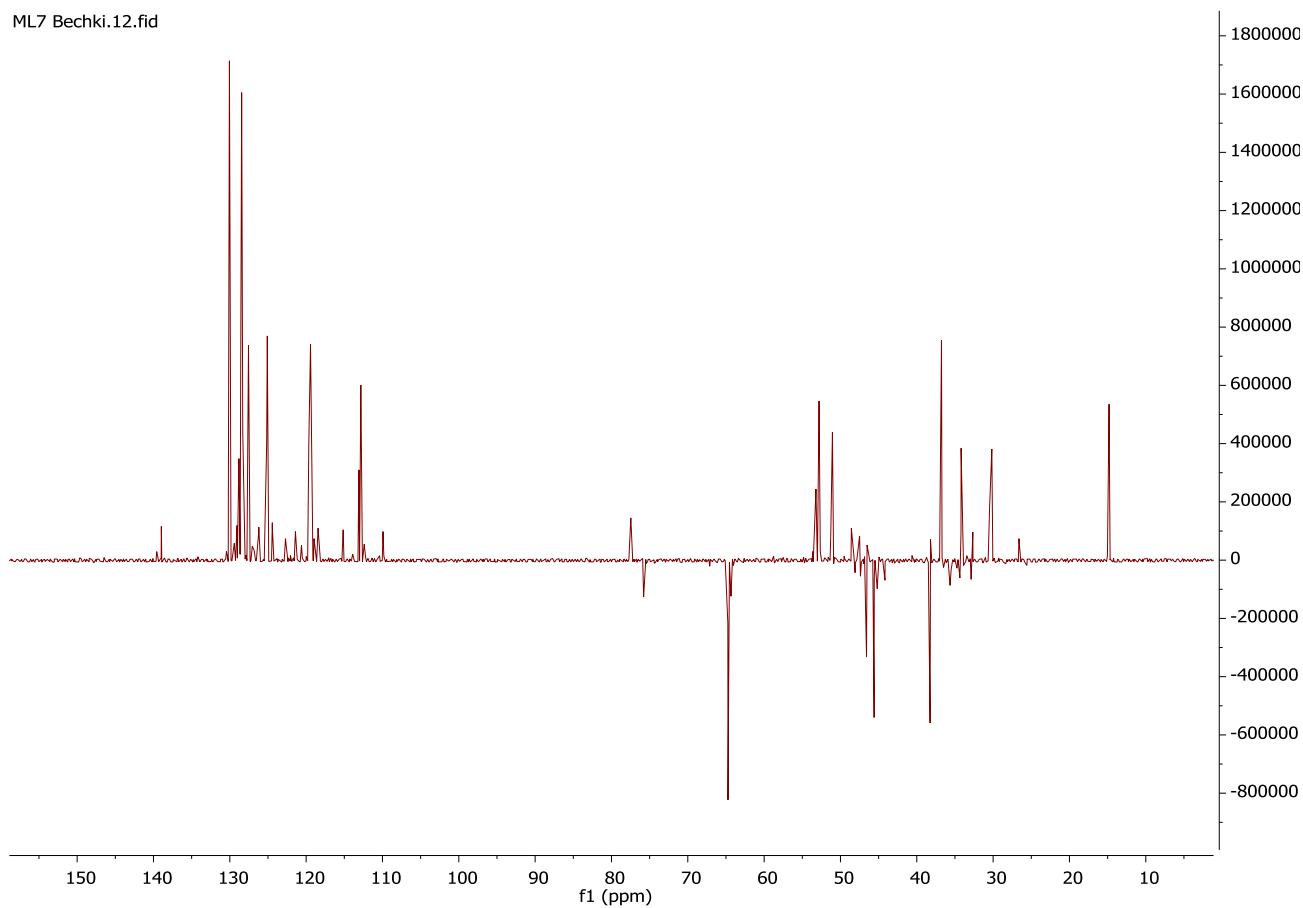


**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

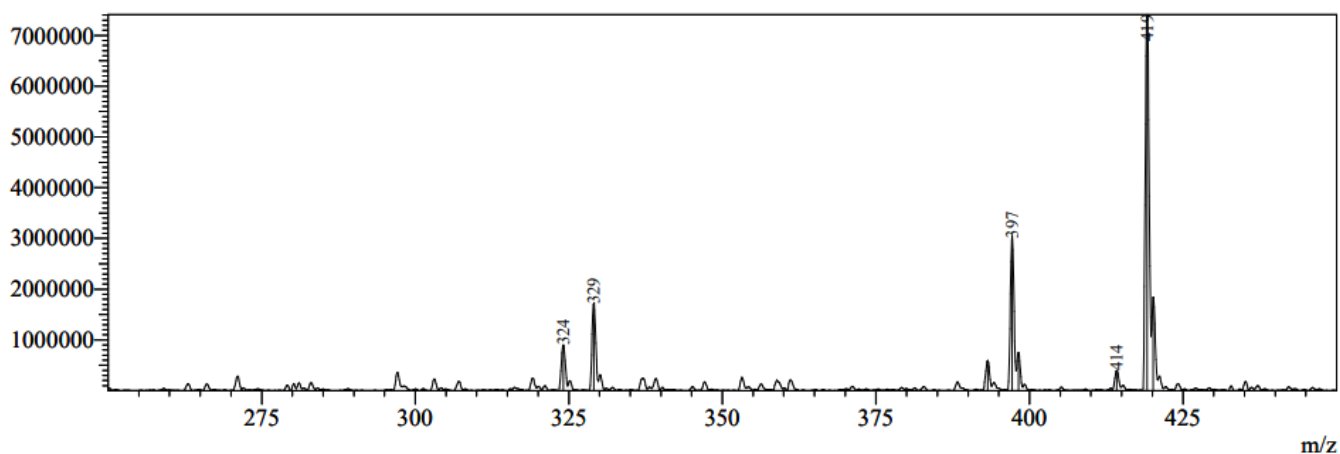
ML7 Bechki.12.fid



# HRMS

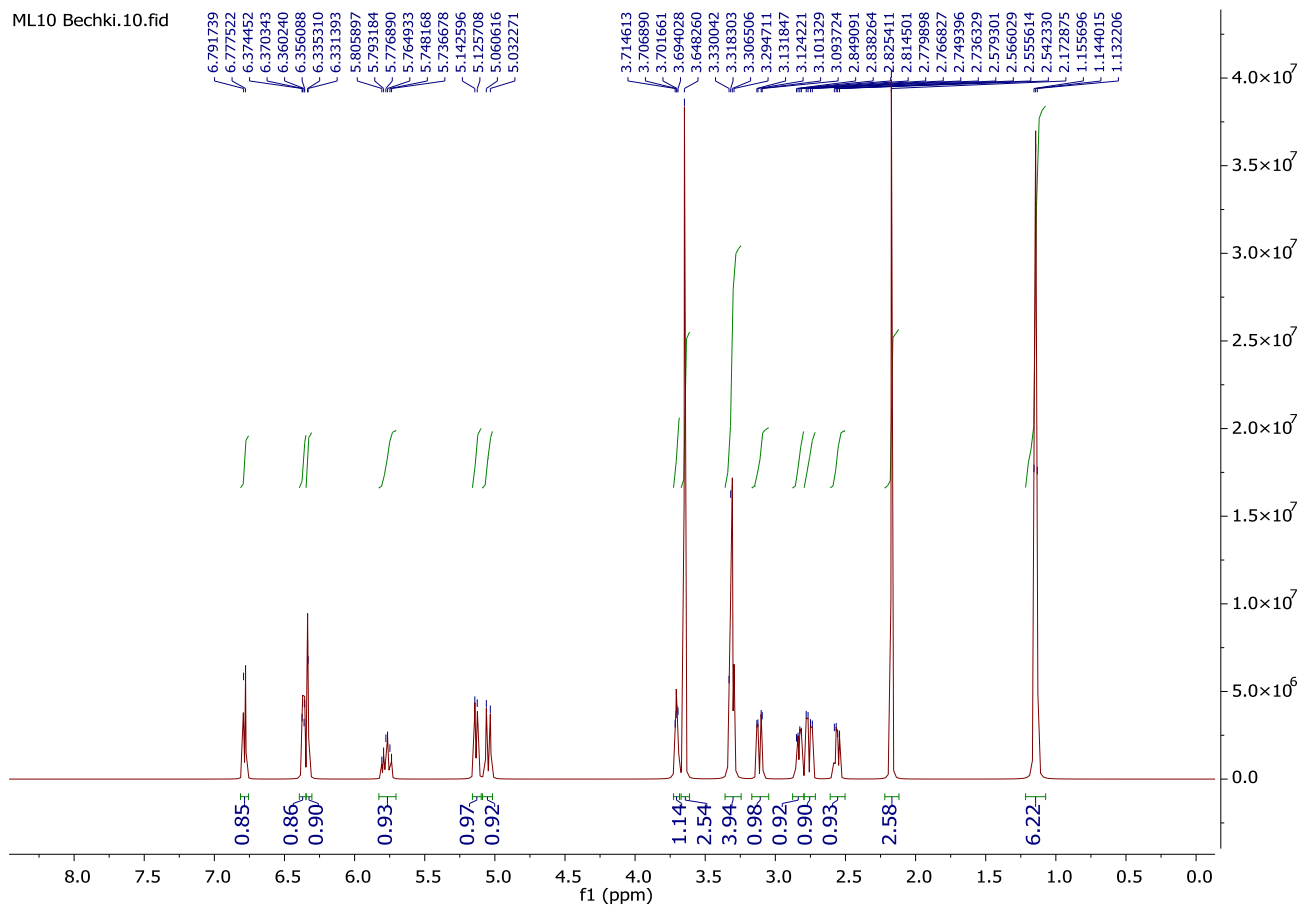
## MS Spectrum

Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)  
MassPeaks:8  
Spectrum Mode:Averaged 0.123-0.130(38-40) Base Peak:419(7397457)  
BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1

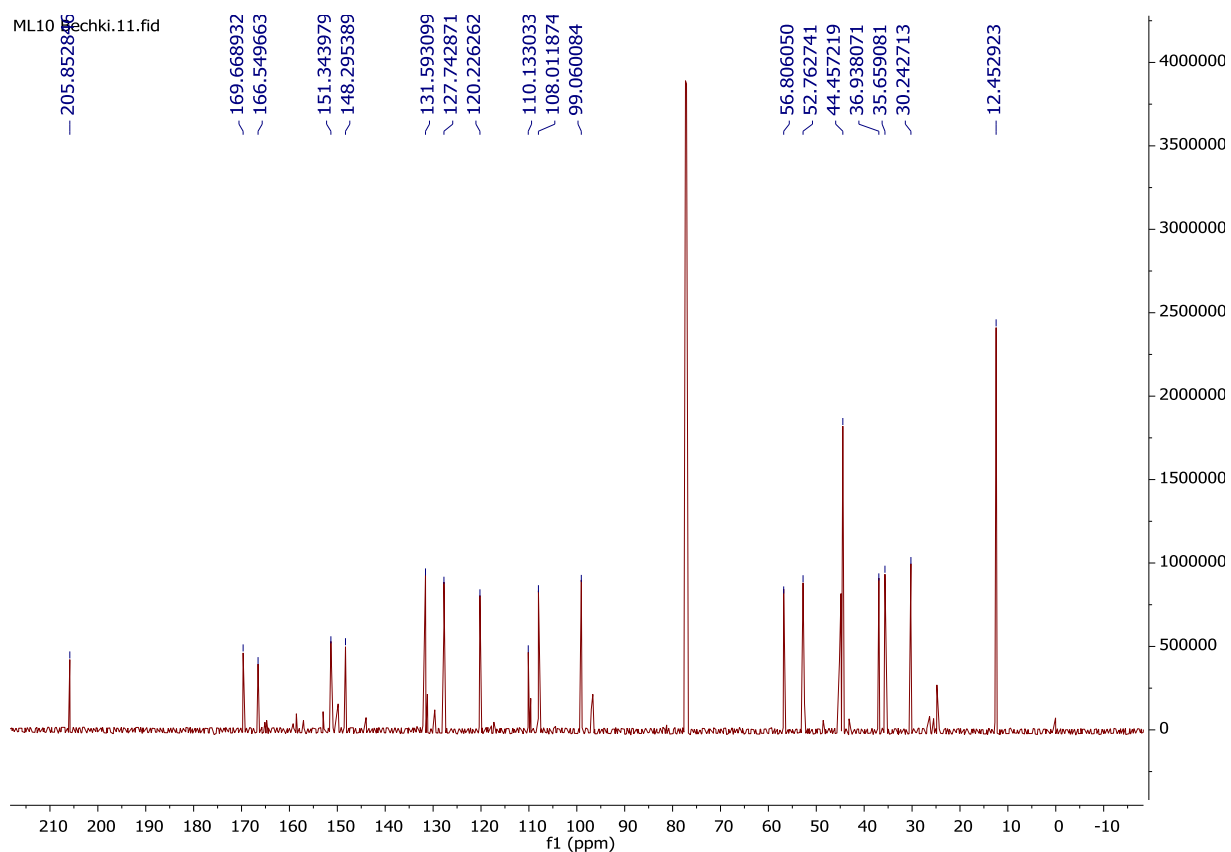


*methyl (3S,4R)-3-allyl-7-(diethylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(6a)*

