



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

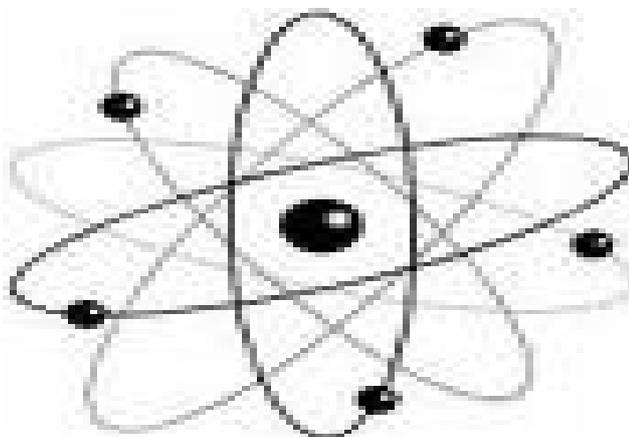


Département des Sciences de la Matière

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique



Mémoire de fin d'étude en Master

Intitulé :

***Synthèse de composés hétérocycliques aromatiques :
préparation de THCz et 3-carbéthoxycoumarine***

Présentée par : **CHENNI AFAF**

Devant le jury :

MEGHEZZI Ahmed

Professeur

Université Med Khider de Biskra

Président

LARAOUI Habiba

M.C.B

Université Med Khider de Biskra

Rapporteur

HARKATI Dalal

M.C.A

Université Med Khider de Biskra

Examinatrice

2017-2018



اللهم اجعلني صبورا
واجعلني شكورا
واجعلني في عيني صغيرا
وفي أعين الناس كبيرا



Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir accordé la force et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail.

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au niveau du Laboratoire de Chimie Organique du Département des sciences de la matière, Université Med Khider de Biskra, sous la direction du Docteur **Laraoui Habiba**. Je tiens à la remercier de m'avoir encadrée ainsi que pour la confiance qu'elle m'a accordée et pour toutes les choses que j'ai pu apprendre ou comprendre à son contact. Je tiens aussi à lui témoigner toutes ma gratitude pour tous les conseils, orientations et son soutien ainsi que pour sa disponibilité.

Je remercie également Madame Dalal **HARKATI** maître de Conférences Classe A à l'Université Med Khider de Biskra, pour avoir accepté de juger ce modeste travail. Sa présence à ce jury est un honneur et je lui en suis très reconnaissante.

Monsieur **Meghezzi Ahmed**, Professeur à l'Université Med Khider de Biskra, m'a fait l'honneur de présider ce jury de mémoire. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

J'aimerais également remercier vivement mon mari pour ses précieux conseils.

Toute ma gratitude et amour vont à mes chers parents qui n'ont jamais douté de moi et qui m'ont aidé et encouragé tout au long de ma vie et mes études.

A la fin, je tiens à remercier, sans exception, les enseignants du département des sciences de la matière et tous les personnels du laboratoire de chimie et en particulier **Khaldi Samira** pour son service concernant les réactifs chimiques.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à

Mes chers Parents

Mes Sœurs et frères

Toute la famille chenni

Tous mes amis

Tous ceux que j'aime

Sommaire

TITRE	PAGE
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Listes des abréviation et symboles	
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Rappel bibliographique	
I.1. Introduction.....	3
I.2. L'indole et ses dérivés.....	4
I.2.1. Définition.....	4
I.2.2. Origine de l'indole.....	4
I.2.3. Réactivité du noyau indolique.....	5
I.2.4. Synthèse des dérivés de l'indole	7
I.2.4.1. Synthèse de Fischer	8
I.2.4.2. Synthèse de Reissert	9
I.2.4.3. Synthèse de Madelung	9
I.2.4.4. Synthèse de Bischler	10
I.2.5. Intérêt biologique et pharmacologique.....	10
I.3. Coumarine et ses dérivés.....	14
I.3.1. Définition.....	14
I.3.2. Synthèse des dérivés de coumarine.....	15

I.3.2.1. Synthèse des coumarines par la réaction de Pechmann.....	16
I.3.2.2. Synthèse des coumarines par la réaction de Perkin.....	16
I.3.2.3. Synthèse des coumarines par la réaction de Wittig.....	16
I.3.2.4. Synthèse des coumarines par la réaction de Knoevenagel.....	17
I.3.2.5. Synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky.....	17
I.3.3. Réactivité de l'anneau coumarine.....	18
I.3.4. Intérêt pharmacologique des coumarines.....	19

Chapitre II : Partie expérimentale

II.1. Synthèse de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole.....	21
II.1.1. Stratégie de rétrosynthèse.....	22
II.1.2. Voie de synthèse de THCz.....	22
II.1.3. Mode opératoire.....	23
II.2. Synthèse de 3-carbéthoxycoumarine.....	25
II.2.1. Mode opératoire.....	25
II.3. Matériels et appareillage.....	27
II.3.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)	27
II.3.2. mesure des points de fusion.....	27
II.3.3. Spectroscopie infrarouge.....	28
II.3.4. Résonance magnétique nucléaire (RMN)	29

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Préparation du dérivé de l'indole (Composé A)	30
III.1.1. Propriétés physiques du composé A.....	31
III.1.2. Identification structural du composé A.....	31
III.1.2.1. Analyse spectroscopique IR.....	31
III.1.2.2. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN ¹ H et ¹³ C)	33
III.2. Préparation du dérivé de coumarine (Composé B).....	37
III.2.1. Propriétés physiques du composé B.....	37
III.2.2. Identification structural du composé B.....	38
III.2.2.1. Analyse spectroscopique IR.....	38
III.2.2.2. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN ¹ H et ¹³ C)	39
Conclusion générale	43

ANNEXE

REFERENCES

RESUMES

Listes des figures

Chapitre I :

<i>N° de figure</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
Figure I.1	Structures chimiques de l'indole et l'indigo	4
Figure I.2	Découverte de l'indole par Baeye	5
Figure I.3	Sources originelles de la teinture d'indigo (indigotier) <i>Indigofera tinctoria</i>	5
Figure I.4	Formes limites de l'indole	6
Figure I.5	Déprotonation de l'atome d'azote de l'indole	6
Figure I.6	Déprotonation de l'hydrogène en position C2 de l'indole	6
Figure I.7	Répartition de la densité électronique et intermédiaire cationique le plus stable	7
Figure I.8	synthèse de Fischer de dérivé de l'indole	8
Figure I.9	Mécanisme La synthèse de Fischer de dérivé de l'indole	8
Figure I.10	synthèse de Reissert de dérivé de l'indole	9
Figure I.11	synthèse de Madelung de dérivé de l'indole	9
Figure I.12	synthèse de Bischler de dérivé de l'indole	10
Figure I.13	Deux médicaments contenant un noyau indole	11
Figure I.14	quelques dérivés indoliques type alcaloïdes	11
Figure I.15	structure 3-(carboxyméthyl) indole	12
Figure I.16	structure Topsentines A et B	12
Figure I.17	structure L'acide D-lysergique diéthylamide (LSD)	13
Figure I.18	structure L'indométacine	13
Figure I.19	structure 2-[1-(4chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-yl]-2-oxo- <i>N</i> -(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851)	13
Figure I.20	structure 3-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)méthyl)-1-(2-bromobenzyl)-1 <i>H</i> -indole (DEL39)	14
Figure I.21	2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1 <i>H</i> -indol-1-yl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (NL114)	14
Figure I.22	Fèves Tonka	14
Figure I.23	Squelette de base des coumarines	15
Figure I.24	Les isomères structuraux du produit d'insaturation de la chromane	15
Figure I.25	Condensation de Pechmann à partir du phénol	16
Figure I.26	synthèse des coumarines par la réaction de Perkin	16
Figure I.27	synthèse des coumarines par la réaction de Wittig	17
Figure I.28	Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Knoevenagel	17
Figure I.29	Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky	17
Figure I.30	Synthèse de l'isothiocyanate coumarinyl	18
Figure I.31	Arylation directe de 4- hydroxycoumarines	18
Figure I.32	synthèse des dérivés de 2- benzazepine	19
Figure I.33	dérivés de 3-(<i>N</i> -aryl) carboxamide coumarine	20

Chapitre II

<i>N° de figure</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
Figure II.1	Différentes voies de synthèse des molécules dérivés de [THCz]	21
Figure II.2	Structure de THCz	22
Figure II.3	Schéma réactionnel de synthèse du THCz	22
Figure II.4	Etape de chauffage à reflux	23
Figure II.5	Etape de filtration	23
Figure II.6	Solide brut sec	24
Figure II.7	Différentes étapes de recristallisation	24
Figure II.8	Analyse par CCM de gel de silice du produit pur obtenu	24
Figure II.9	Schéma réactionnel de synthèse de la 3-carbéthoxycoumarine	25
Figure II.10	Montage à reflux utilisé pour la synthèse de la 3-carbéthoxycoumarine	26
Figure II.11	Analyse par CCM de gel de silice des cristaux obtenus	26
Figure II.12	Lampe UV avec deux longueurs d'onde $\lambda_1 = 254$ nm et $\lambda_2 = 366$ nm	27
Figure II.13	Banc de KOFLER	27
Figure II.14	Appareil spectroscopie infrarouge	28
Figure II.15	Préparation des pastilles en KBr par la presse	28
Figure II.16	Spectromètre RMN 400 MHz	29

Chapitre III

<i>N° de figure</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
Figure III.1	Mécanisme réactionnel de la préparation du composé A	30
Figure III.2	Spectre IR du composé DHCz (littérature)	31
Figure III.3	Spectre IR du composé A	32
Figure III.4	Spectre RMN ^1H globale du composé A	33
Figure III.5	Spectre RMN ^1H étalé de la région aromatique du composé A	34
Figure III.6	Délocalisation du système aromatique du noyau indole	34
Figure III.7	Spectre RMN ^1H étalé de la région aliphatique du composé A	35
Figure III.8	Spectre RMN ^{13}C du composé A	36
Figure III.9	Mécanisme réactionnel de la condensation	37
Figure III.10	Spectre IR du composé B	38
Figure III.11	Spectre RMN ^1H enregistré dans CD_3OD du composé B	39
Figure III.12	Spectre RMN ^1H de la 3-carbéthoxycoumarine donné par la littérature	39
Figure III.13	Spectre RMN ^1H étalé de la région aromatique du composé B	40
Figure III.14	Spectre RMN ^1H étalé de la région entre 1,00-4,50 ppm du composé B	41
Figure III.15	Spectre RMN ^{13}C du composé B	42

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre des tableaux	page
Tableaux I.1	Quelque exemples des dérives coumarine et leur application thérapeutique.	20
Tableaux III.1	Propriétés physiques du composé A	31
Tableaux III.2	Déplacement chimique RMN ¹ H enregistrés dans CD ₃ OD du composé A	36
Tableaux III.3	Propriétés physiques du composé B	38
Tableaux III.4	Déplacement chimique RMN ¹ H enregistrés dans CD ₃ OD du composé B	42

Liste des abréviations et symboles

DMSO : diméthylsulfoxyde.

CCM : chromatographie sur couche mince.

°C: degré Celsius.

R% : rapport frontal.

UV : ultra violet.

cm : centimètre.

g : gramme.

ml : millilitre.

% : pourcentage.

T : température.

ppm : partie par million.

RMN ¹H : résonance magnétique nucléaire proton.

RMN ¹³C : résonance magnétique nucléaire carbone 13.

IR : infrarouge.

J : constant de couplage.

Hz : Hertz.

d : doublet.

m : multiplet.

t : triplet.

q : quadruplet.

CHCl₃ : chloroforme.

THCz : tétrahydrocarbazole .

EP : Ether de pétrole.

AcOEt : acétate d'éthyle.

CD₃OD : Méthanol deutéré



**INTRODUCTION
GENERALE**

Introduction générale

La découverte de nouveaux principes actifs s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets curatifs produits par certaines substances naturelles sur le cours des maladies. A l'heure actuelle, les scientifiques proposent des synthèses chimiques de principes actifs dont un grand nombre de ces molécules biologiques sont dérivées d'hétérocycles aromatiques ^[1].

La chimie des composés hétérocycliques est l'un des aspects les plus larges et importants de la chimie organique ^[1]. Ces dernières années, plus de 70% de publications et de travaux scientifiques divers sont consacrées à la chimie des hétérocycles, notamment à l'étude des substances naturelles (alcaloïdes, composés phénoliques, vitamines,...), et la synthèse de composés (médicaments, colorants, monomères....) ^[2].

Les hétérocycles aromatiques oxygénés ou azotés constituent une classe principale de composés hétérocycliques en raison de leurs diverses activités biologiques. En conséquence, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules actives continue d'attirer l'attention des communautés académiques et industrielles.

Dans ce contexte, nous allons consacrer la première partie de ce mémoire aux travaux antérieurs sur les dérivés coumariniques et indoliques à savoir leurs activités biologiques et les différentes méthodes de synthèse.

La deuxième partie, concerne la synthèse de 1,2,3,4-tétrahydrocarbazole [THCz] (Schéma 1) ainsi que la 3-carbéthoxycoumarine (Schéma 2) par l'utilisation de la réaction de Fischer et de condensation de Knoevenagel. Ces méthodes choisies vont nous permettre d'obtenir en une seule étape nos composés désirés à partir des réactifs disponibles à notre laboratoire.

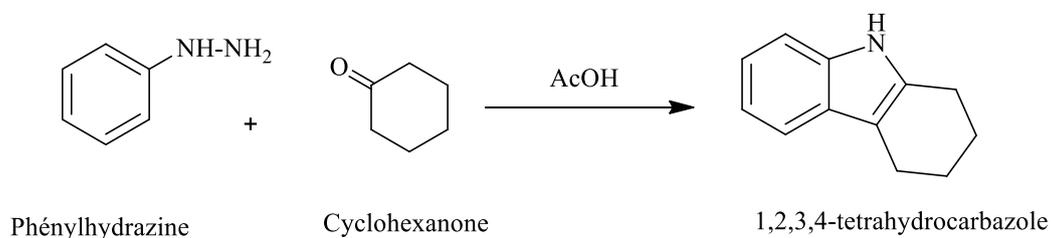


Schéma 1

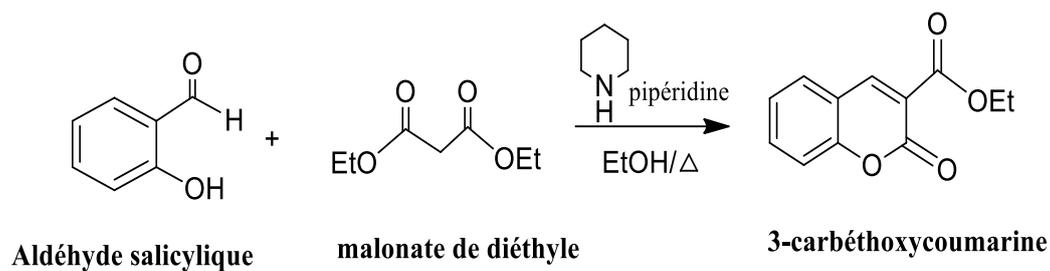


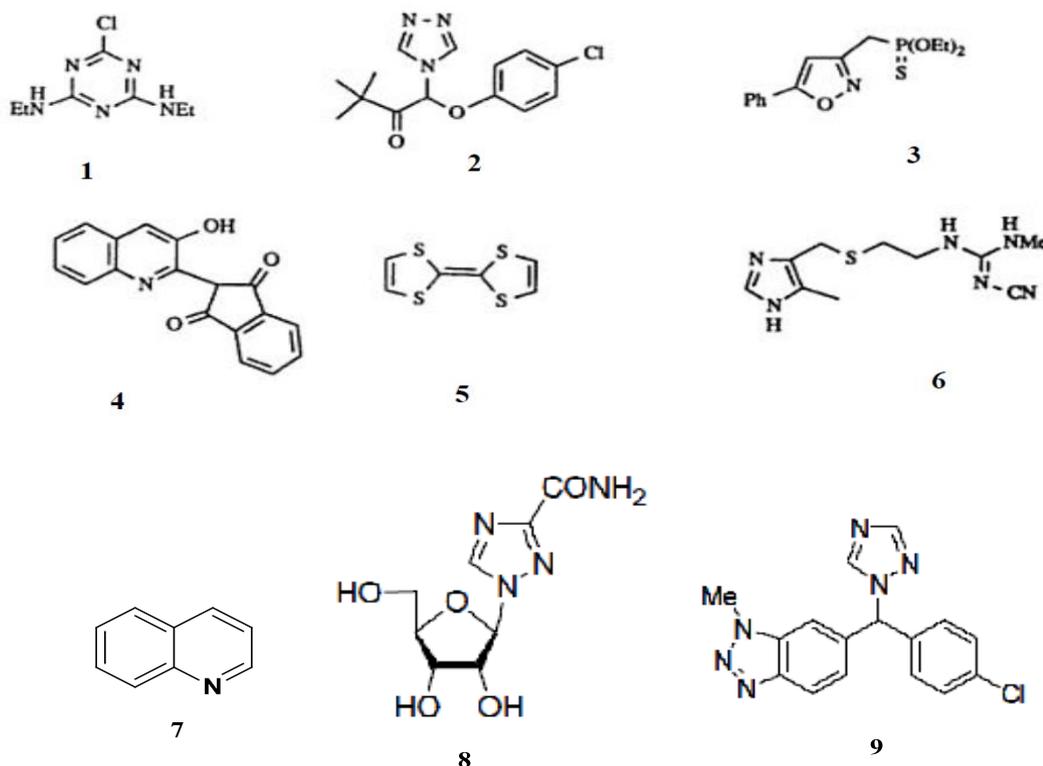
Schéma 2

La troisième partie, sera consacrée à la discussion des différents résultats obtenus.