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

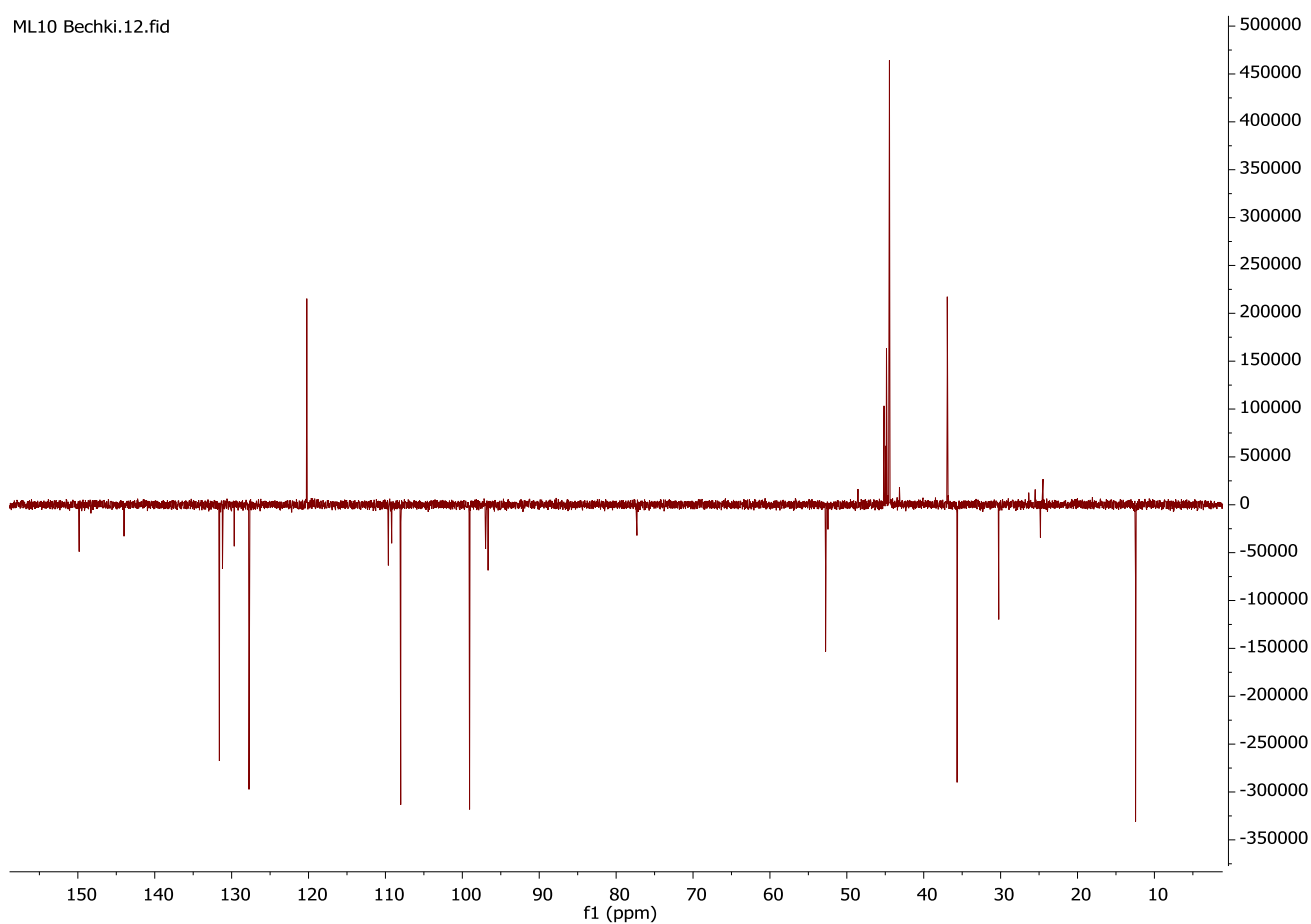


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



# DEPT 135 (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)

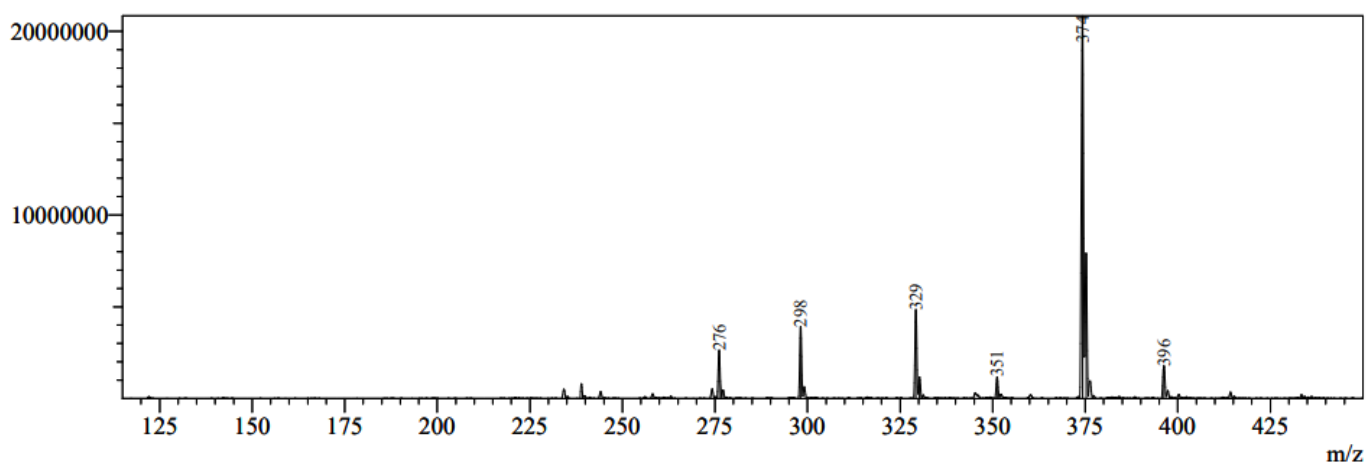
ML10 Bechki.12.fid



## HRMS

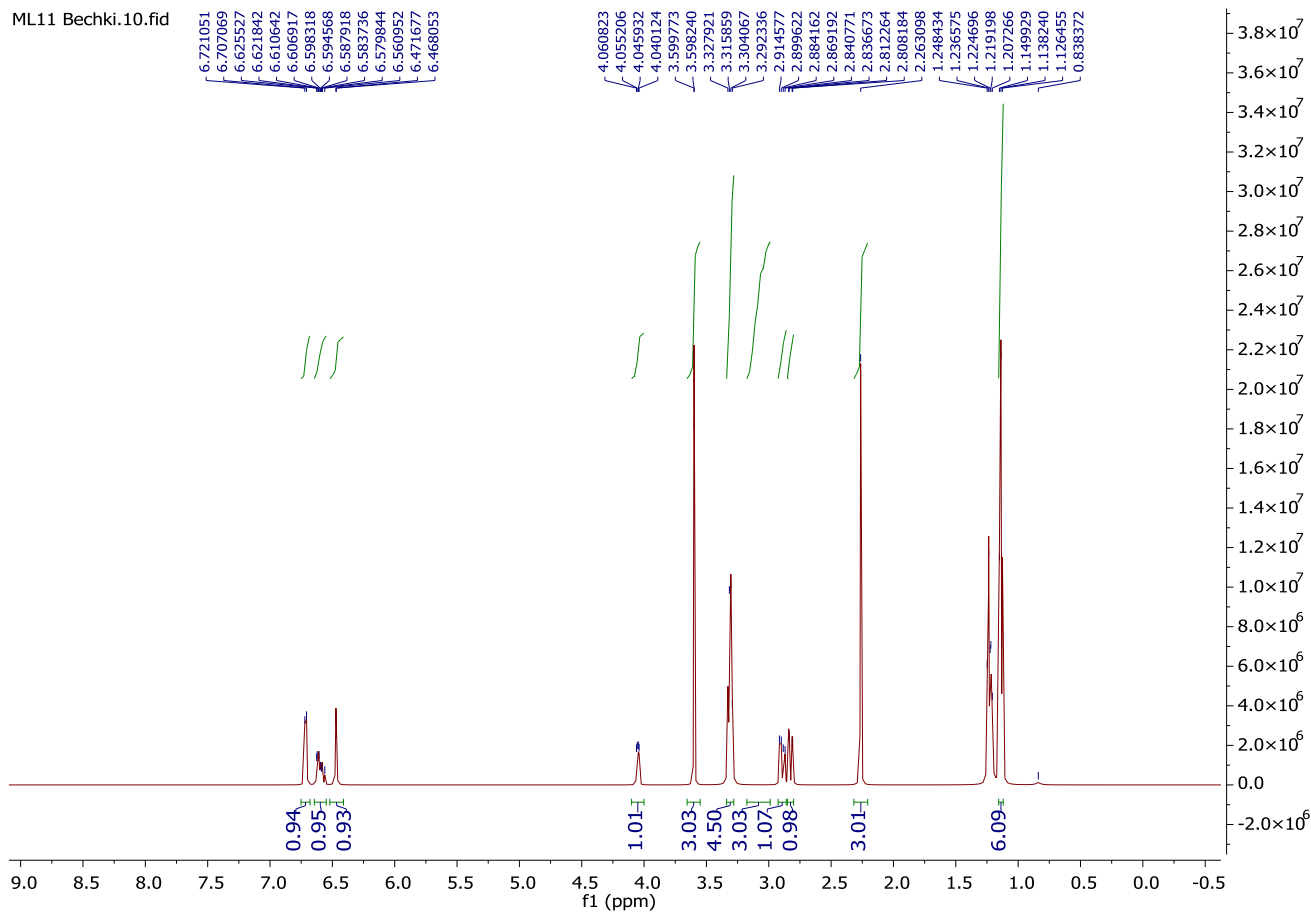
### MS Spectrum

Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)  
MassPeaks:8  
Spectrum Mode:Averaged 0.127-0.133(39-41) Base Peak:374(20000000)  
BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1

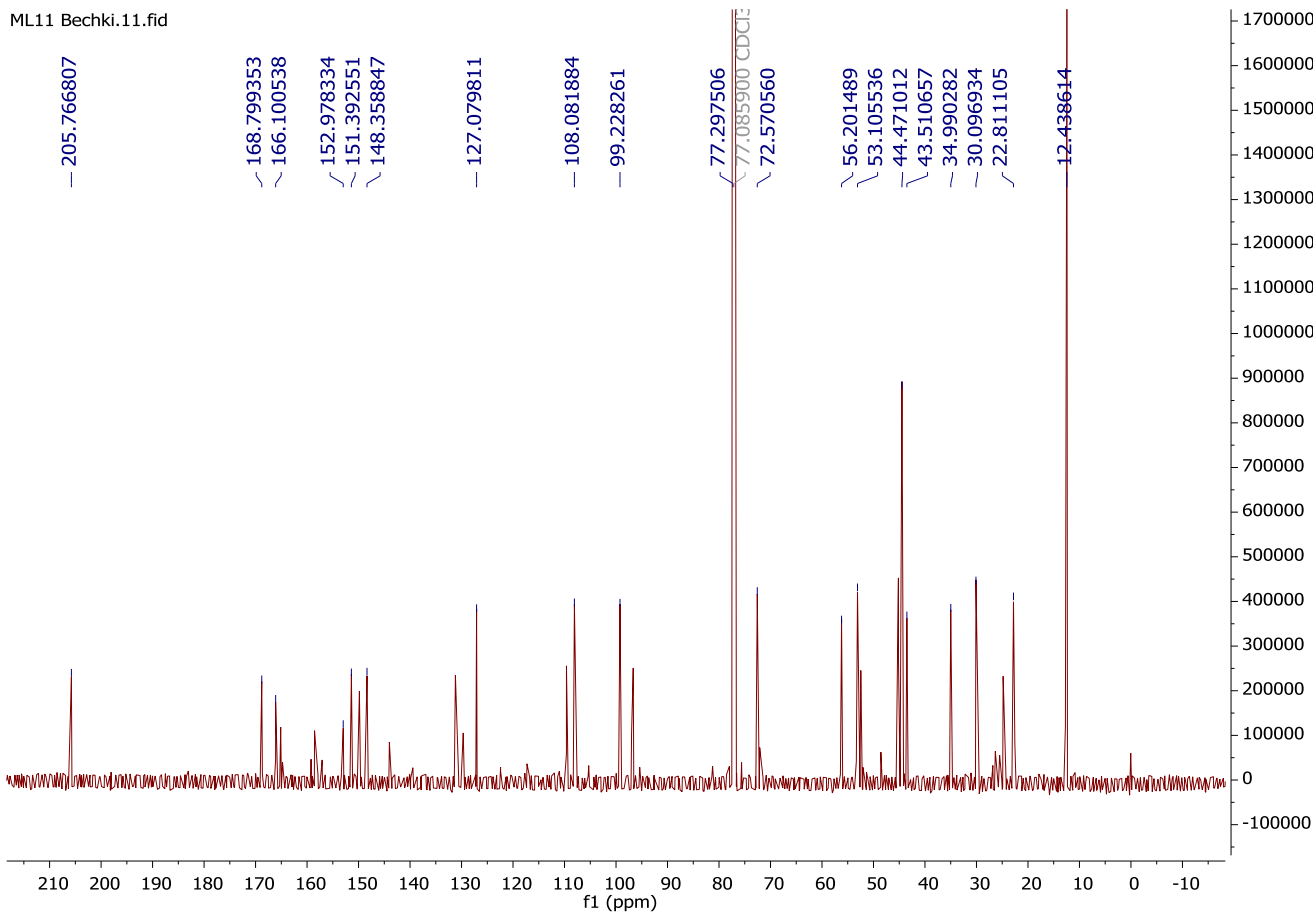


*methyl (3S,4R)-7-(diethylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)-3-(prop-2-yn-1-yl)chromane-3-carboxylate (6b)*