En fin, dans la conclusion générale nous présentons un résumé sur l'ensemble de ces résultats, suivie par une référence bibliographie et annexe clôturent ce mémoire.

I.1. INTRODUCTION

La chimie des hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés, saturés ou insaturés (aromatiques) est un domaine très important dans la recherche de nouveaux composés à intérêt biologique et pharmaceutique. En effet, les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides (1), fongicides (2), insecticides (3), colorants (4), conducteurs organiques (5), et bien sûr, comme médicaments, tel que les antiulcéreux (6)^[1], anti malaria(7)^[3], antiviral (8)^[4], anti cancéraux du sein (9) ^[5]. Ces composés existent également à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques ^[1].



En chimie organique, la classification de ces molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent (hétéro-éléments), mais aussi les différents types de liaisons qui constituent leur structure^[6]. Notre étude réalisée sur les hétérocycles aromatiques, est consacrée principalement aux dérivés coumarines et indoliques. Ces molécules (coumarines et indoles) sont largement distribuées dans la nature et présentent diverses propriétés biologiques. Par analogie, leurs dérivés correspondants ont montré des propriétés thérapeutiques et pharmacologiques importantes. De ce fait, notre étude bibliographique sera basée sur les dérivés coumarines et indoles, notamment les principales stratégies pour leur synthèse.

I.2. LES INDOLES ET SES DERIVES

I.2.1. DEFINITION

Le benzopyrrole (Figure I.1), plus connu sous le nom *indole* est un composé organique hétérocyclique [7,8]. Le nom *indole* provient de la combinaison de indigo (du latin *indicum* : de l'Inde ; premier indole synthétisé obtenu à partir de ce dernier) et de l'oléum (l'acide sulfurique utilisé pour son extraction) [9,10,11]. A partir de ces deux composés, Bayer a élucidé la structure de l'indole en **1869** [15].

l'indigo est un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure I.1) [7,8]. Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer [12,13] puis utilisée par Fisher [14,15], met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant le benzo[b]pyrrole [16].

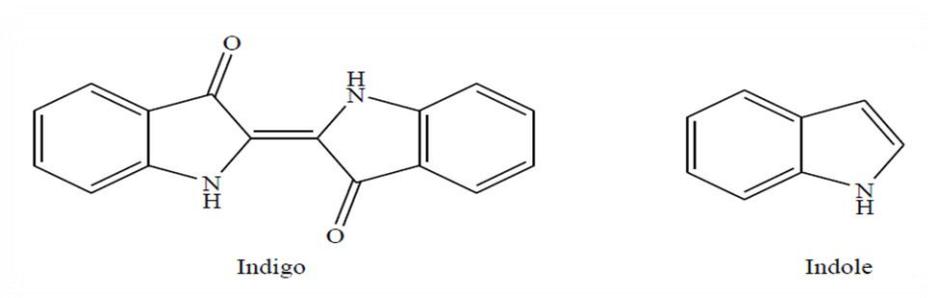


Figure I.1: Structures chimiques de l'indole et l'indigo.

I.2.2. ORIGINE DE L'INDOLE

En **1866**, Adolf Von Baeyer (prix Nobel de Chimie en 1905) [10,11] a étudié la structure de la teinture indigo [15], utilisé dès l'antiquité pour la coloration des vêtements. L'extrait brut de l'indigotier, indien *Indigofera tinctoria* (Figure I.3) [10,11], subit à une oxydation et après réduction de l'isatine, deux composés ont été isolés ; nommés respectivement Oxindole et Dioxindole. Ensuite et après une étape de réduction par de la poussière de zinc, l'oxindole est transformé en indole (Figure I.2) [9].

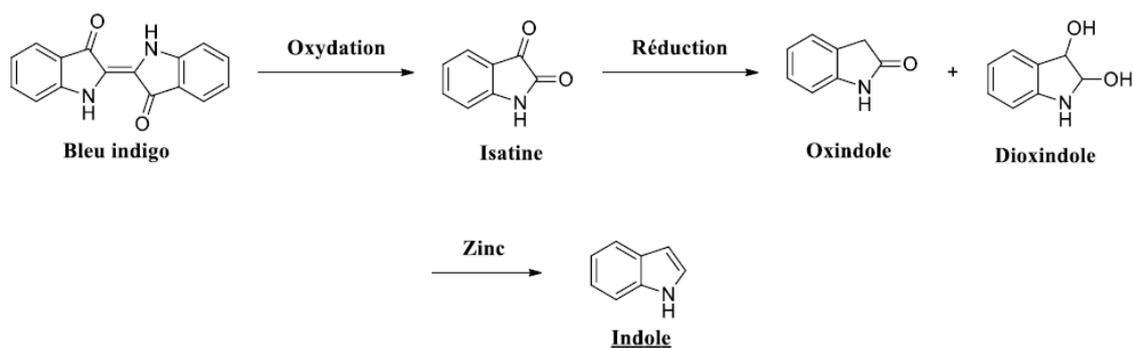


Figure I.2 : Découverte de l'indole par Baeye.



Figure I.3: Sources originelles de la teinture d'indigo (indigotier)
Indigofera tinctoria .

I.2.3. REACTIVITE DU NOYAU INDOLIQUE

L'indole est un composé à caractère aromatique possédant un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic et contribue ainsi aux déplacements des électrons des formes mésomères. Les contributions des formes limites **C** et **E** sont quasi-inexistantes puisqu'elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique, ce qui nécessite une dépense énergétique trop importante ^[6] (Figure I.4).

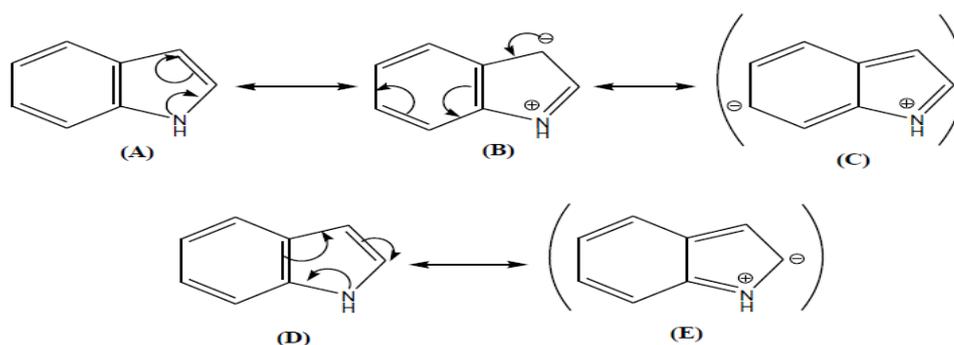


Figure I.4 : Formes limites de l'indole.

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible ^[17], puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu le doublet ^[18]. L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, d'une valeur de pKa égale à 20,95 dans le DMSO ^[19]. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'utilisation d'une base forte comme l'hydrure de sodium ou le *n*-butyllithium, et un milieu totalement anhydre ^[17] (Figure I.5).

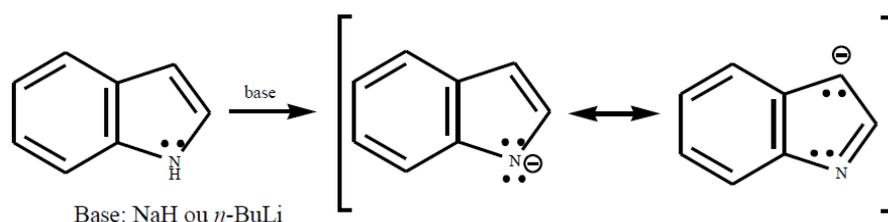


Figure I.5 : Déprotonation de l'atome d'azote de l'indole.

Lorsque le contre-ion associé à l'anion indolique est de type alcalin, le sel a un caractère ionique très marqué et réagit par attaque électrophile sur l'atome d'azote. Lorsque l'amine est protégé, l'hydrogène en position C2 de l'hétérocycle peut alors être déprotoné avec de *n*-butyllithium ou du LDA (diisopropylaminure de couplage) et conduire à un produit d'ortholithiation (Figure I.6) qui est un nucléophile très puissant ^[20].

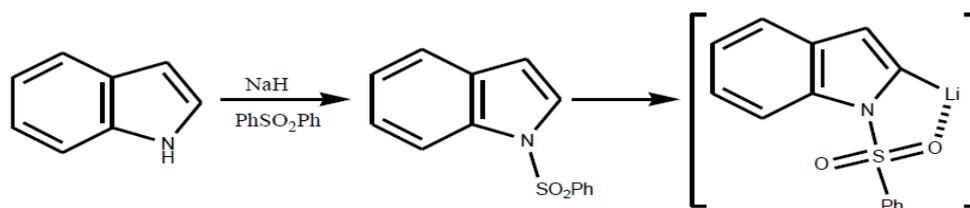


Figure I.6: Déprotonation de l'hydrogène en position C2 de l'indole.

Du fait de son aromaticité, l'indole a un caractère nucléophile marqué. Avec une densité électronique plus importante en position 3, l'indole sera plus réactif dans cette position vis-à-vis des électrophiles (Figure I.7). Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui est la plus nucléophile [21].

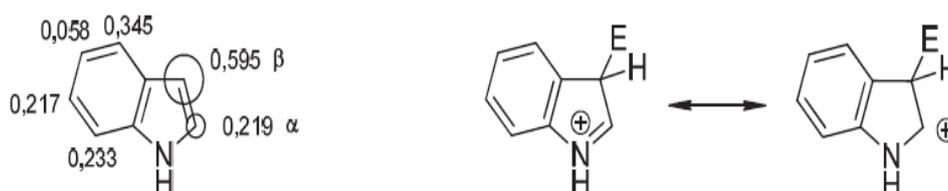
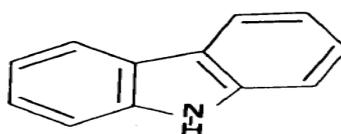


Figure I.7 : Répartition de la densité électronique et intermédiaire cationique le plus stable.

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole [22].

I.2.4. SYNTHÈSE DE DERIVES DE L'INDOLE

La principale méthode industrielle de production d'indole est la distillation du goudron de houille, dont l'indole est l'un des constituants importants. L'indole « le carbazole » est contenu dans la fraction de distillat obtenue entre 220 °C et 260 °C.



L'indole et ses dérivés peuvent également être synthétisés par une grande variété de réactions chimiques. En outre, la synthèse de Fischer (largement appliquée dans l'industrie) ou encore de nombreuses méthodes permettant l'accès aux noyaux indoliques en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologique et pharmaceutique. Dans ce chapitre seront abordées les synthèses générales. [23,24].

I.2.4.1. Synthèse de Fischer "réarrangement sigmatropique"

La synthèse de Fischer de l'indole est une réaction découverte en **1883** par Hermann Emil Fischer (prix Nobel en 1902) [6,25]. Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués, notamment pour préparation les médicaments antimigraineux de type triptan. Les réactifs mis en jeu au cours de la réaction sont la phénylhydrazine ainsi qu'un aldéhyde ou une cétone (Figure I.8).

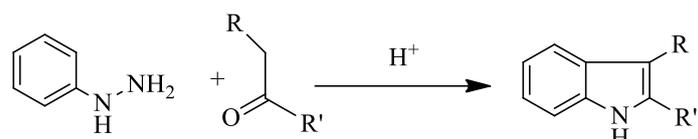


Figure I.8 : synthèse de Fischer de dérivé de l'indole.

Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs (Figure I.9).

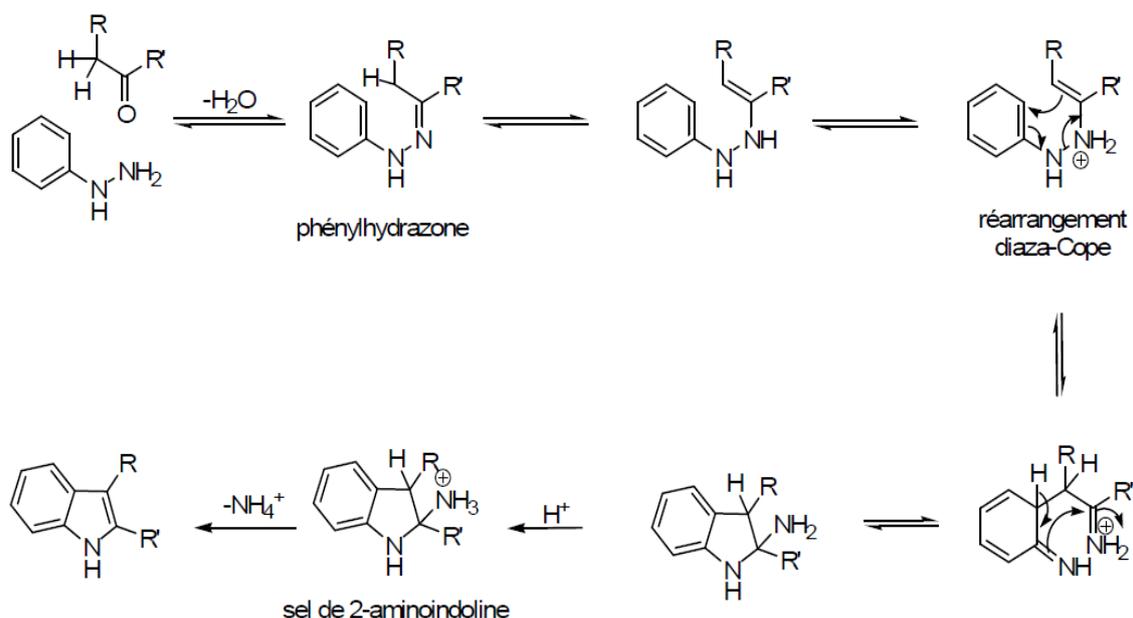


Figure I.9: Mécanisme La synthèse de Fischer de dérivé de l'indole.

I.2.4.2. Synthèse de Reissert " cyclisation réductrice "

La méthode de Reissert permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. Cette réaction consiste à la déprotonation en milieu basique de l'*O*-nitrotoluène. Ce substrat va ensuite attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle. Des conditions d'hydrogénation sur palladium, sur charbon, en milieu acide permettent ensuite de réduire le groupement nitro en amine et ensuite former l'indole par cyclisation interne (Figure I.10) [26].

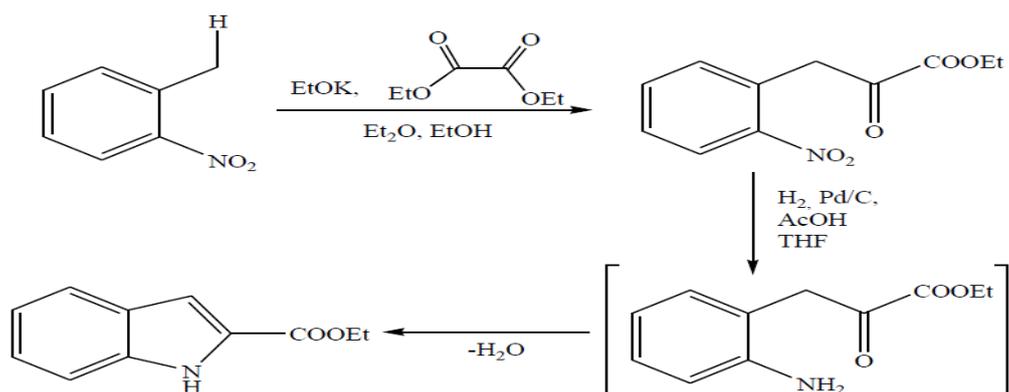


Figure I.10 : La synthèse de Reissert de dérivé de l'indole.