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

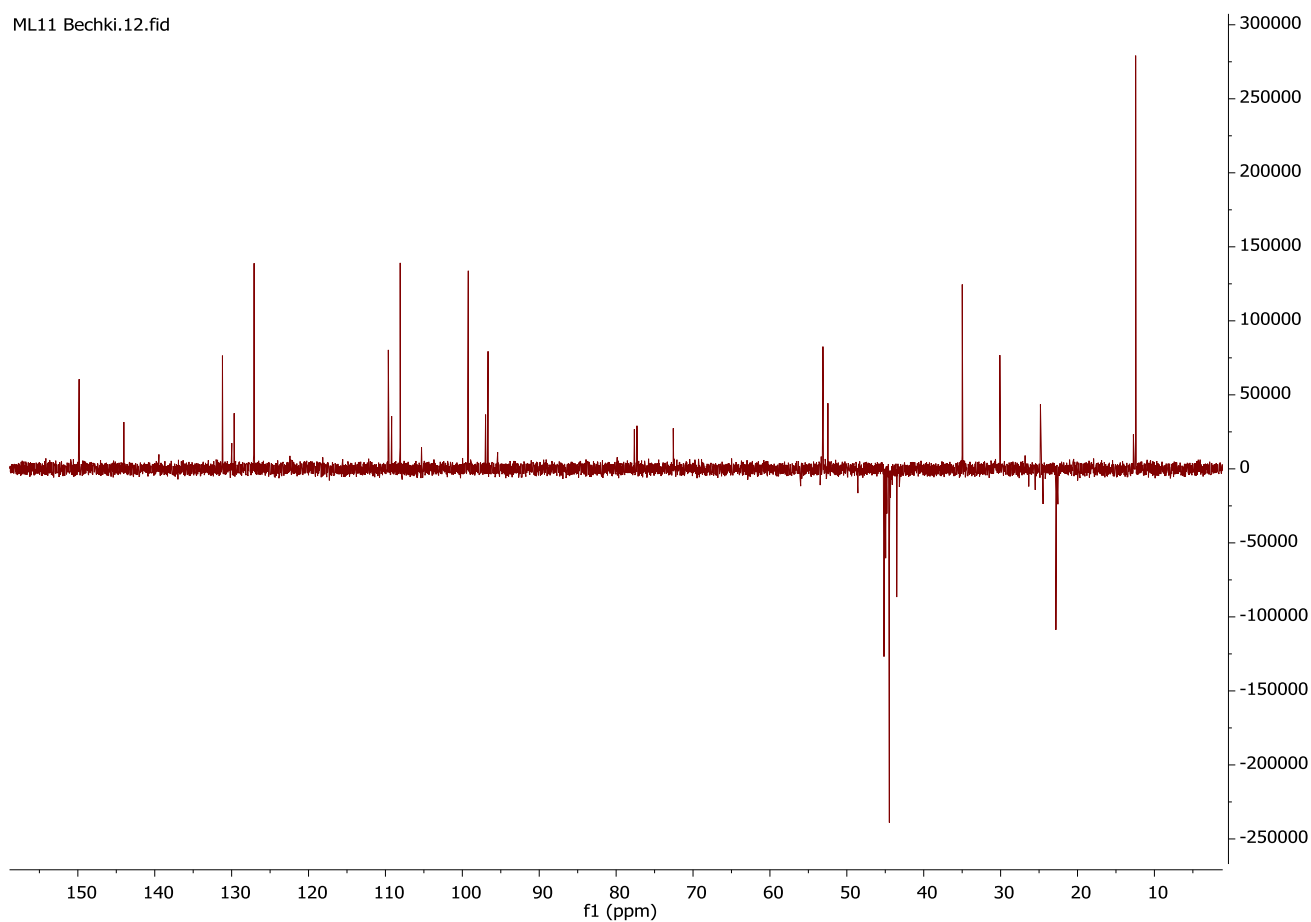


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

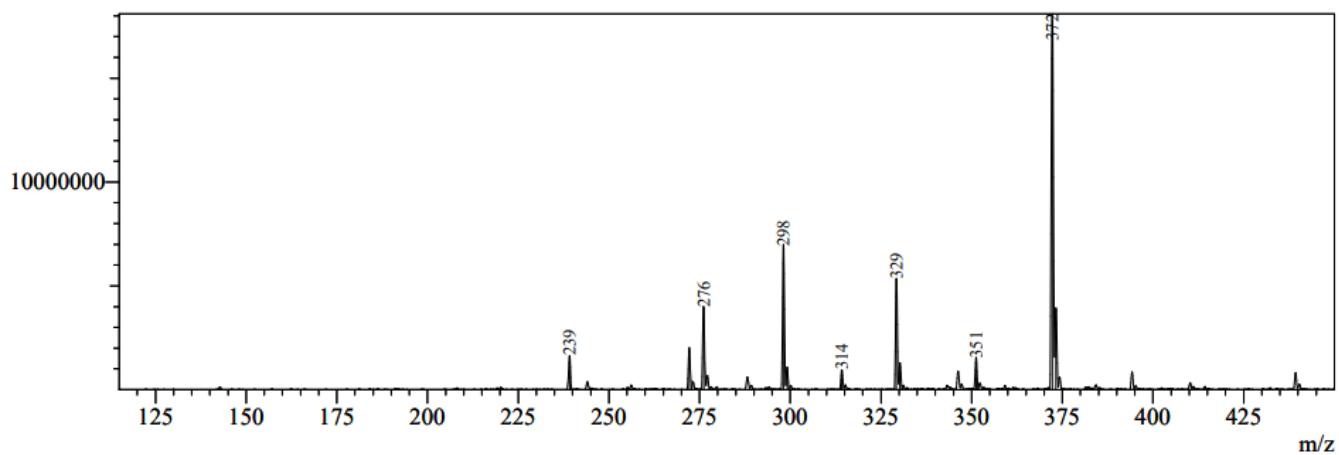
ML11 Bechki.12.fid



## HRMS

### MS Spectrum

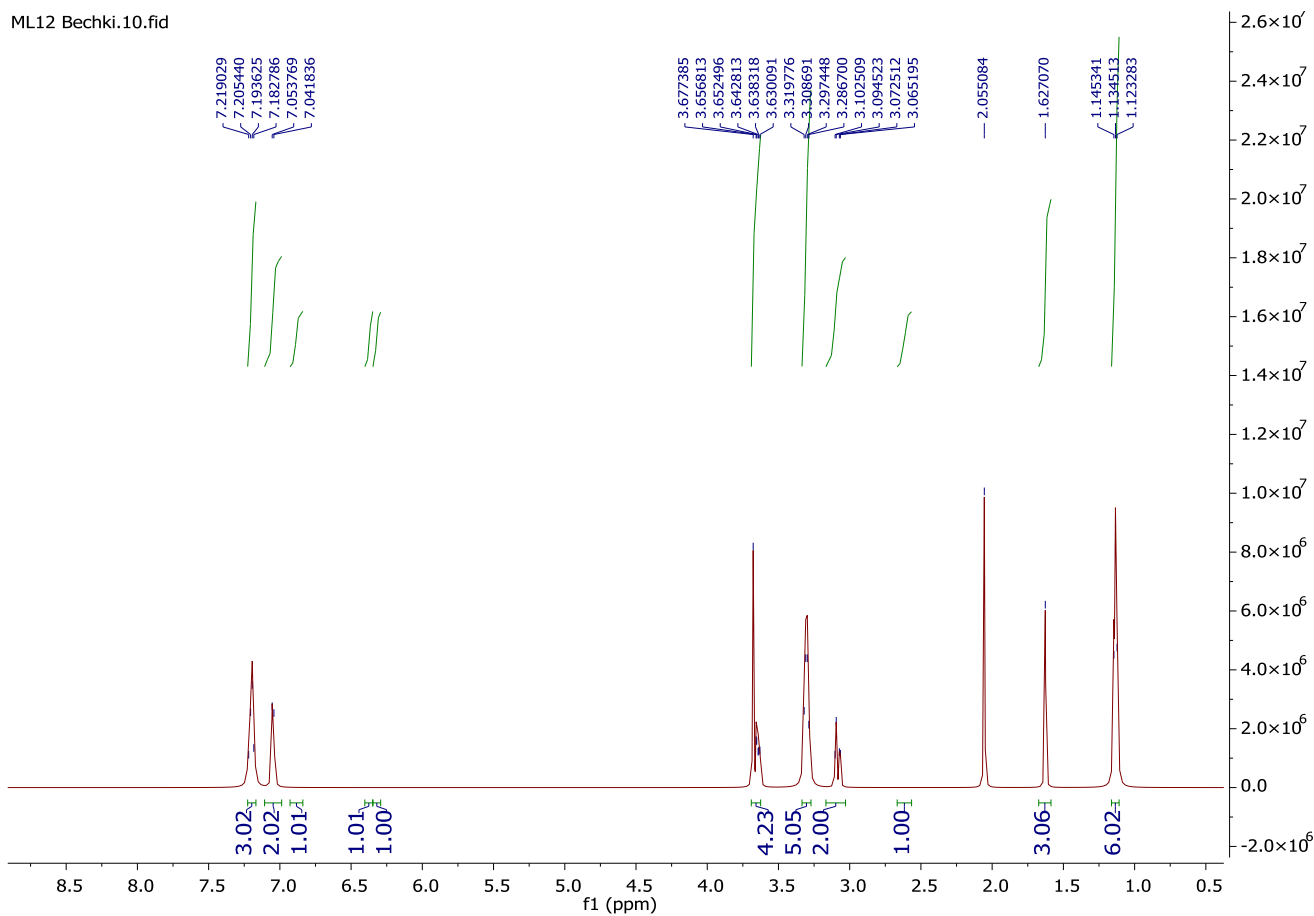
Line#:1 R.Time:----(Scan#:----)  