Parmi les différentes modifications apportées à la synthèse de Reissert [27], une version mettant en jeu l'ouverture d'un furane a permis à l'équipe de Butin et al. d'obtenir des indoles 2-(γ carbonylés) [28].

I.2.4.3. Synthèse de Madelung " cyclisation nucléophile "

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'oalkylanilides (Figure I.11) [29].

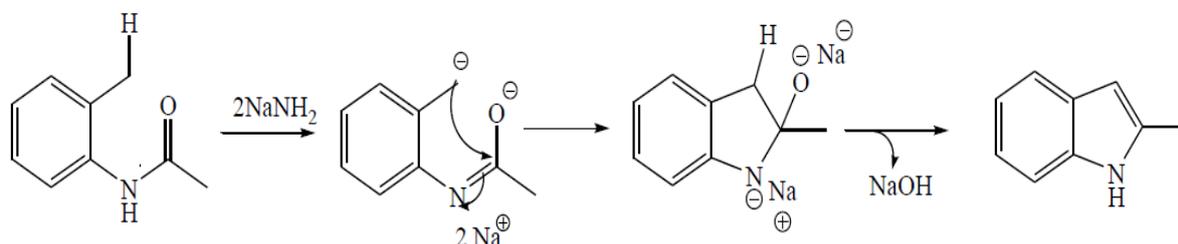


Figure I.11: synthèse de Madelung de dérivé de l'indole.

I.2.4.4. Synthèse de Bischler " cyclisation électrophile "

Cette réaction mettant en jeu l'aniline et des cétones α -halogénées permet d'obtenir les indoles 2,3-disubstitués. L'utilisation d'acétals de cétone combinée avec la *N*-acylation de l'aniline de départ permettent de diminuer la proportion de produits secondaires

(Figure I.12)^[6].

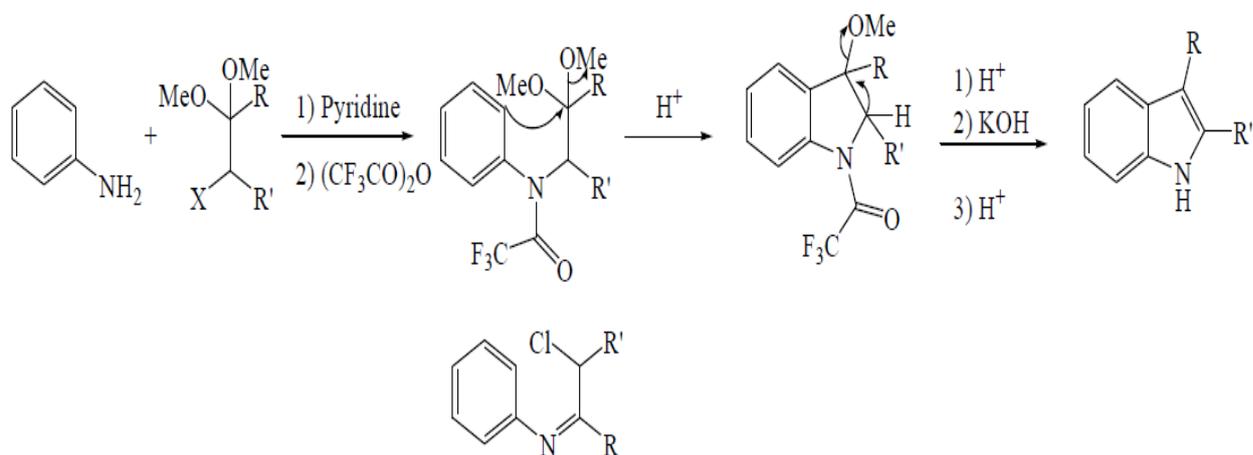


Figure I.12: synthèse de Bischler de dérivé de l'indole.

I.2.5. INTERET BIOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Le noyau indolique est très présent dans de nombreuses molécules bioactives, qu'elles soient naturelles ou synthétiques ^[30].

En effet, il se retrouve dans un grand nombre de composés connus pour leurs vertus thérapeutiques. Nous citons à titre d'exemple : la réserpine (tranquillisant) ^[31] et la vincristine (antinéoplasiques) ^[32].

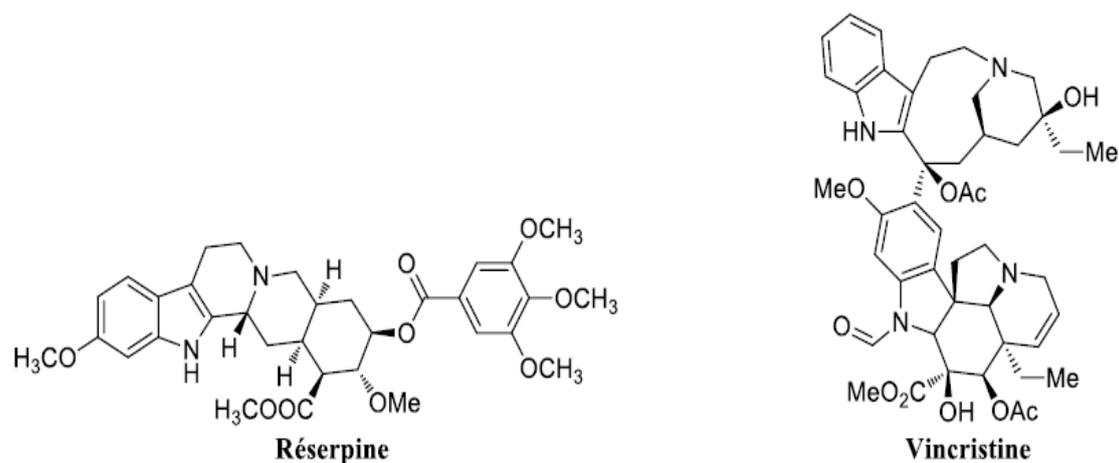


Figure I.13: Deux médicaments contenant un noyau indole.

Le motif indolique est aussi présent dans de nombreux produits naturels de type alcaloïdes ou métabolites issus de microorganismes et d'algues. Etant données les nombreuses occurrences du noyau indole dans les structures de composés biologiquement actifs, on comprend que le nombre de dérivés indoliques ayant trouvé une application thérapeutique soit très élevé. Parmi ceux-ci, on peut citer l'indométhacine, un agent antiinflammatoire non stéroïdien, le sumatriptan, utilisé dans le traitement des migraines, et le pindolol, un agent β -bloquant ^[33], 2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazole substitué utilise dans le traitement anti-prion dans le TSE(transmissible spongiform encephalopathies) ^[34,35] (Figure I.14).

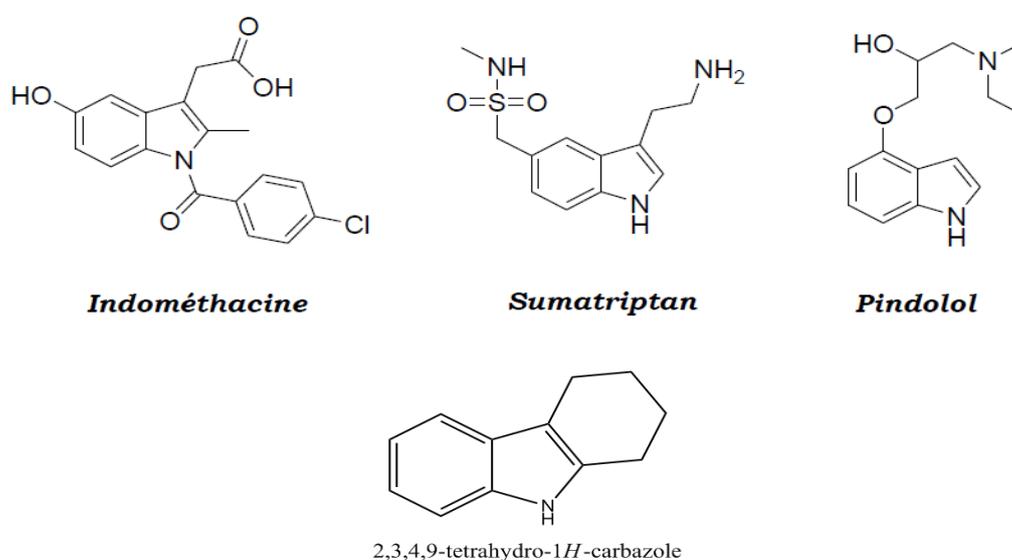


Figure I.14: quelques dérivés indoliques type alcaloïdes.

Un autre composé de structure également simple est le 3-(hydroxyméthyl) indole (figure I.15). Il est utilisé pour ses propriétés anticancéreuses [36].

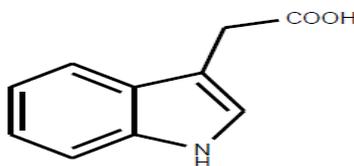


Figure I.15 : structure 3-(carboxyméthyl) indole.

Les alcaloïdes d'origine marine sont indoliques [37,38]. Ils présentent de nombreuses activités biologique, notamment cytotoxiques, antivirales, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, et également présentent une activité inhibitrice de la topoisomérase-I [39]. A titre d'exemple, les topsentines (topsentine A et D), alcaloïdes de type bis-indolique, sont extérieurement issus du métabolisme du tryptophane et pourraient provenir de la condensation de deux unités tryptamines. [40].

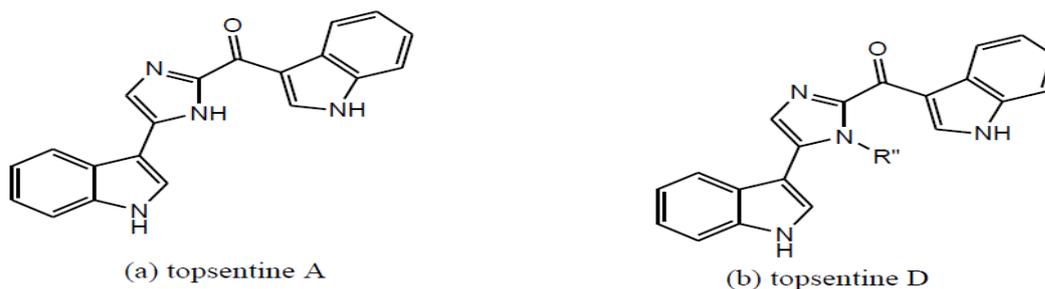


Figure I.16: structure topsentines A et B .

On retrouve également des produits dérivé de l'indole synthétiques disposant des activités biologiques intéressantes. L'acide D-lysergique diéthylamide, plus connu sous le nom de LSD, est un psychotrope hallucinogène puissant utilisé avec succès comme thérapie de l'alcoolisme et de l'héroïnomanie, ainsi que de la douleur, de l'anxiété et de la dépression des patients relevant de sois palliatifs (Figure I.17) [41,42].

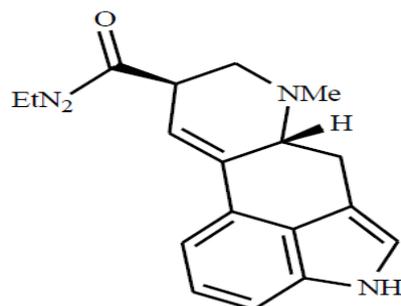


Figure I.17: L'acide D-lysergique diéthylamide (LSD).

L'indométacine (Figure I.18) est un anti-inflammatoire non-stéroïdien fréquemment utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde [43,44].

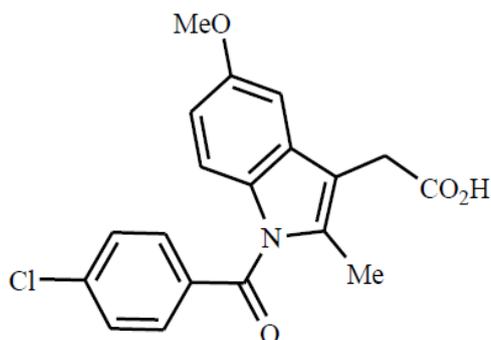


Figure I.18 : L'indométacine.

Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indole-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851) (Figure I.19) inhibe le développement cellulaire de très nombreuses tumeurs d'origine humaine (ovaires, sein, prostate, poumon, colon, pancréas, cerveau [45,46].

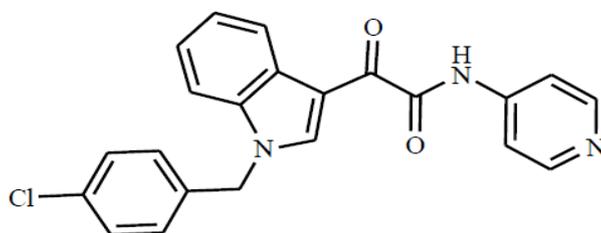


Figure I.19: STRUCTURE 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indole-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851).

Une nouvelle classe de dérivé indoliques à activité antileishmanienne (DEL39) a été envisagée (Figure I.20) [47,48].

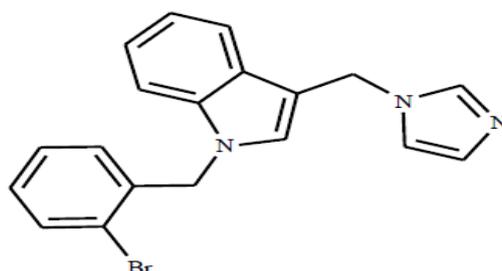


Figure I.20 : Structure 3-((1*H*-imidazol-1-yl)méthyl)-1-(2-bromobenzyl)-1*H*-indole (DEL39).

Le composé 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1*H*-indol-1-yl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (NL114) (figure I.21), testé sur les souches de *Candida albicans* et d'*Aspergillus fumigatus* a montré une activité antifongique [49,50].

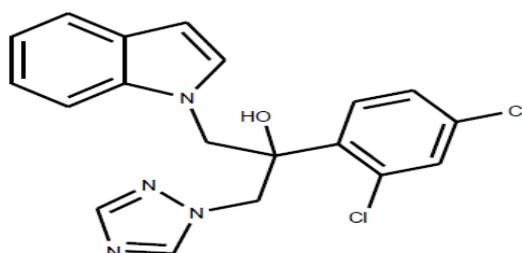


Figure I.21: structure 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1*H*-indol-1-yl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol(NL114)

I.3. LES COUMARINES ET SES DERIVES

I.3.1. DEFINITION

Historiquement, le nom coumarine vient de *cumaru*, qui est un nom dans la langue amazonienne, de l'arbre de tonka dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine [51].



Figure I.22 : Fèves Tonka.

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



Acide 2-hydroxy-Z-cinnamique

Figure I.23 : Squelette de base des coumarines.

Les coumarines sont une classe des composés hétérocyclique contenant un oxygène comme un membre du noyau hétérocyclique. La fusion d'un cycle pyronique et un noyau benzène donne naissance à une classe des composés organiques connus sous le nom des benzopyrones, ou on distingue deux types : benzo - α - pyrones, qui sont les coumarines, et benzo - γ - pyrones, les chromones, ces derniers diffèrent des premiers par la position du groupement carbonyle de ce cycle hétérocyclique (Figure I.24) ^[52].



Benzo- α -pyrones

Benzo- γ -pyrones

Figure I.24 : Les isomères structuraux du produit d'insaturation de la chromane.

I.3.2. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE COUMARINE

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la synthèse des dérivés de coumarine, par voies conventionnelles, on assistées par micro-ondes ou sonores. Parmi ces méthodes, on citera :

I.3.2.1. Synthèse des coumarines par la réaction de Pechmann

Un procédé très utile pour la synthèse des coumarines est la réaction Pechman. En général, les coumarines sont obtenues par condensation de dérivés phénolique sur des β - cétoesters ou des acides carboxylique α, β -insaturés en la présence de catalyseurs acides (Figure I.25). [53]

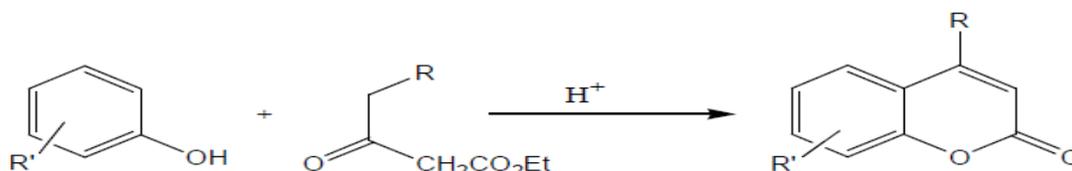


Figure I.25 : Condensation de Pechmann à partir du phénol .