MassPeaks:11  
Spectrum Mode:Averaged 0.127-0.133(39-41) Base Peak:372(17787949)  
BG Mode:Calc Segment 1 - Event 1



*methyl (3S,4R)-3-benzyl-7-(diethylamino)-2-oxo-4-(2-oxopropyl)chromane-3-carboxylate(6c)*

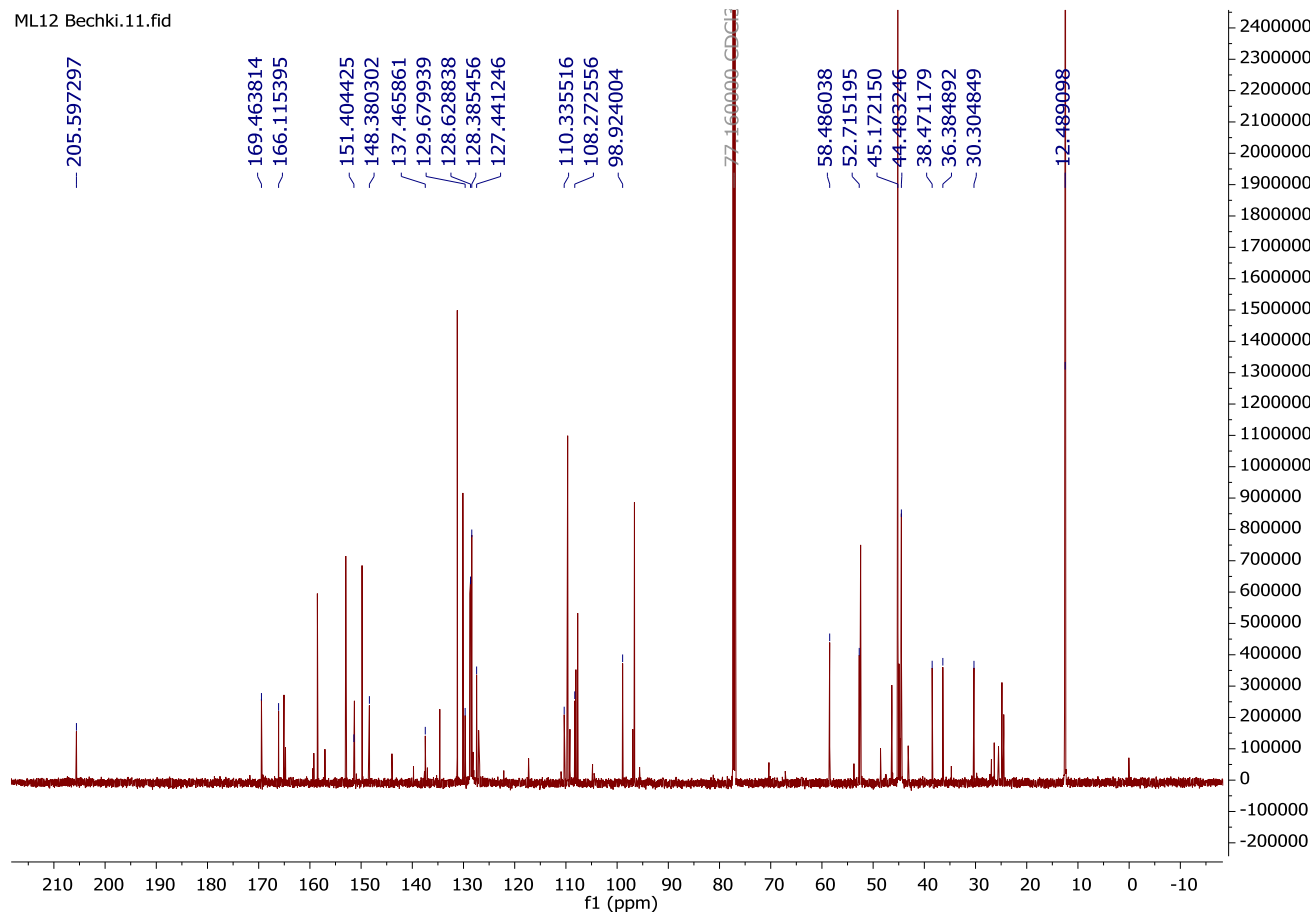
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML12 Bechki.10.fid