Plusieurs agents acides peuvent être utilisés lors de cette synthèse tels que: FeCl₃, ZnCl₂, POCl₃, HCl [54] .

I.3.2.2. Synthèse des coumarines par la réaction de Perkin

En 1868, Perkin a rapporté la synthèse de la coumarine par la réaction du sodium sel de salicylaldéhyde avec Ac₂O [55]. Cette réaction fournit une méthode utile pour la synthèse d'acides aromatiques α, β -insaturés et implique la condensation d'un anhydride carboxylique avec un aldéhyde aromatique en présence d'une base faible telle que acétate de sodium ou de potassium ou triéthylamine (Figure I.26).

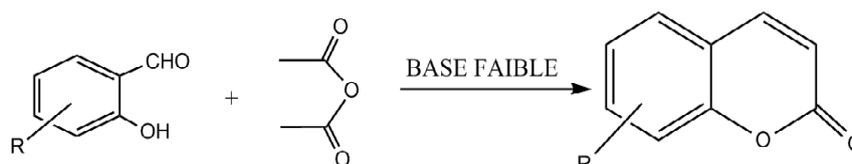


Figure I.26 : Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Perkin.

I.3.2.3. Synthèse des coumarines par la réaction de Wittig

La réaction de Wittig est considérée comme une addition nucléophile. Dans cette réaction, le réactif de wittig qui est l'ylure de phosphore (appelé aussi phosphorane) agit par addition sur un composé carbonylé pour former des composés éthyléniques.

Cette réaction fut développée par Bare et ces collaborateurs, en faisant réagir l'aldéhyde salicylique avec l'éthoxycarbonyl méthylène triphénylphosphorane dans le but de synthétiser les coumarines (Figure I.27) [56].

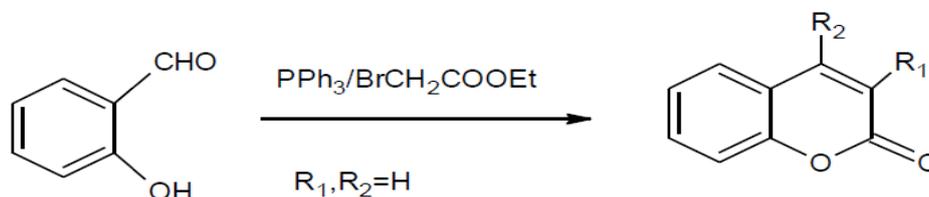


Figure I.27 : Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Wittig

I.3.2.4. Synthèse des coumarines par la réaction de Knoevenagel

En 1988, La condensation de Knoevenagel est une réaction parmi les méthodes les plus utilisées pour la synthèse des doubles liaisons C=C. Ce type de réaction se produit entre un aldéhyde et un composé à méthylène actif, par exemple: l'acide malonique ou un ester de l'acide malonique, nécessitant la présence d'une base faible comme catalyseur (Figure I.28). Elle donne des composés α, β -insaturés par déshydratation intramoléculaire [57,58].

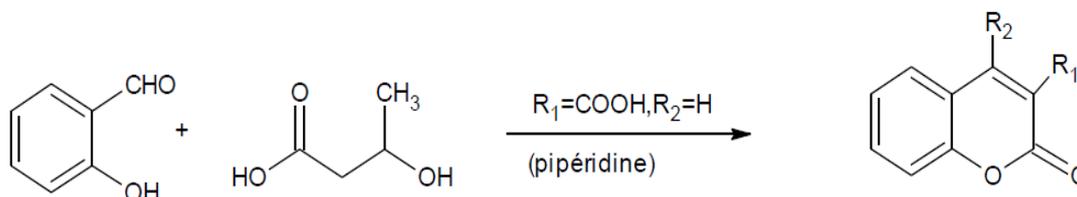


Figure I.28 : Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Knoevenagel.

I.3.2.5. Synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky

C'est une réaction qui se déroule entre un composé carbonyle tel qu'un aldéhyde, une cétone ou un ester et un alpha-halogénoïde, en présence de zinc (Figure I.29) [57,58].

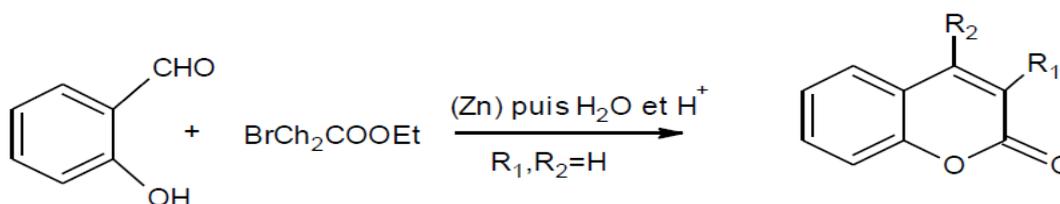


Figure I.29 : Schéma de synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky.

I.3.3. REACTIVITE DE L'ANNEAU COUMARINE

1) Mulwad et al ^[59] ont rapporté la synthèse de l'isothiocyanate coumarinyl à partir de l'anneau coumarine en utilisant CS₂, iode et la pyridine (Figure I.30).

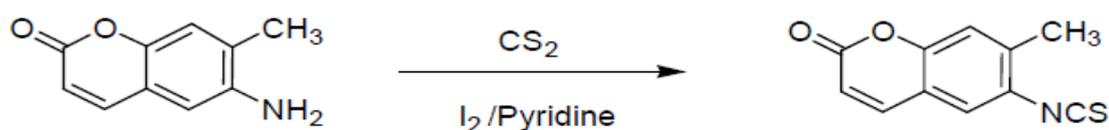


Figure I.30: Synthèse de l'isothiocyanate coumarinyl.

2) Une arylation directe de 4- hydroxycoumarines avec une induction photonique des aryles halides a été rapportée par Baumgartner et avec des rendements supérieurs à 60 % (Figure I.31) ^[60].

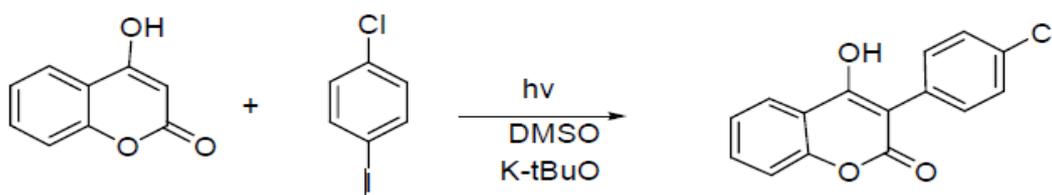


Figure I.31 : Arylation directe de 4- hydroxycoumarines.

3) La synthèse des dérivés de 2- benzazepine a été rapportée par Prasad et al ^[61] à partir de 4-chloro-3-formyl coumarine et amine benzyle sans catalyseurs et en milieu aqueux (Figure I.32).

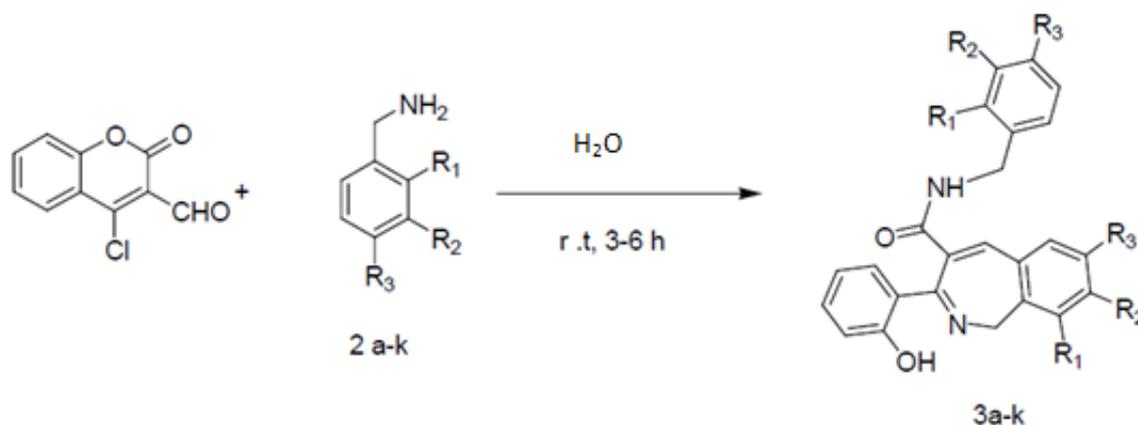


Figure I.32 : synthèse des dérivés de 2- benzazepine.

Les coumarines ont plusieurs structures variées, vue les différents substituants sur la structure de base, ce qui influe considérablement sur leur activité biologique. Cette activité biologique très intéressante des coumarines leur rend une cible attractive dans la synthèse organique.

I.3.4. INTERET PHARMACOLOGIQUE DES COUMARINES

Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrane, telles que l'activité antifongique ^[62], anti-tumorale, anti-agrégation plaquettaire, antivirale, anti inflammatoire, anticoagulantes, diurétiques et analgésique ^[63]. Les recherches ont montré qu'elles peuvent être des agents anti HIV, anti tumoraux ^[64], antimicrobiens ^[65], anti oxydants ^[66] et vasodilatateurs ^[67].

Ces composés peuvent aussi manifester des effets estrogéniques ^[68], antinéoplasiques ^[69] et également inhibent l'agrégation plaquettaire ^[70] ainsi que l'activité d'acétylcholinestérase ^[71,72]. Les chercheurs Kaneko ^[73,74] et Zhang ^[75] ont élucidé en particulier l'influence de la structure des coumarines sur leur activité anti radicalaire.

Au niveau de l'institut de Fels pour la recherche sur le cancer, des composés coumariniques (Figure I.33) dérivés de la 3-(N-aryl) carboxamide coumarine ont été synthétisés et leurs activités cytotoxiques des cellules tumorales ont été évaluées. Ces composés empêchent d'une manière sélective la croissance des cellules cancéreuses ^[76].

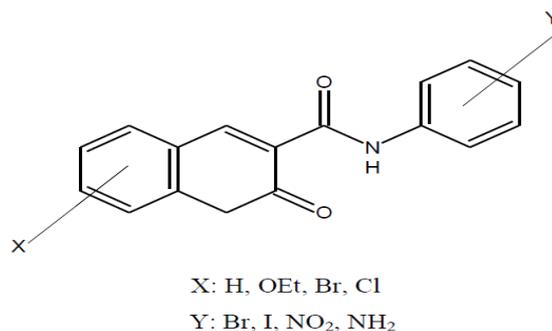


Figure I.33 : Les dérivés de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine.

Le tableau ci-dessous (Tableau I.1) rassemble quelques dérivés de coumarine et leur intérêt thérapeutique :

Tableau I.1 : Quelque exemple de dérivés coumarine et leur application thérapeutique.

Composés	Effets thérapeutiques	Références
	Activité antispasmodique	[77]
	Activité anti-inflammatoire et analgésique	[78]
	Activité anticoagulante	[79 ,80]
	Activité Antibiotique	[81,82]

CHAPITRE II

Partie expérimentale



De ce fait, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la molécule la plus simple c'est-à-dire la moins substituée THCz (Figure II.2), possédant un cycle C saturé à 6 chaînons.

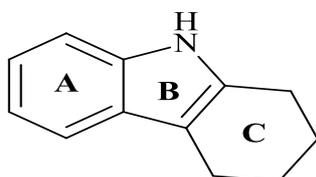
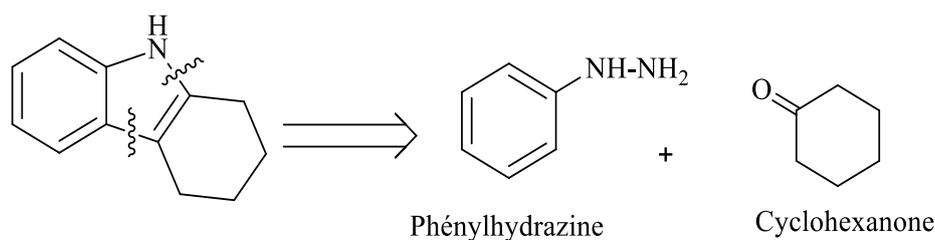


Figure II.2: Structure de THCz

II.1.1. Stratégie de rétrosynthèse

Sur le schéma suivant nous représentons une voie de synthèses, que nous jugeons la plus simple et envisageable pour l'obtention de THCz.



II.1.2. Voie de synthèse de THCz

Cette voie de synthèse choisie, consiste en l'obtention du THCz ($C_{12}H_{13}N$), dérivé de l'indole, par la méthode de Fischer à partir de cétone (Cyclohexanone) et la phénylhydrazine en présence de l'acide acétique comme catalyseur (Figure II.3).

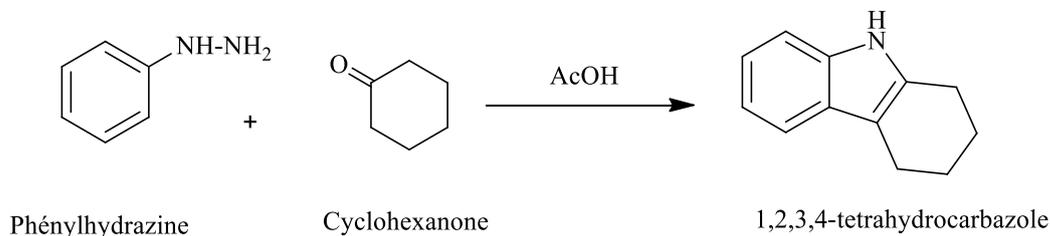


Figure II. 3 : Schéma réactionnel de synthèse du THCz.

II.1.3. Mode opératoire

Nous avons donc préparé le THCz, dérivé indolique. En premier temps, on a introduit, dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant, 2,5 ml de cyclohexanone en solution dans 10 ml acide acétique. Après chauffage (début de reflux) et agitation vigoureuse, l'ajout du 2,4 ml de phénylhydrazine est opéré en goutte à goutte, pendant 5 min. En suit, Le mélange réactionnel est porté à reflux toute une heure du temps pour obtenir le composé souhaité (Figure II.4).



Figure II. 4 : Etape de chauffage à reflux .

Après achèvement du temps, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis dans un bain de glace (5°C environ). Le résidu solide obtenu après filtration sous vide, est bien lavé avec 30 ml d'eau distillée glacée et 20 ml éthanol, ensuite essoré et séché (figure II.5 et II. 6).

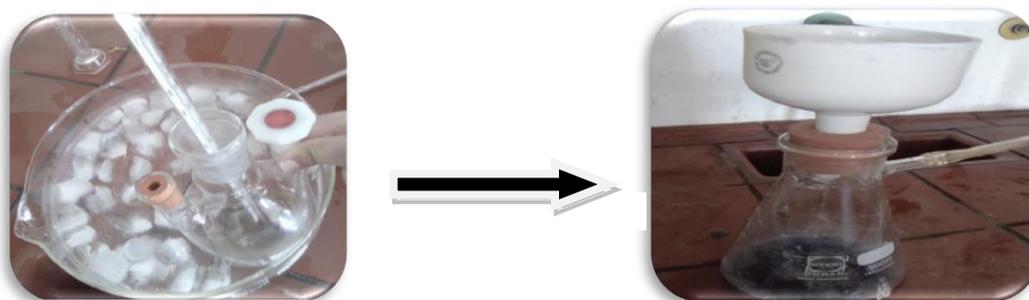


Figure II. 5 : Etape de filtration.



Figure II. 6 : Solide brut sec.

Une procédure de recristallisation réalisée dans le mélange (20 ml eau + 20 ml éthanol), en présence d'adsorbant (0,1 g noir de carbone), fournit le THCz à l'état pur. Cette pureté est confirmée par CCM (Figure II. 8).



Figure II. 7 : Différentes étapes de recristallisation.

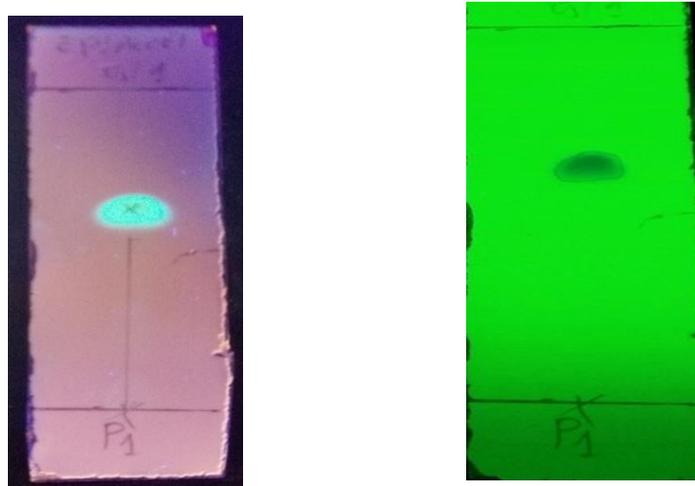


Figure II. 8 : Analyse par CCM de gel de silice du produit pur obtenu.

Les plaques CCM sont révélés sous lampe UV à la longueur d'onde $\lambda = 254$ nm (droite) et $\lambda = 366$ nm (gauche).

II.2. SYNTHÈSE DE 3-CARBÉTHOXYCOUMARINE

Les coumarines ont de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques. L'activité de ces molécules dépend de la structure et de la nature des substituant [84,85]. Notre objectif est de préparer la 3-carbéthoxycoumarine à partir de l'aldéhyde salicylique et l'acétoacétate d'éthyle via la condensation de Knoevenagel (Figure II. 9). Ce composé contient un noyau coumarinique ainsi le groupement ester en position 3, qui est sujette à subir des transformations chimiques plus utiles. Ce produit que l'ont va synthétiser fait intervenir comme intermédiaire réactionnel de la coumarine simple. Cette molécule est un principe actif présent en particulier dans les lotions de soin pour le visage.

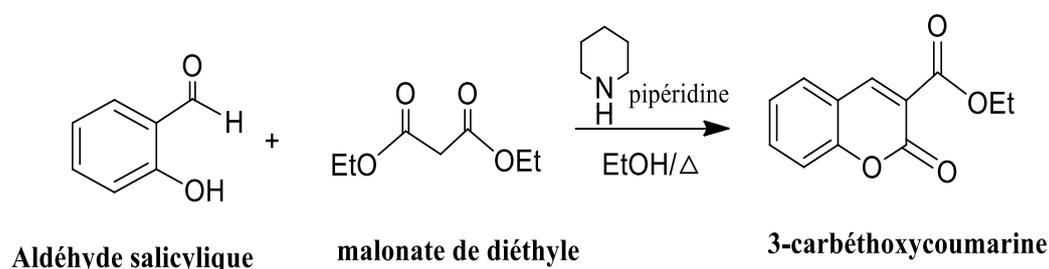


Figure II. 9 : Schéma réactionnel de synthèse de la 3-carbéthoxycoumarine.

II.2.1. Mode opératoire

Pour synthétiser notre produit nous avons adopté un Protocole efficace et assez simple. De ce fait, dans un ballon tricol de 100 ml, on a introduit 8g d'aldéhyde salicylique 11,2g de propanedioate d'éthyle et 30 ml d'éthanol absolu. Très utile pour homogénéiser le milieu et accélérer la dissolution des réactifs dans le solvant, effectuer une agitation magnétique. Donc, en maintenant l'agitation magnétique, 4 ml d'une solution éthanolique de pipéridine (fraction volumique de pipéridine voisine de 0,15), a été ajoutée au milieu réactionnel à l'aide d'une pipete de pasteur. Le mélange est laissé sous agitation à reflux pendant 20 min (Figure II. 10).



Figure II. 10 : Montage à reflux utilisé pour la synthèse de la 3- carbéthoxycoumarine.

Après écoulement du temps, on a ajouté immédiatement environ 40 ml d'eau chaude (température voisine de 60°C) par le haut du réfrigérant. Une étape de refroidissement est nécessaire, le mélange est mis à la température ambiante ensuite dans un bain d'eau glacée. En fin, il y a formation d'un solide, qui est récupéré par filtration puis recristalliser dans le mélange eau/éthanol. Les cristaux blancs obtenus ont montrés, sur une plaque CCM, une seule tache visible sous la lumière UV (Figure II.11).



Figure II. 11 : Analyse par CCM de gel de silice des cristaux obtenus.

II.3. MATERIELS ET APPAREILLAGE

II.3.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les analyses par chromatographie sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de silice normale, Kieselgel 60 F254 Merck, 250 μm (10 ou 20 x 20 cm). Après développement dans des cuves en verre, les plaques sont observées sous lampe UV à 254 et 366 n.

II.3.2. Mesure de point de fusion

Après séchage des produits purs obtenus, on a mesuré la température de fusion à l'aide d'un appareil de BANC KOFLER

II.3.3. Spectroscopie infrarouge

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (IR) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique. La mise en œuvre de l'interaction d'un rayonnement infrarouge avec un échantillon, puis la détection et l'analyse spectrale (par transmission ou par réflexion) de ce rayonnement après qu'il ait interagi avec la matière est l'objet de la spectroscopie infrarouge. Cette spectroscopie, très sélective, est couramment utilisée pour l'identification de composés [86,87].

En effet, une spectroscopie infrarouge de type Shimadzu FTIR-8400S PC est utilisé pour l'obtention des spectres IR (Figure II. 14). Nos produits sont intégrés dans des pastilles en KBr (Figure II. 15).



Figure II.14 : Appareil spectroscopie infrarouge.



Figure II. 15 : Préparation des pastilles en KBr par la presse.

II.3.4. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire ou RMN est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules chimiques. Elle sert principalement à la détermination structurale des composés organiques. Les spectres RMN ont été mesurés à 400 MHz (^1H) et 125 MHz (^{13}C) sur un appareil de type Brüker ASCENDTM 400 (Figure II. 16) du Centre de Recherche CRAPC EXPERTISE SPA (zone industrielle Bou-Ismaïl, Tipaza). Les échantillons ont été dissous dans le MeOH deutéré (CD_3OD). Les déplacements chimiques δ ont été exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.



Figure II. 16 : Spectromètre RMN 400 MHz.

CHAPITRE III



III.1. PREPARATION DU DERIVE DE L'INDOLE (Composé A)

La réaction de condensation de la phénylhydrazine vis-à-vis du cyclohexanone (Figure III.1), en proportion équimolaire, à reflux conventionnel en présence d'un catalyseur acide pendant une heure, conduit à la formation du composé A.

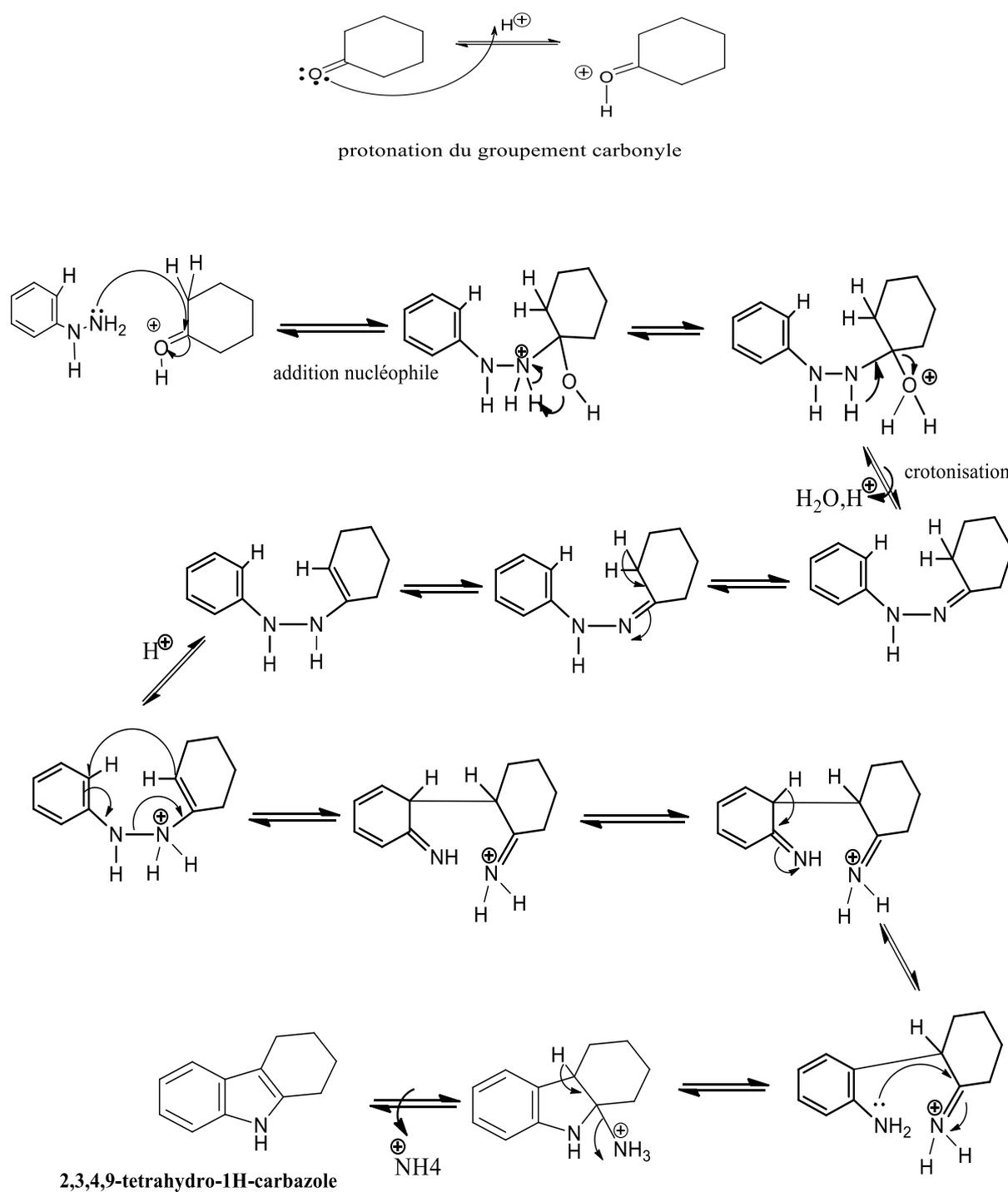


Figure III.1 : Mécanisme réactionnel de la préparation du composé A.

III.1.1. PROPRIETES PHYSIQUES DU COMPOSE A

Toutes les caractéristiques physiques du composé A obtenus à l'état pur sont regroupés dans le tableau III.1 ci-dessous :

Tableau III.1 : Propriétés physiques du composé A.

Formule brute	Aspect	Système de recristallisation	Pf (°C)	Rendement %	R _F (EP/AcOEt : 9/1)
C ₁₂ H ₁₄ N	Cristaux marron	Eau/EtOH	118	73,17	0,625

III.1.2. IDENTIFICATION STRUCTURAL DU COMPOSE A

III.1.2.1. Analyse spectroscopique IR

La comparaison du spectre IR de notre produit (Figure III.3) et celui donné par la littérature pour le même composé THCz (Figure III.2), révèle une totale similitude.

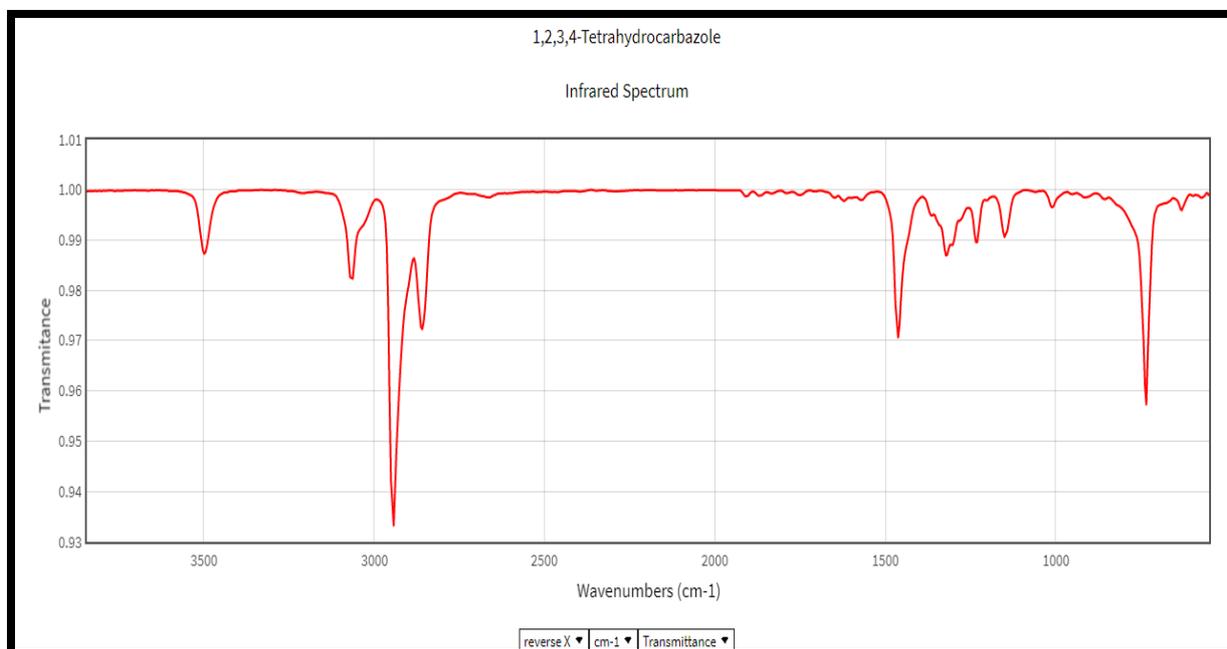


Figure III.2 : Spectre IR du composé THCz (littérature).

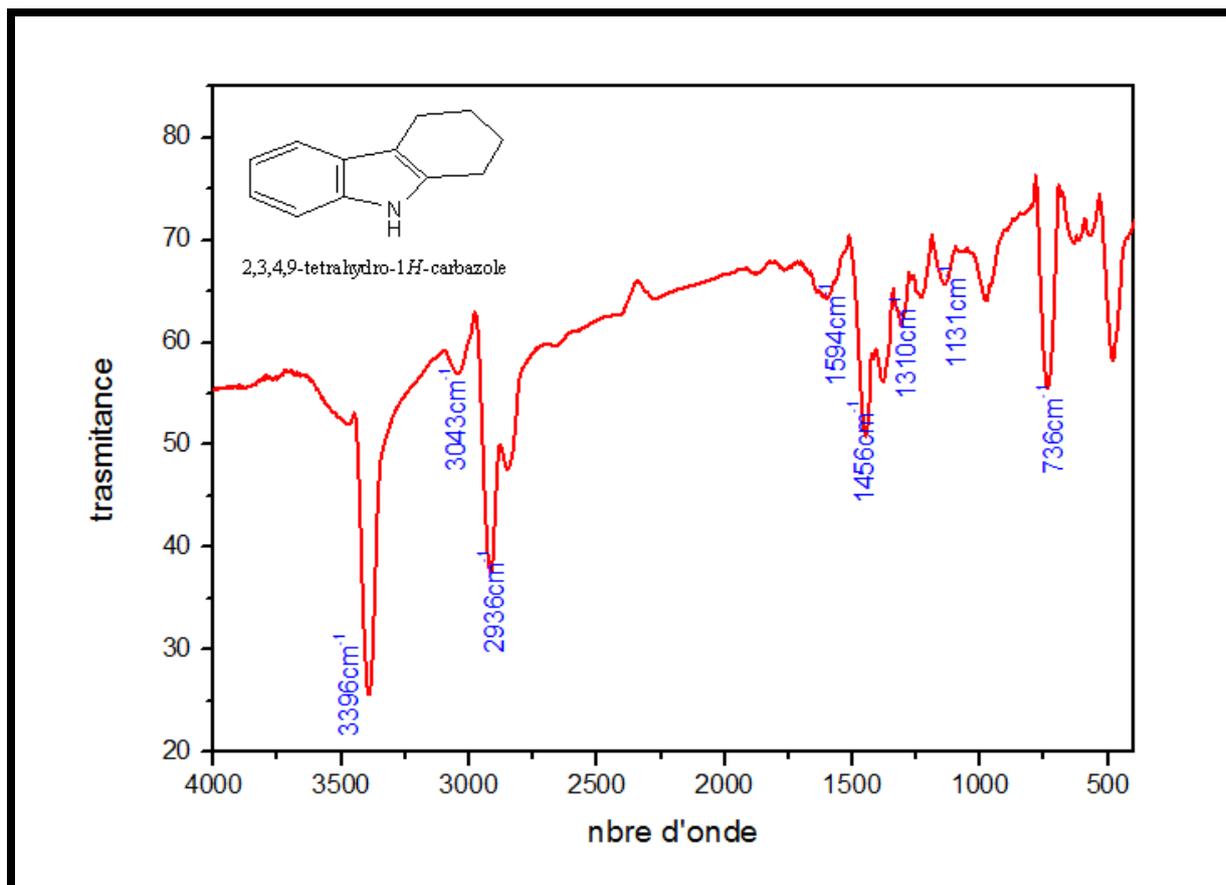


Figure III.3 : Spectre IR du composé A.