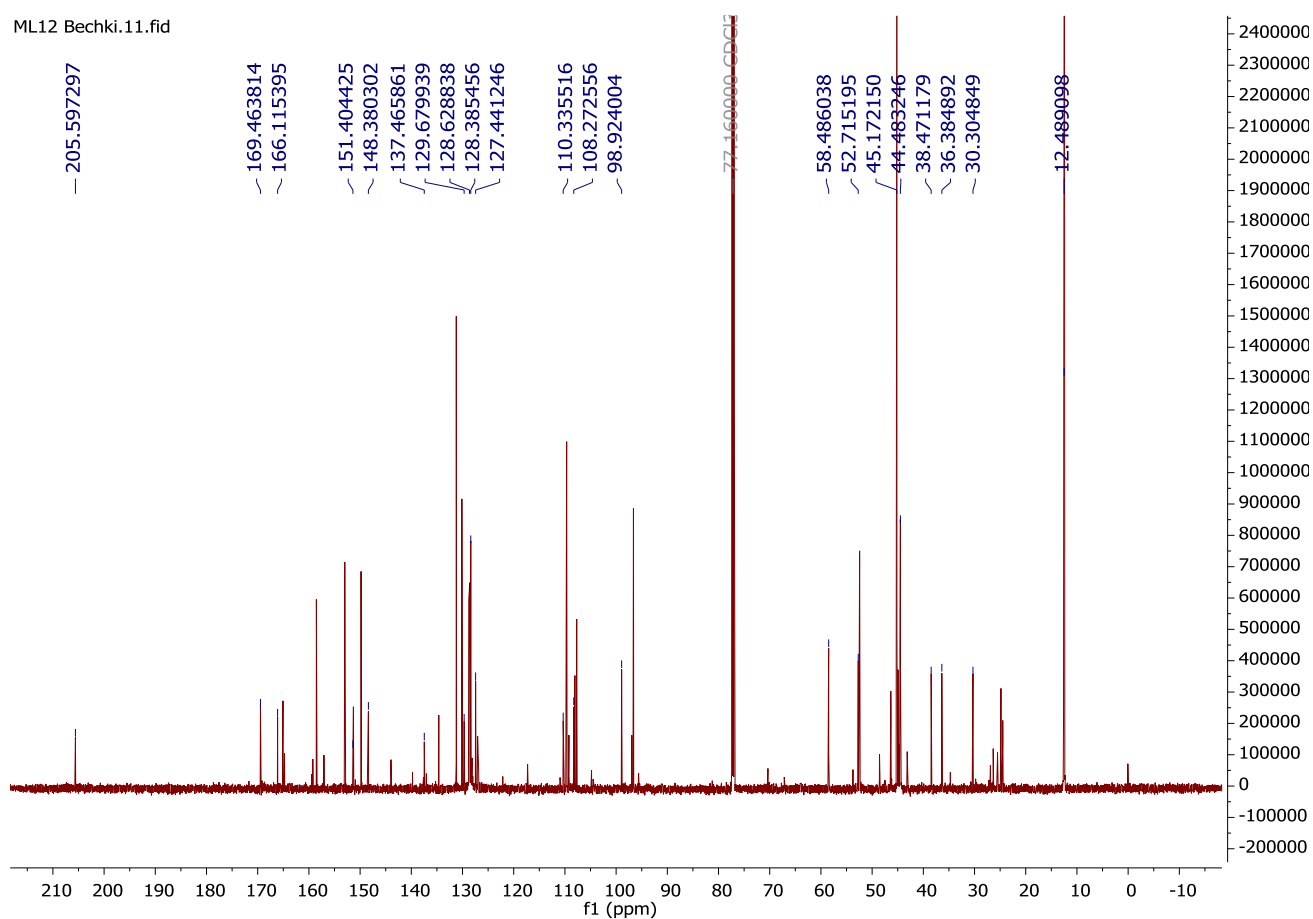
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML12 Bechki.11.fid

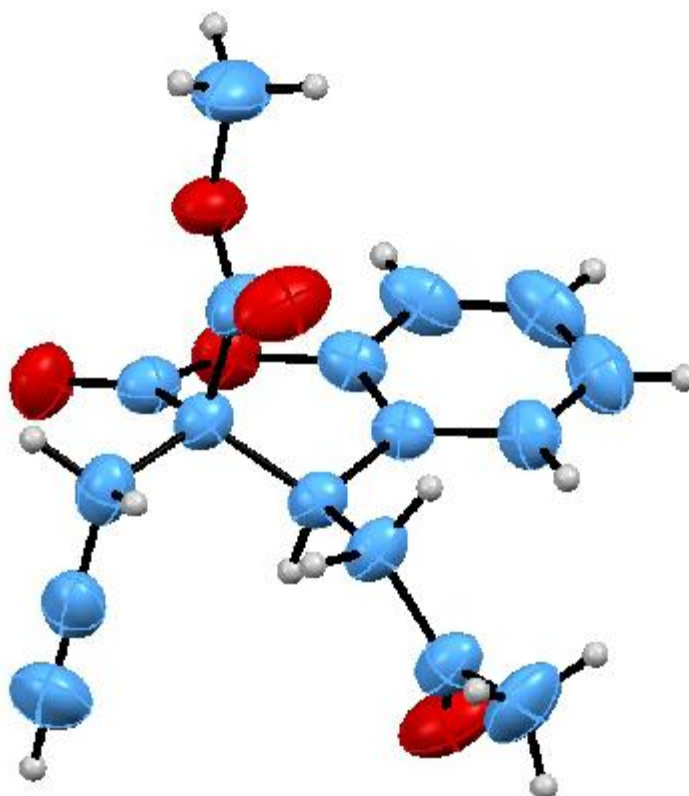


# DEPT 135 (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ML12 Bechki.11.fid



# X-Ray analysis for 2b



**Table 1 Crystal data and structure refinement for 2b.**

<b>Identification code</b>	<b>jo2</b>
<b>Empirical formula</b>	<b>C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub></b>
<b>Formula weight</b>	<b>300.30</b>
<b>Temperature/K</b>	<b>295</b>
<b>Crystal system</b>	<b>monoclinic</b>
<b>Space group</b>	<b>P2<sub>1</sub>/c</b>
<b>a/Å</b>	<b>12.7707(2)</b>
<b>b/Å</b>	<b>13.83500(10)</b>
<b>c/Å</b>	<b>9.24990(10)</b>
<b>α/°</b>	<b>90</b>
<b>β/°</b>	<b>110.2980(10)</b>
<b>γ/°</b>	<b>90</b>
<b>Volume/Å<sup>3</sup></b>	<b>1532.81(3)</b>
<b>Z</b>	<b>4</b>
<b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>	<b>1.301</b>
<b>μ/mm<sup>-1</sup></b>	<b>0.798</b>
<b>F(000)</b>	<b>632.0</b>
<b>Crystal size/mm<sup>3</sup></b>	<b>0.34 × 0.22 × 0.18</b>
<b>Radiation</b>	<b>CuKα (λ = 1.54184)</b>

<b>2<math>\Theta</math> range for data collection/°</b>	<b>7.38 to 142.024</b>
<b>Index ranges</b>	<b>-13 <math>\leq</math> h <math>\leq</math> 15, -16 <math>\leq</math> k <math>\leq</math> 16, -11 <math>\leq</math> l <math>\leq</math> 9</b>
<b>Reflections collected</b>	<b>16201</b>
<b>Independent reflections</b>	<b>2933 [R<sub>int</sub> = 0.0182, R<sub>sigma</sub> = 0.0085]</b>
<b>Data/restraints/parameters</b>	<b>2933/0/201</b>
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	<b>1.037</b>
<b>Final R indexes [I <math>\geq</math> 2<math>\sigma</math> (I)]</b>	<b>R<sub>1</sub> = 0.0430, wR<sub>2</sub> = 0.1184</b>
<b>Final R indexes [all data]</b>	<b>R<sub>1</sub> = 0.0445, wR<sub>2</sub> = 0.1202</b>
<b>Largest diff. peak/hole / e <math>\text{Å}^{-3}</math></b>	<b>0.24/-0.22</b>

**Table 2 Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for jo2. U<sub>eq</sub> is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U<sub>ij</sub> tensor.**

<b>Atom</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
<b>O1</b>	<b>9069.1(8)</b>	<b>4762.6(7)</b>	<b>8190.5(10)</b>	<b>51.5(3)</b>
<b>O2</b>	<b>10192.7(8)</b>	<b>4396.9(9)</b>	<b>6945.6(13)</b>	<b>62.1(3)</b>
<b>O3</b>	<b>7020.9(11)</b>	<b>5415.2(10)</b>	<b>3554.9(15)</b>	<b>82.9(4)</b>
<b>O4</b>	<b>8441.4(8)</b>	<b>6028.7(7)</b>	<b>5481.6(12)</b>	<b>57.7(3)</b>
<b>O5</b>	<b>5967.6(12)</b>	<b>2208.5(10)</b>	<b>5996.8(13)</b>	<b>79.7(4)</b>
<b>C1</b>	<b>7086.5(10)</b>	<b>4414.2(9)</b>	<b>7144.1(13)</b>	<b>41.4(3)</b>