En effet, on peut observer :

- ❖ à 3396cm^{-1} une forte bande d'absorption d'élongation correspondant à la liaison amine secondaire N-H, confirmé par une autre faible bande d'absorption d'élongation à 1310cm^{-1} (C-N aromatique).
- ❖ à 3043cm^{-1} une faible bande d'absorption d'élongation correspondant à la liaison C-H aromatique. La bande moyenne d'absorption de déformation à 736cm^{-1} également révèle la présence de la liaison C-H aromatique.
- ❖ La liaison C-H aliphatique est affirmée par l'observation d'une moyenne bande d'absorption d'élongation à 2936cm^{-1} .

III.1.2.2. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H et ^{13}C)

Le spectre RMN ^1H enregistré dans CD_3OD du produit A obtenu (Figure III.4) présente des signaux dans la zone 6,50-7,50 ppm, typiques aux protons aromatiques. Sur le même spectre s'étalent des signaux entre 1,50 et 3,00 ppm correspondant aux protons aliphatiques.

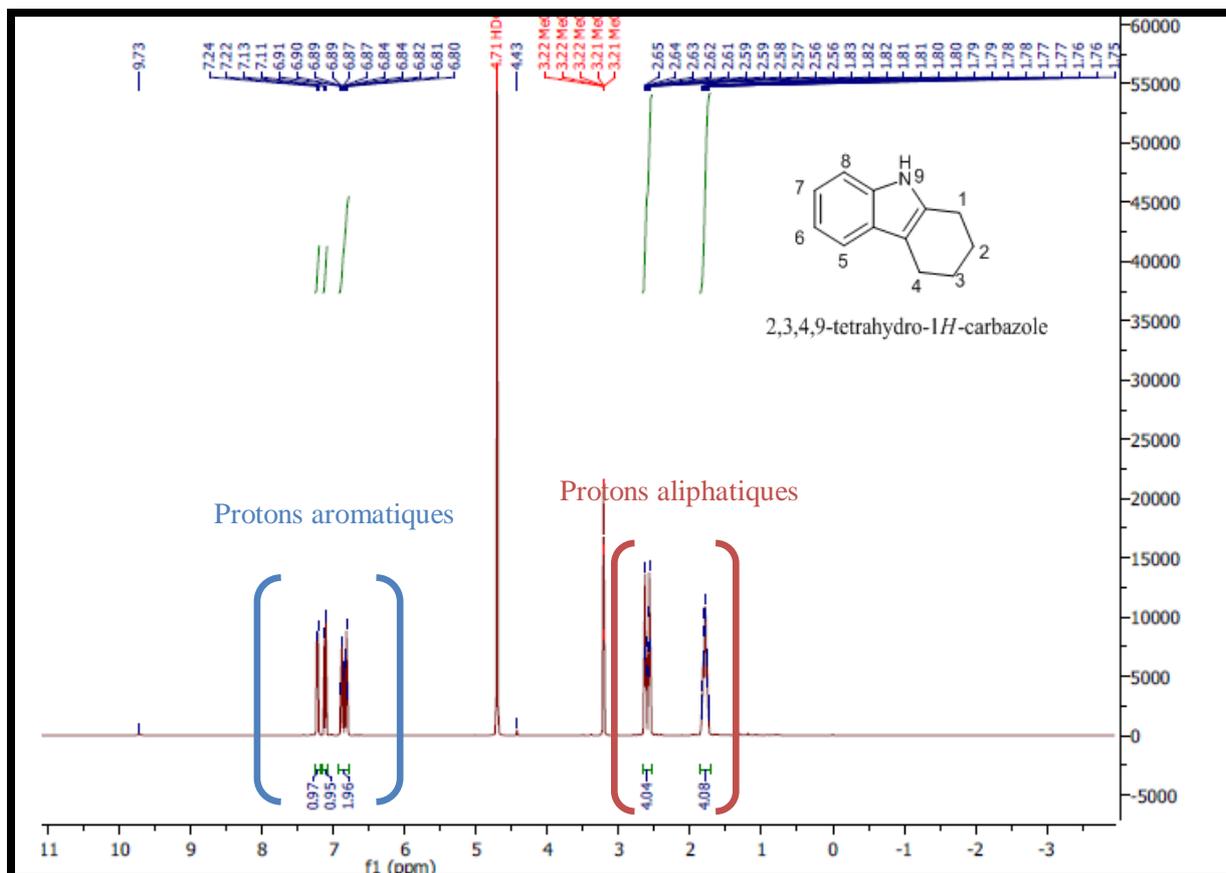


Figure III.4 : Spectre RMN ^1H du composé A.

L'analyse du spectre RMN ^1H étalé (Figure III.5) du composé A, montre les signaux caractéristiques suivants :

- ❖ Deux signaux chacun sous forme de doublet d'intégration 1H, résonant à δ_{H} 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H) et 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H) sont attribuables aux protons aromatiques H-5 et H-8 respectivement.
- ❖ Deux signaux chacun sous forme de triplet d'intégration 1H, résonant à δ_{H} 6,82 (t, $J = 8$ Hz, 1H) et 6,89 (t, $J = 8$ Hz, 1H) sont attribuables aux protons aromatiques H-7 et H-6 respectivement.

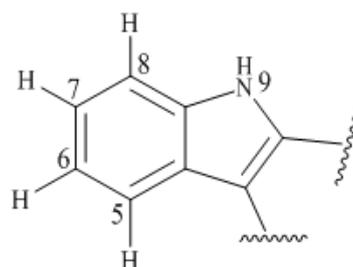
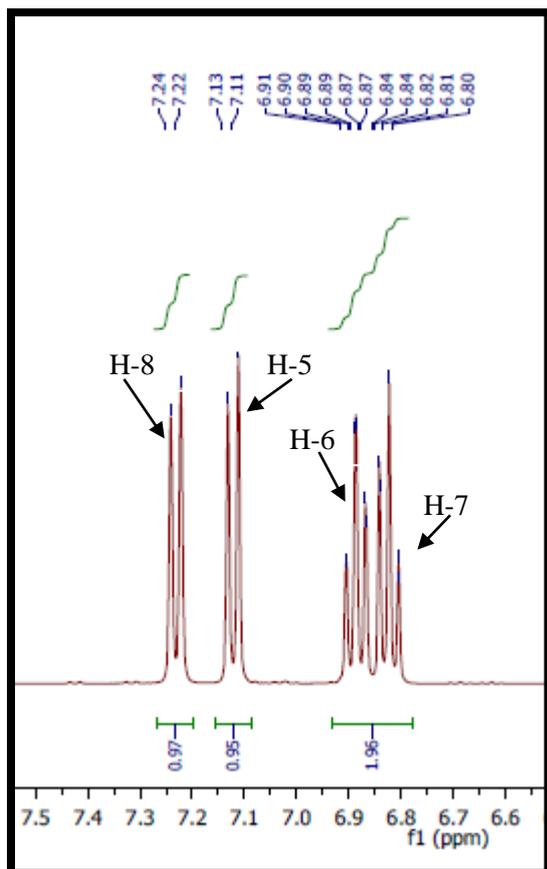


Figure III.5 : Spectre RMN ^1H étalé de la région aromatique du composé A.

Le déblindage des signaux de H-8 et H-6 relativement à ceux de H-5 et de H-7 peut s'expliquer par la délocalisation du système aromatique des protons H-5, H-6, H-7 et H-8 (Figure III.6).

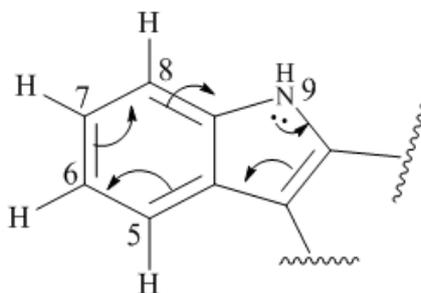


Figure III.6 : Délocalisation du système aromatique du noyau indole.

En ce qui concerne les protons aliphatiques, le spectre étalé (Figure III.7) de la région 1,50 et 3,00 ppm, illustre deux signaux chacun sous forme de triplet d'intégration 2 H à δ_H 2,58 (t, $J = 4$ Hz, 2H) et 2,64 (t, $J = 4$ Hz, 2H) correspondant aux protons H-4 et H-1 respectivement. En outre, le signal sous forme de multiplet d'intégration 4H apparaît à 1,97 ppm est attribuable aux protons H-2 et H-3.

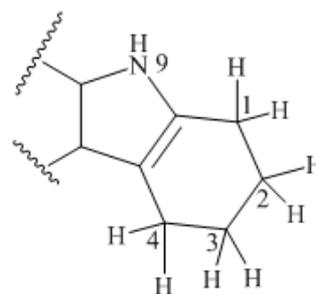
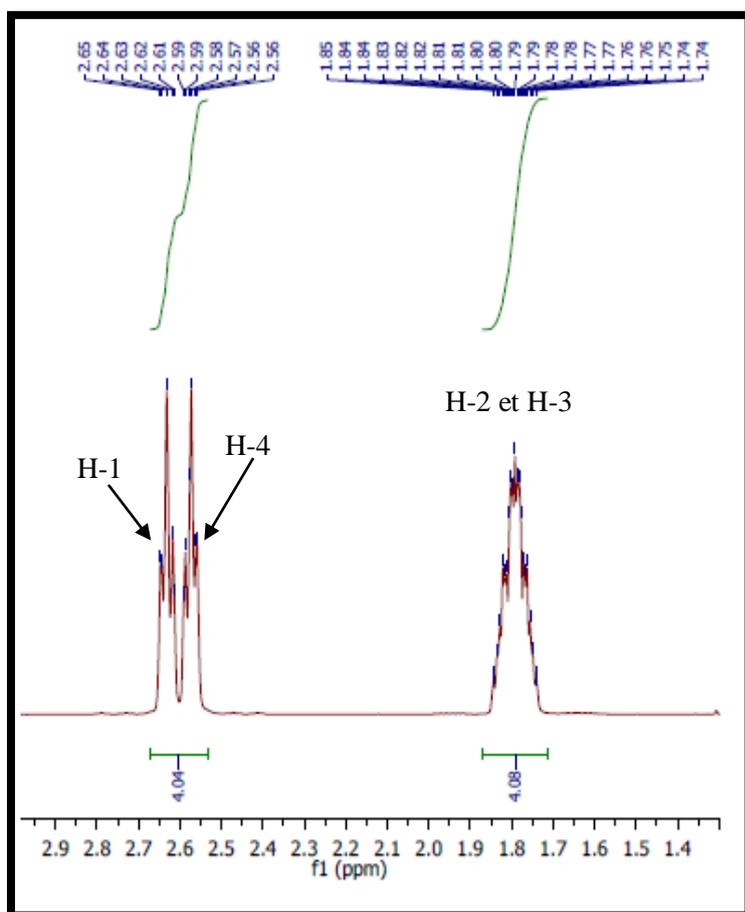


Figure III.7 : Spectre RMN ^1H étalé de la région aliphatique du composé A.

L'analyse du spectre RMN ^{13}C (**Figure III.8**) de ce composé montre la présence de 12 signaux correspondant aux 12 atomes de carbone. Ceci confirme la présence du squelette DHCz. En effet, ce spectre indique la présence des signaux caractéristiques du noyau indole (8C) ainsi que ceux aliphatique du cycle hydrogéné (4C).

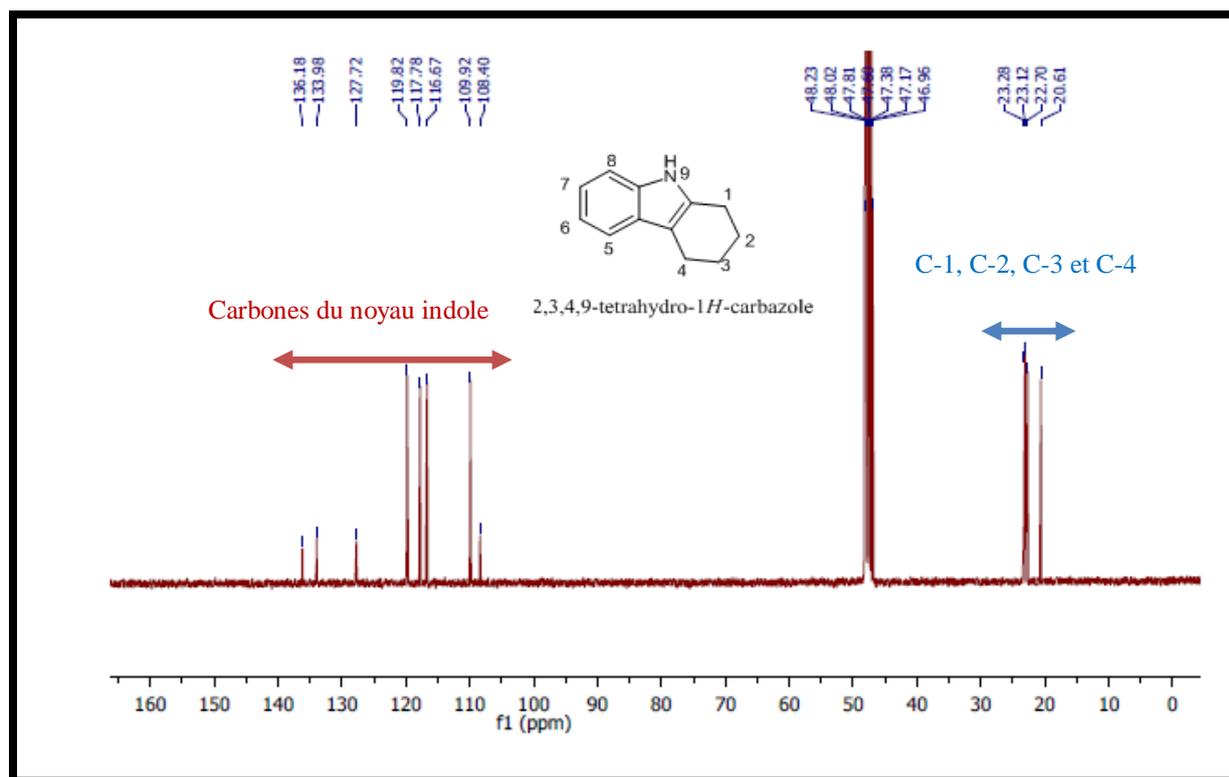


Figure III.8 : Spectre RMN ^{13}C du composé A.

Toutes ces données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C du composé A obtenu sont en accord avec la structure du THCz proposée.

Toutes les valeurs des déplacements chimiques de protons sont rassemblées dans le tableau III.2 :

Tableau III.2 : Déplacement chimique RMN ^1H enregistrés dans CD_3OD du composé A.

N°	δ en ppm	Multiplicité	J en Hz
H-1	2,64	<i>t</i>	4
H-2	1,97	<i>m</i>	-
H-3	1,97	<i>m</i>	-
H-4	2,58	<i>t</i>	4
H-5	7,23	<i>d</i>	8
H-6	6,89	<i>t</i>	8
H-7	6,82	<i>t</i>	8
H-8	7,12	<i>d</i>	8

III.2. PREPARATION DU DERIVE DE COUMARINE (Composé B)

Pour l'obtention du 3-carbéthoxycoumarine (composé B) à partir de l'aldéhyde salicylique, on a choisi la méthode de Knoevengel. Cette dernière consiste à la condensation de l'aldéhyde salicylique et l'acétoacétate d'éthyle en présence de la base pipéridine.

Mécanisme proposé

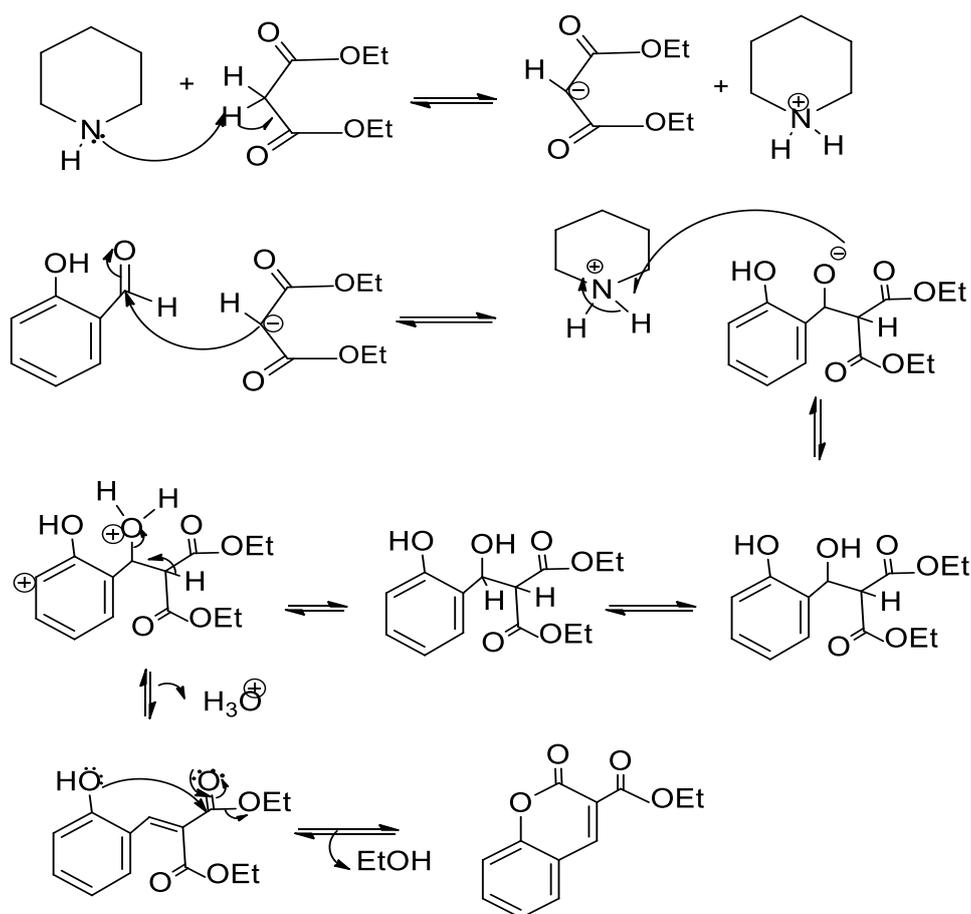


Figure III.9 : Mécanisme réactionnel de la condensation.

III.2.1. PROPRIETES PHYSIQUES DU COMPOSE B

Toutes les caractéristiques physiques du composé A obtenus à l'état pur sont regroupés dans le tableau III.3 ci-après :

Tableau III.3 : Propriétés physiques du composé B.

Formule brute	Aspect	Système de recristallisation	Pf (°C)	Rendement %	R _F (CHCl ₃)
C ₁₂ H ₁₀ O ₄	Cristaux blancs	Eau/EtOH	92	26	0,54

III.2.2. IDENTIFICATION STRUCTURAL DU COMPOSE B

III.2.2.1. Analyse spectroscopique IR

Le spectre IR (Figure III.10) du composé B montre une faible bande d'absorption à 3416 cm⁻¹, indiquant la présence des CH aromatiques. Par ailleurs, il a également démontré une large bande à 1775 cm⁻¹ (carbonyle lactone et ester), une faible bande à 2920 cm⁻¹ (CH aliphatiques) et une moyenne bande à 1563 cm⁻¹ (double liaison C=C). L'ensemble de ces bandes laisse suggérer que le composé B constitue d'un squelette coumarinique.

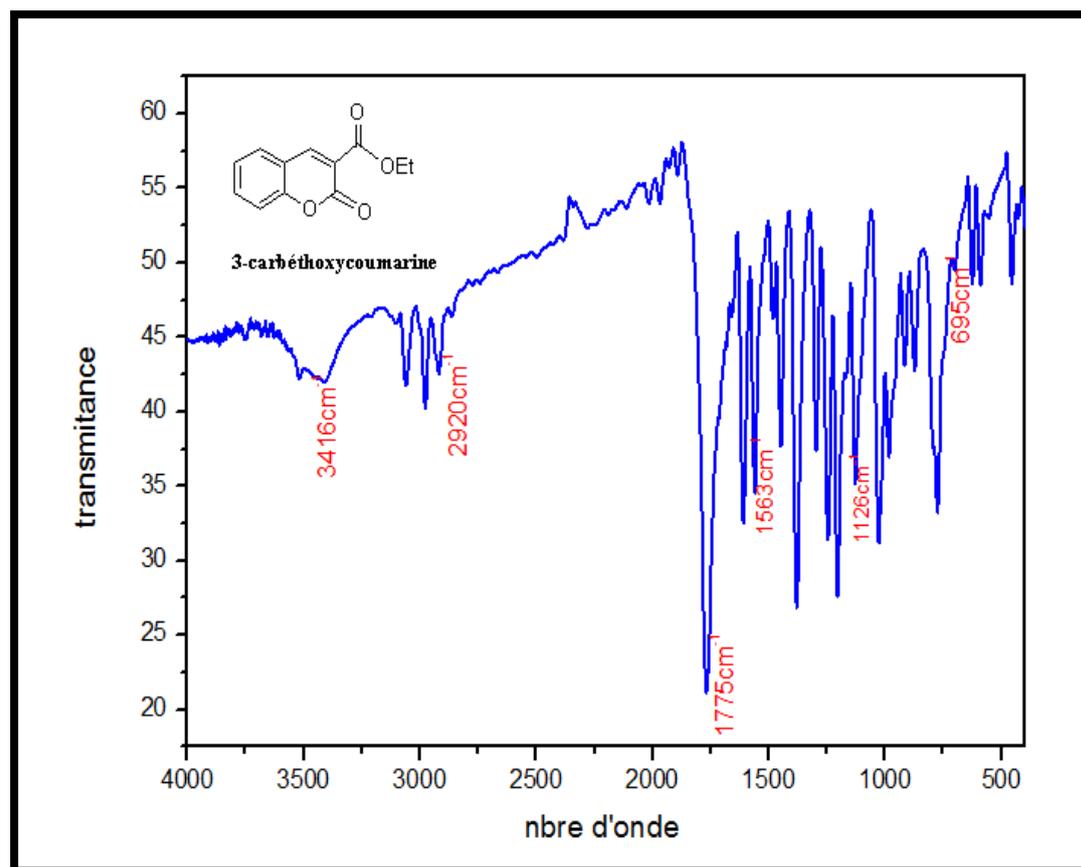


Figure III.10 : Spectre IR du composé B.

III.2.2.2. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H et ^{13}C)

La comparaison du spectre RMN ^1H (Figure III.11) enregistré dans CD_3OD de notre produit B, et celui du même composé (Figure III. 12) donné par la littérature [88], a permis d'attester sans ambiguïté quant à la structure du composé B qui n'est autre que la 3-carbéthoxycoumarine.

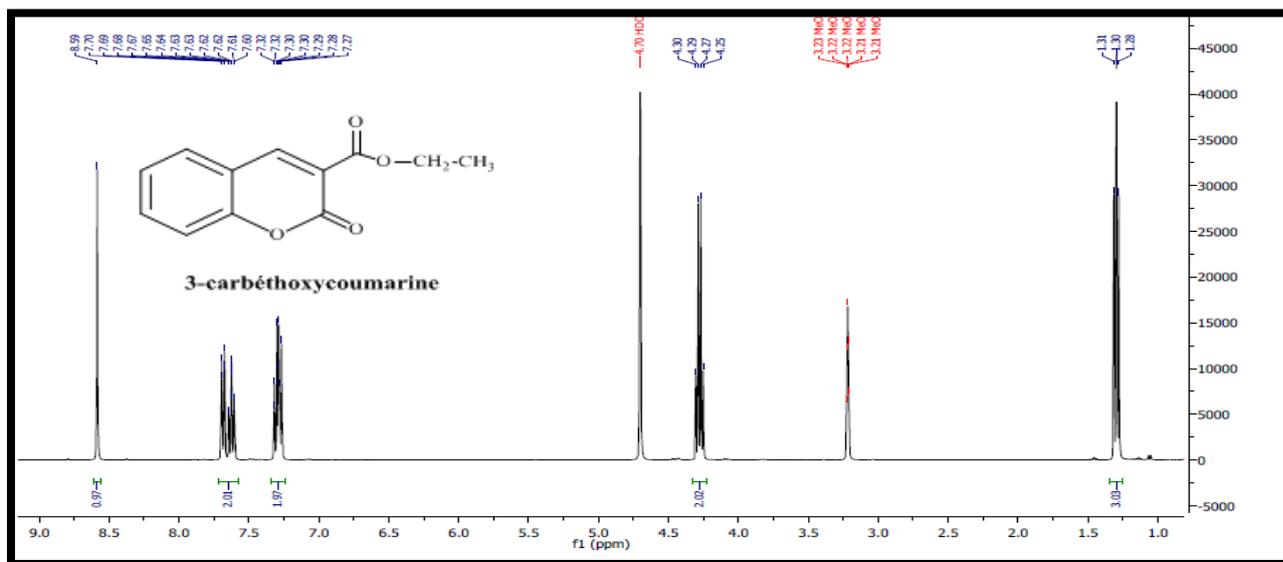


Figure III.11 : Spectre RMN ^1H enregistré dans CD_3OD du composé B.

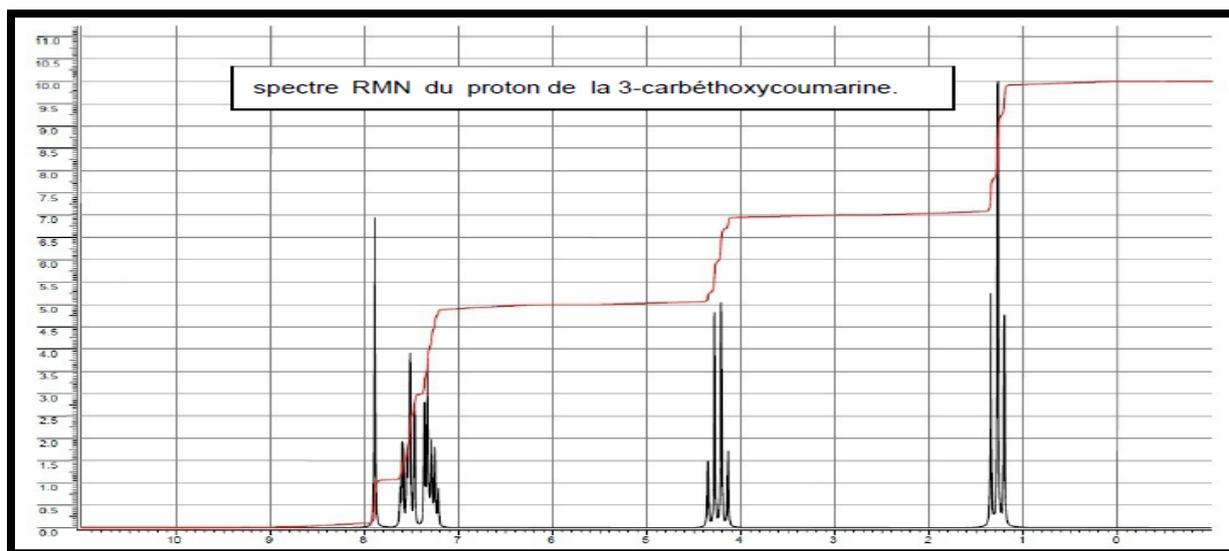


Figure III.12 : Spectre RMN ^1H de la 3-carbéthoxycoumarine donné par la littérature.

En conséquence, le spectre RMN¹H de la région aromatique (7,00-8,70 ppm) (Figure III.13) du composé B exhibe un doublet à δ_H 7,68 ($J = 4$ Hz), triplet à 7,62 ($J = 4$ Hz) correspondant au H-5 et H-7 respectivement. Le signal sous forme de multiplet résonant à 7,29 ppm est attribuable aux protons aromatiques H-8 et H-6. Sur le même spectre apparaît un signal singulet large à 8,59 ppm, ne peut être que le proton oléfinique H-4.

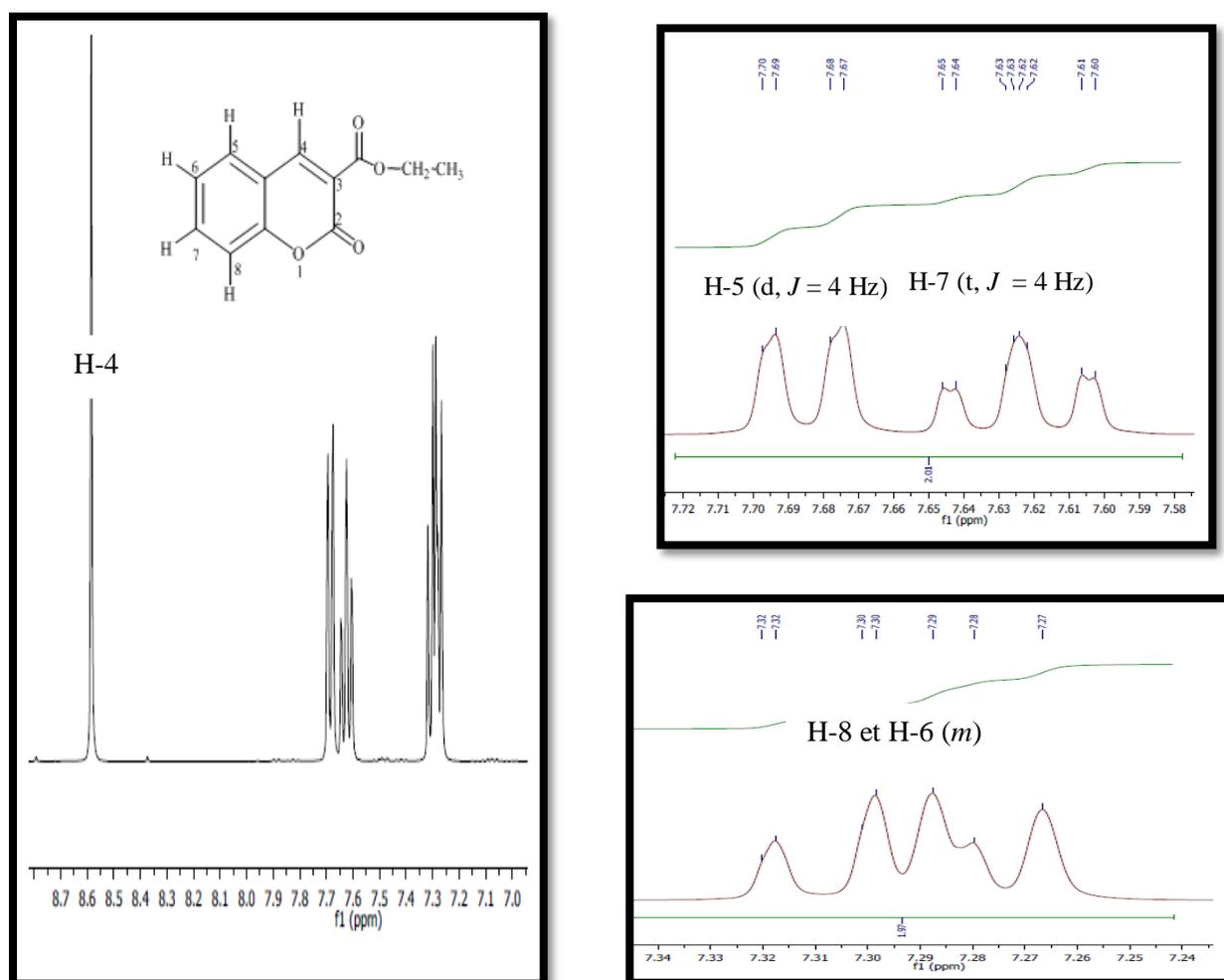


Figure III.13 : Spectre RMN¹H étalé de la région aromatique du composé B.