<b>C2</b>	<b>6051.8(12)</b>	<b>4522.7(11)</b>	<b>7312.2(16)</b>	<b>53.5(3)</b>
<b>C3</b>	<b>5944.6(15)</b>	<b>5029.1(14)</b>	<b>8544.2(19)</b>	<b>67.5(4)</b>
<b>C4</b>	<b>6875.2(17)</b>	<b>5436.4(14)</b>	<b>9626.9(18)</b>	<b>71.8(5)</b>
<b>C5</b>	<b>7906.8(15)</b>	<b>5364.8(12)</b>	<b>9470.6(16)</b>	<b>61.9(4)</b>
<b>C6</b>	<b>7992.9(11)</b>	<b>4860.4(9)</b>	<b>8233.6(14)</b>	<b>46.5(3)</b>
<b>C7</b>	<b>9249.3(10)</b>	<b>4491.5(9)</b>	<b>6890.7(15)</b>	<b>45.1(3)</b>
<b>C8</b>	<b>8223.6(10)</b>	<b>4329.6(9)</b>	<b>5444.7(13)</b>	<b>41.2(3)</b>
<b>C9</b>	<b>7312.8(10)</b>	<b>3816.3(9)</b>	<b>5923.0(13)</b>	<b>39.1(3)</b>
<b>C10</b>	<b>7809.2(11)</b>	<b>5311.3(10)</b>	<b>4703.7(15)</b>	<b>47.9(3)</b>
<b>C11</b>	<b>8164.3(16)</b>	<b>6989.6(12)</b>	<b>4859(3)</b>	<b>80.8(6)</b>
<b>C12</b>	<b>8590.6(12)</b>	<b>3721.7(11)</b>	<b>4298.9(16)</b>	<b>54.0(3)</b>
<b>C13</b>	<b>8930.2(13)</b>	<b>2750.0(13)</b>	<b>4887(2)</b>	<b>62.3(4)</b>
<b>C14</b>	<b>9211.8(19)</b>	<b>1984.1(14)</b>	<b>5429(3)</b>	<b>83.0(5)</b>
<b>C15</b>	<b>6271.1(11)</b>	<b>3546.3(10)</b>	<b>4564.5(13)</b>	<b>46.4(3)</b>
<b>C16</b>	<b>5620.7(12)</b>	<b>2713.6(11)</b>	<b>4873.3(15)</b>	<b>52.9(3)</b>
<b>C17</b>	<b>4504.0(15)</b>	<b>2543.9(16)</b>	<b>3647(2)</b>	<b>79.2(5)</b>

**Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for jo2. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .**

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O1	45.1(5)	58.6(6)	39.3(5)	-5.1(4)	-0.1(4)	-2.8(4)
O2	38.5(5)	76.6(7)	62.8(6)	-1.1(5)	7.0(4)	-4.1(4)
O3	69.7(7)	79.8(8)	68.3(7)	29.7(6)	-15.1(6)	-13.0(6)
O4	55.5(6)	43.6(5)	65.4(6)	6.4(4)	10.1(5)	-1.2(4)
O5	102.5(9)	74.8(8)	57.2(7)	9.6(6)	21.8(6)	-30.0(7)
C1	46.7(6)	42.8(6)	31.3(5)	2.4(5)	9.3(5)	1.3(5)
C2	53.6(8)	61.5(8)	45.9(7)	-0.2(6)	17.7(6)	2.1(6)
C3	73.4(10)	78.5(11)	58.2(9)	0.8(8)	32.4(8)	16.8(8)
C4	96.5(13)	72.1(10)	46.3(8)	-9.3(7)	24.2(8)	21.2(9)
C5	74.4(10)	59.5(8)	39.9(7)	-10.3(6)	4.9(7)	10.7(7)
C6	52.5(7)	45.5(7)	34.3(6)	0.8(5)	5.7(5)	4.5(5)
C7	41.3(7)	43.3(6)	43.4(7)	1.2(5)	5.5(5)	-3.7(5)
C8	38.7(6)	45.7(7)	35.1(6)	0.2(5)	7.7(5)	-4.6(5)
C9	40.5(6)	42.7(6)	31.2(5)	-0.5(4)	8.8(4)	-4.8(5)
C10	42.3(6)	54.5(7)	44.0(7)	9.0(5)	11.4(5)	-5.3(5)
C11	73.2(11)	49.4(9)	114.4(15)	22.2(9)	25.8(10)	5.5(8)
C12	48.9(7)	68.4(9)	47.9(7)	-8.9(6)	21.0(6)	-8.7(6)

<b>C13</b>	<b>58.6(8)</b>	<b>63.2(10)</b>	<b>69.7(9)</b>	<b>-21.3(8)</b>	<b>28.1(7)</b>	<b>-8.0(7)</b>
<b>C14</b>	<b>94.0(13)</b>	<b>57.4(10)</b>	<b>100.8(14)</b>	<b>-18.7(10)</b>	<b>37.8(11)</b>	<b>1.0(9)</b>
<b>C15</b>	<b>45.0(6)</b>	<b>58.1(8)</b>	<b>33.1(6)</b>	<b>-2.6(5)</b>	<b>9.8(5)</b>	<b>-13.4(6)</b>
<b>C16</b>	<b>58.5(8)</b>	<b>59.2(8)</b>	<b>44.3(7)</b>	<b>-9.9(6)</b>	<b>21.9(6)</b>	<b>-18.0(6)</b>
<b>C17</b>	<b>57.9(9)</b>	<b>94.8(13)</b>	<b>79.9(11)</b>	<b>-8.4(10)</b>	<b>17.4(8)</b>	<b>-35.6(9)</b>

**Table 4 Bond Lengths for jo2.**

<b>Atom</b>	<b>Atom</b>	<b>Length/Å</b>	<b>Atom</b>	<b>Atom</b>	<b>Length/Å</b>
<b>O1</b>	<b>C6</b>	<b>1.3953(17)</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>1.378(3)</b>
<b>O1</b>	<b>C7</b>	<b>1.3532(17)</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>1.3768(19)</b>
<b>O2</b>	<b>C7</b>	<b>1.1954(16)</b>	<b>C7</b>	<b>C8</b>	<b>1.5295(16)</b>
<b>O3</b>	<b>C10</b>	<b>1.1921(17)</b>	<b>C8</b>	<b>C9</b>	<b>1.5524(16)</b>
<b>O4</b>	<b>C10</b>	<b>1.3235(17)</b>	<b>C8</b>	<b>C10</b>	<b>1.5306(18)</b>
<b>O4</b>	<b>C11</b>	<b>1.4432(19)</b>	<b>C8</b>	<b>C12</b>	<b>1.5476(18)</b>
<b>O5</b>	<b>C16</b>	<b>1.2021(19)</b>	<b>C9</b>	<b>C15</b>	<b>1.5259(16)</b>
<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>1.3911(19)</b>	<b>C12</b>	<b>C13</b>	<b>1.459(2)</b>
<b>C1</b>	<b>C6</b>	<b>1.3883(18)</b>	<b>C13</b>	<b>C14</b>	<b>1.174(3)</b>
<b>C1</b>	<b>C9</b>	<b>1.5067(16)</b>	<b>C15</b>	<b>C16</b>	<b>1.5044(18)</b>
<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>1.384(2)</b>	<b>C16</b>	<b>C17</b>	<b>1.501(2)</b>
<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>1.381(3)</b>			

**Table 5 Bond Angles for jo2.**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7	O1	C6	121.67(10)	C7	C8	C12	107.91(10)
C10	O4	C11	117.07(12)	C10	C8	C9	110.90(10)
C2	C1	C9	125.43(11)	C10	C8	C12	108.38(11)
C6	C1	C2	117.13(12)	C12	C8	C9	112.43(10)
C6	C1	C9	117.38(11)	C1	C9	C8	108.66(10)
C3	C2	C1	121.04(14)	C1	C9	C15	114.37(10)
C4	C3	C2	119.83(16)	C15	C9	C8	113.74(9)
C5	C4	C3	120.54(14)	O3	C10	O4	124.15(13)
C6	C5	C4	118.60(15)	O3	C10	C8	124.06(13)
C1	C6	O1	121.18(11)	O4	C10	C8	111.78(10)
C5	C6	O1	115.88(12)	C13	C12	C8	111.53(12)
C5	C6	C1	122.80(14)	C14	C13	C12	176.81(18)
O1	C7	C8	117.36(11)	C16	C15	C9	114.34(11)
O2	C7	O1	118.17(11)	O5	C16	C15	123.17(13)
O2	C7	C8	124.47(12)	O5	C16	C17	122.08(14)
C7	C8	C9	108.47(9)	C17	C16	C15	114.74(13)
C7	C8	C10	108.65(10)				

**Table 6 Torsion Angles for jo2.**

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C7	C8	C9	-39.80(15)	C7	C8	C9	C1	55.53(13)
O1	C7	C8	C10	80.84(13)	C7	C8	C9	C15	-175.83(11)
O1	C7	C8	C12	-161.85(11)	C7	C8	C10	O3	179.86(15)
O2	C7	C8	C9	140.38(13)	C7	C8	C10	O4	0.72(15)
O2	C7	C8	C10	-98.98(15)	C7	C8	C12	C13	66.18(14)
O2	C7	C8	C12	18.33(18)	C8	C9	C15	C16	155.03(12)
C1	C2	C3	C4	0.1(3)	C9	C1	C2	C3	175.02(14)
C1	C9	C15	C16	-79.30(15)	C9	C1	C6	O1	0.40(17)
C2	C1	C6	O1	177.66(12)	C9	C1	C6	C5	-175.02(12)
C2	C1	C6	C5	2.2(2)	C9	C8	C10	O3	-61.01(18)
C2	C1	C9	C8	144.90(12)	C9	C8	C10	O4	119.85(11)
C2	C1	C9	C15	16.62(17)	C9	C8	C12	C13	-53.40(15)
C2	C3	C4	C5	1.7(3)	C9	C15	C16	O5	-10.6(2)
C3	C4	C5	C6	-1.5(3)	C9	C15	C16	C17	170.62(14)
C4	C5	C6	O1	-176.18(14)	C10	C8	C9	C1	-63.71(12)
C4	C5	C6	C1	-0.5(2)	C10	C8	C9	C15	64.93(14)
C6	O1	C7	O2	-178.04(12)	C10	C8	C12	C13	-176.34(11)
C6	O1	C7	C8	2.12(17)	C11	O4	C10	O3	-1.8(2)
C6	C1	C2	C3	-2.0(2)	C11	O4	C10	C8	177.38(13)
C6	C1	C9	C8	-38.08(14)	C12	C8	C9	C1	174.78(10)
C6	C1	C9	C15	-166.37(11)	C12	C8	C9	C15	-56.58(14)
C7	O1	C6	C1	20.04(18)	C12	C8	C10	O3	62.85(18)
C7	O1	C6	C5	-164.25(12)	C12	C8	C10	O4	-116.29(12)

**Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ( $\text{\AA}\times 10^4$ ) and Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2\times 10^3$ ) for jo2.**

<b>Atom</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
<b>H2</b>	<b>5422.23</b>	<b>4250.7</b>	<b>6585.59</b>	<b>64</b>
<b>H3</b>	<b>5247.64</b>	<b>5094.92</b>	<b>8642.46</b>	<b>81</b>
<b>H4</b>	<b>6805.08</b>	<b>5761.67</b>	<b>10468.47</b>	<b>86</b>
<b>H5</b>	<b>8531.64</b>	<b>5651.12</b>	<b>10185.52</b>	<b>74</b>
<b>H9</b>	<b>7641.38</b>	<b>3208.01</b>	<b>6417.51</b>	<b>47</b>
<b>H11A</b>	<b>8273.29</b>	<b>7030.41</b>	<b>3884.94</b>	<b>121</b>
<b>H11B</b>	<b>8637.26</b>	<b>7451.12</b>	<b>5560.69</b>	<b>121</b>
<b>H11C</b>	<b>7398.16</b>	<b>7126.5</b>	<b>4717.82</b>	<b>121</b>
<b>H12A</b>	<b>7976.98</b>	<b>3679.38</b>	<b>3323.63</b>	<b>65</b>
<b>H12B</b>	<b>9208.78</b>	<b>4041.35</b>	<b>4114.83</b>	<b>65</b>
<b>H14</b>	<b>9434.76</b>	<b>1377.46</b>	<b>5859.29</b>	<b>100</b>
<b>H15A</b>	<b>5785.7</b>	<b>4106.43</b>	<b>4280.4</b>	<b>56</b>
<b>H15B</b>	<b>6492.06</b>	<b>3384.04</b>	<b>3691.06</b>	<b>56</b>
<b>H17A</b>	<b>4255.14</b>	<b>1900.22</b>	<b>3742.6</b>	<b>119</b>
<b>H17B</b>	<b>4568.4</b>	<b>2621.01</b>	<b>2649.42</b>	<b>119</b>
<b>H17C</b>	<b>3974.44</b>	<b>3002.1</b>	<b>3763.49</b>	<b>119</b>

## Experimental

Single crystals of C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> [jo2] were [1]. A suitable crystal was selected and [1] on a SuperNova, Dual, Cu at home/near, AtlasS2 diffractometer. The crystal was kept at 295 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the Unknown [2] structure solution program using Unknown and refined with the ShelXL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

### Crystal structure determination of [jo2]

**Crystal Data** for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> ( $M = 300.30$  g/mol): monoclinic, space group P2<sub>1</sub>/c (no. 14),  $a = 12.7707(2)$  Å,  $b = 13.83500(10)$  Å,  $c = 9.24990(10)$  Å,  $\beta = 110.2980(10)^\circ$ ,  $V = 1532.81(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $T = 295$  K,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.798$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.301$  g/cm<sup>3</sup>, 16201 reflections measured ( $7.38^\circ \leq 2\theta \leq 142.024^\circ$ ), 2933 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0182$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0085$ ) which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0430 ( $I > 2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.1202 (all data).

### Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

### Details:

1. Fixed Uiso  
At 1.2 times of:  
All C(H) groups, All C(H,H) groups  
At 1.5 times of:  
All C(H,H,H) groups
- 2.a Ternary CH refined with riding coordinates:  
C9(H9)
- 2.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:  
C12(H12A,H12B), C15(H15A,H15B)
- 2.c Aromatic/amide H refined with riding coordinates:  
C2(H2), C3(H3), C4(H4), C5(H5)
- 2.d Idealised Me refined as rotating group:  
C11(H11A,H11B,H11C), C17(H17A,H17B,H17C)
- 2.e :  
C14(H14)

## الملخص:

تركز هذه الدراسة على تخليق مشتقات الكومارين المؤكدة كمثبطات للإنزيم البروتيني الرئيسي لفيروس SARS-CoV-2، باستخدام تفاعل متسلسل في وعاء واحد يتبعه تفاعل ألكلة. استُخدمت ثلاثة أنواع مختلفة من الكومارين كنقطة انطلاق، وأنتجت اثنا عشر مشتقاً جديداً بكفاءة عالية، وتم تأكيد تراكيبها باستخدام تقنيات  $^1\text{H NMR}$ ،  $^{13}\text{C NMR}$ ، HRMS، والتحليل البلوري بالأشعة السينية. أظهرت دراسات الإرساء الجزيئي باستخدام برنامج **AutoDock Vina** أن بعض المشتقات، خصوصاً 4c و 4d و 6c، تمتلك طاقة ارتباط قوية مع الإنزيم، متفوقة على الدواء المرجعي **هيدروكسي كلوروكوين**، مع تفاعلات رئيسية مع المخلفات النشطة مثل **His41** و **Met49** و **Gly143** و **Cys145** و **Met165**. كما أظهرت التحاليل الدوائية والفيزيائية-الكيميائية أن جميع المشتقات تحقق المعايير الأساسية للتشابه الدوائي، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمثبطات واعدة للإنزيم البروتيني الرئيسي لفيروس SARS-CoV-2.

**الكلمات المفتاحية:** مشتقات الكومارين المؤكدة؛ البروتياز الرئيسي لفيروس SARS-CoV-2؛ تفاعل تسلسلي في وعاء واحد؛ الإرساء الجزيئي؛ تحليل ADME.

## Abstract :

This study reports the synthesis of alkylated coumarin derivatives as potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors using a one-pot cascade addition followed by alkylation. Three different coumarins were used as starting materials, yielding twelve novel derivatives with high efficiency. Their structures were confirmed through  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , HRMS, and single-crystal X-ray diffraction. Molecular docking using **AutoDock Vina** revealed that compounds 4c, 4d, and 6c showed the strongest binding affinities, outperforming the reference drug **hydroxychloroquine**, and interacting with key active site residues such as **His41**, **Met49**, **Gly143**, **Cys145**, and **Met165**. Physicochemical and ADME analyses confirmed that all derivatives met key drug-likeness criteria, indicating their potential as promising SARS-CoV-2 main protease inhibitors.

**Keywords:** Alkylated coumarin derivatives; SARS-CoV-2 main protease; One-pot cascade reaction; Molecular docking; ADME.

## Résumé:

Cette étude porte sur la synthèse de dérivés de coumarine alkylés comme inhibiteurs potentiels de la protéase principale du SARS-CoV-2, en utilisant une réaction en cascade en une seule étape suivie d'une alkylation. Trois types de coumarines ont été utilisés comme matières de départ, permettant l'obtention de douze nouveaux dérivés avec un rendement élevé. Leurs structures ont été confirmées par  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , HRMS et diffraction des rayons X sur monocristal. L'étude de docking moléculaire avec **AutoDock Vina** a montré que les composés 4c, 4d et 6c présentent les meilleures affinités de liaison, surpassant le médicament de référence **hydroxychloroquine**, avec des interactions clés avec les résidus actifs **His41**, **Met49**, **Gly143**, **Cys145** et **Met165**. Les analyses physico-chimiques et ADME ont confirmé que tous les dérivés respectent les principaux critères de similarité médicamenteuse, suggérant leur potentiel en tant qu'inhibiteurs prometteurs de la protéase principale du SARS-CoV-2.

**Mots-clés :** Coumarines alkylées ; Protéase principale du SARS-CoV-2 ; Réaction en cascade ; Docking moléculaire ; ADME.