Autre part, le spectre RMN¹H de la région (1,00-4,50 ppm) du même composé (Figure III.14) indique clairement la présence du groupement éthoxy (CH₃CH₂O-). Ceci, à travers les signaux résonant à δ_H 4,27 (q, $J = 8$ Hz, 2H) et 1,30 (t, $J = 8$ Hz, 3H) accordés aux groupements O-CH₂- et -CH₃ respectivement.

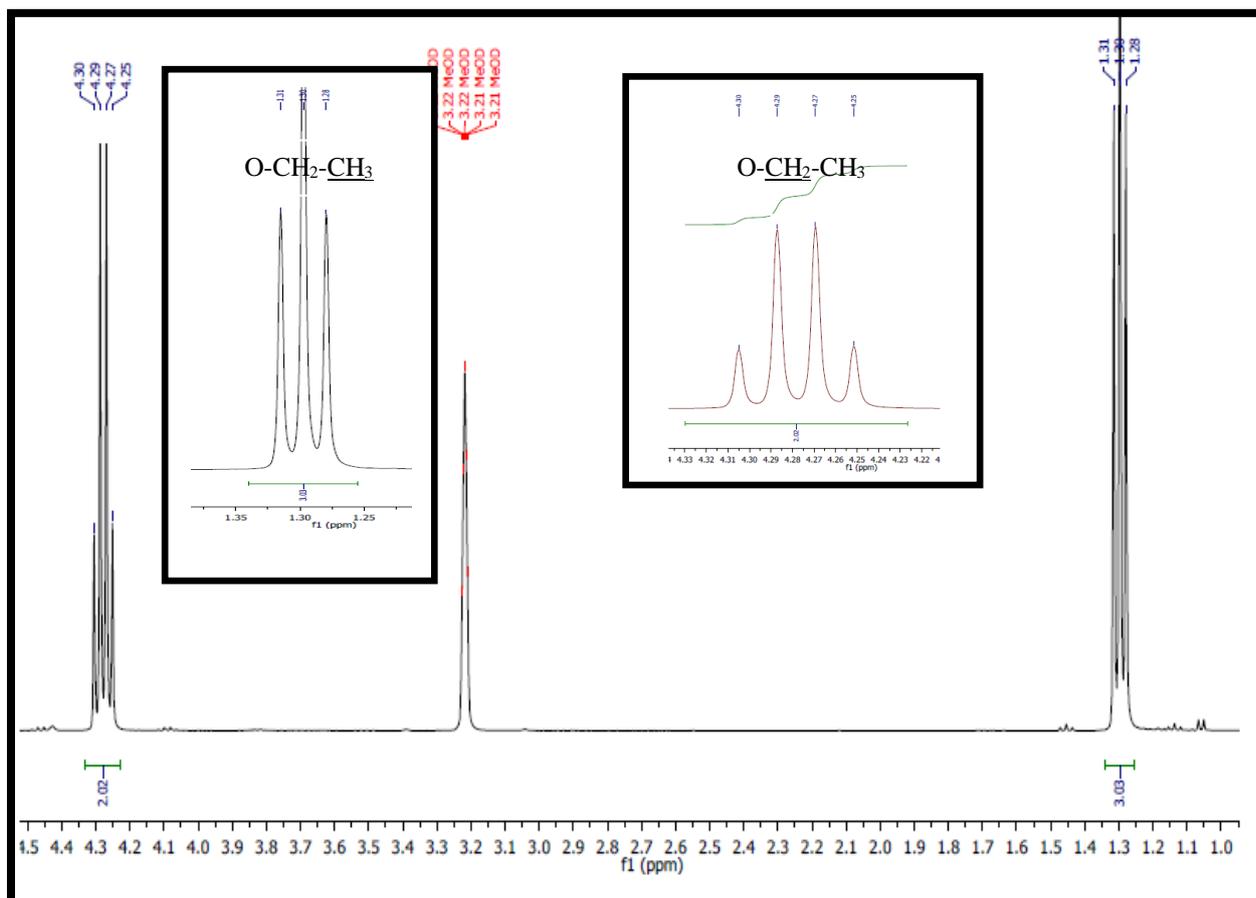


Figure III.14 : Spectre RMN¹H étalé de la région entre 1,00-4,50 ppm du composé B.

Le spectre RMN ¹³C (Figure III.15) montre la présence d'un nombre important de signaux. Les signaux résonant entre 116 et 154 ppm sont caractéristiques de carbones aromatiques du squelette coumarinique. On identifie aussi un carbone du groupement -CH₃ détecté à 13 ppm, -CH₂- à 61 ppm, deux carbonyles à δ_C 162,9 et 157,2 correspondant respectivement au signal du carbonyle lactone du squelette coumarine et à celui d'un carbonyle d'ester.

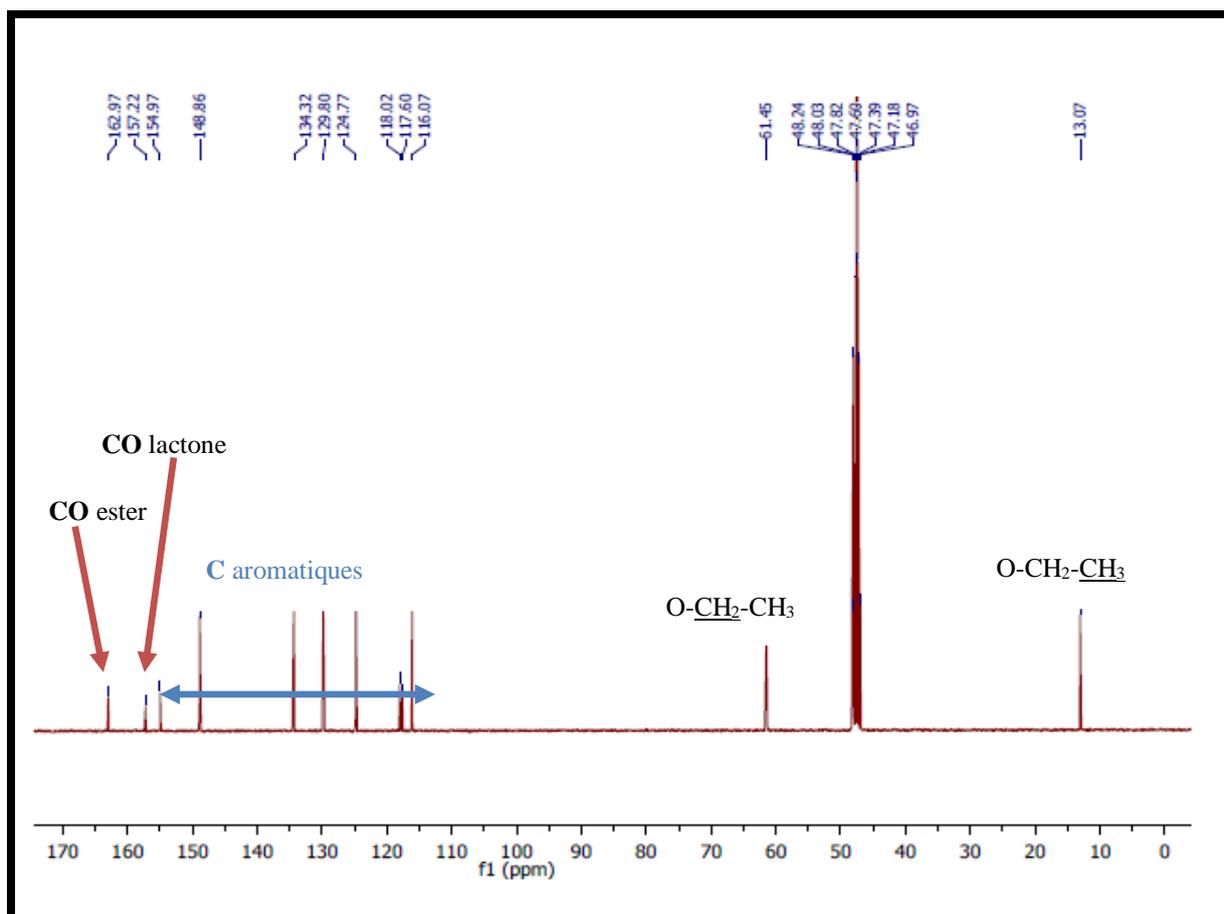
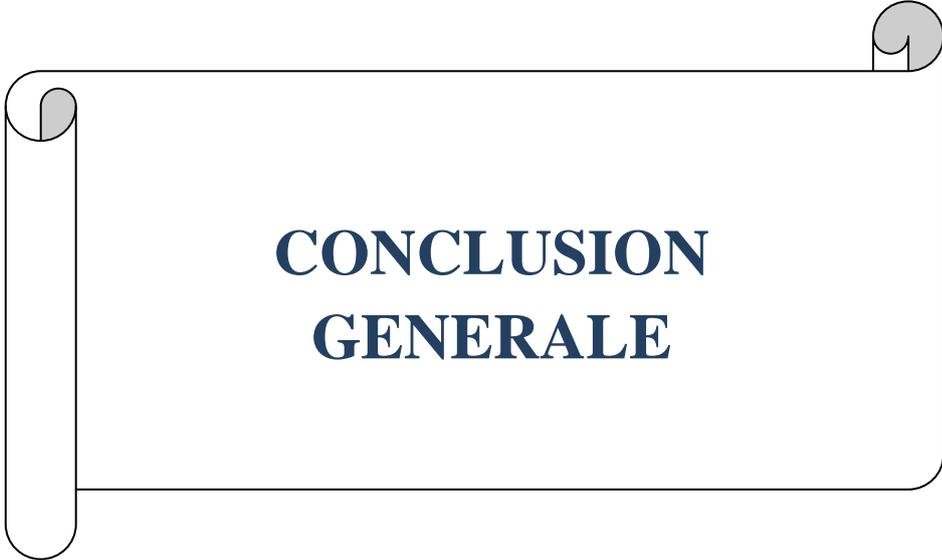


Figure III.15 : Spectre RMN ^{13}C du composé B.

En concluant, toutes les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C (Tableau III.4) sont en accord avec la structure proposée du composé B.

Tableau III.4 : Déplacement chimique RMN ^1H enregistrés dans CD_3OD du composé B.

N°	δ en ppm	Multiplicité	J en HZ
H-4	8,59	<i>sl</i>	-
H-5	7,68	<i>d</i>	4
H-6	7,29	<i>t</i>	-
H-7	7,62	<i>t</i>	4
H-8	7,29	<i>d</i>	-
-CH ₂ -	4,27	<i>q</i>	8
-CH ₃	1,30	<i>t</i>	8



**CONCLUSION
GENERALE**

Conclusion générale

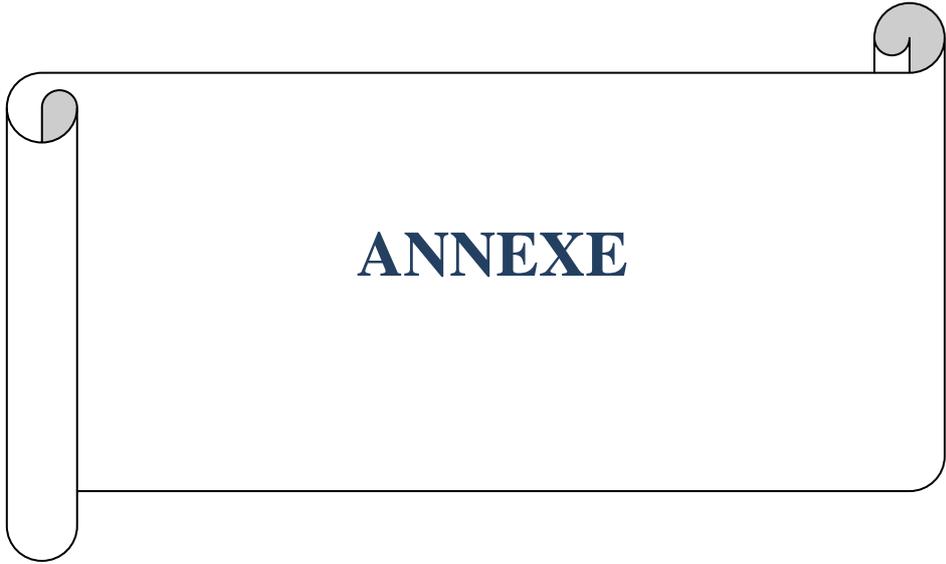
Le présent travail concerne la synthèse de deux composés hétérocycliques aromatiques à intérêt biologique selon une stratégie simple et efficace.

La première synthèse consiste en l'obtention du THCz, dérivé de l'indole, par la méthode de Fischer à partir du cyclohexanone et la phénylhydrazine en présence de l'acide acétique comme catalyseur. Alors que la deuxième, concerne la préparation, d'un précurseur d'anticoagulant, la 3-carbéthoxycoumarine à partir de l'aldéhyde salicylique et l'acétoacétate d'éthyle via la condensation de Knoevenagel.

Les synthèses utilisées au cours de ce travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières dont les rendements sont globalement bons.

L'identification des produits obtenus a été effectuée grâce à l'analyse combinée des spectres IR, RMN (^1H et ^{13}C) ainsi que la comparaison avec les données de la littérature.

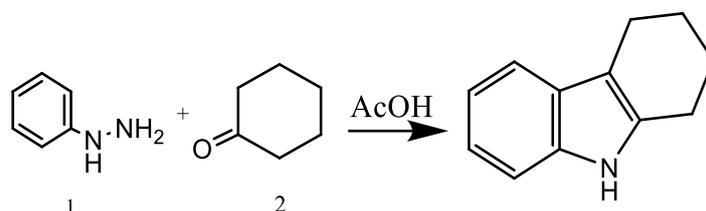
Finalement, on conclue que la synthèse des composés hétérocycliques aromatiques est un sujet très riche et possédant un domaine de recherche très vaste.



ANNEXE

ANNEXE

Rendement de la synthèse du produit A



$$n = m/M$$

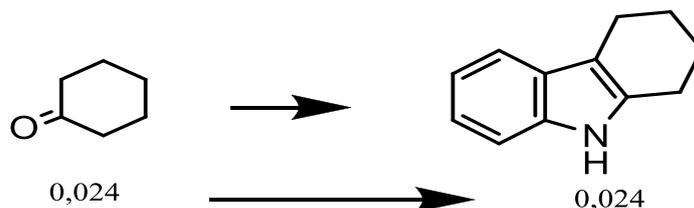
$$\rho = m/v \quad \Longrightarrow \quad m = \rho \cdot v$$

$$n = \rho \times v/M$$

$$n_1 = (1,08 \times 2,4) / 108 \quad \Longrightarrow \quad n_1 = 0,024 \text{ mole.}$$

$$n_2 = (0,95 \times 2,5) / 98 \quad \Longrightarrow \quad n_2 = 0,024 \text{ mole.}$$

Donc nombre de mole equivalent $n_1 = n_2$ alors :



$$R\% = m_{\text{exp}} / m_{\text{théo}} \times 100$$

➤ Masse théorique :

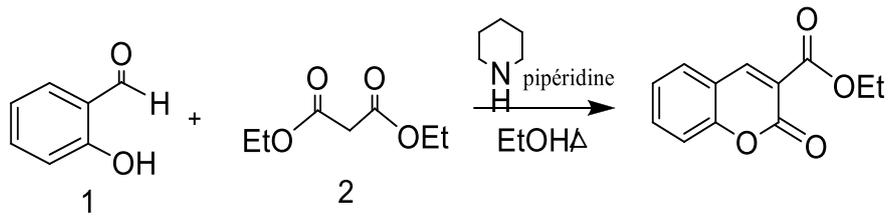
$$m_{\text{théo}} = 0,024 \times 171 \quad \Longrightarrow \quad m_{\text{théo}} = 4,1 \text{ g.}$$

➤ Masse expérimentale : $m_{\text{exp}} = 3 \text{ g.}$

Donc : le rendement de cette synthèse est : 73,17 %

ANNEXE

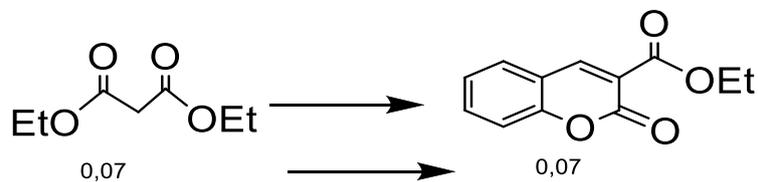
Rendement de la synthèse du produit B



$$n_1 = 8/122 \quad \Longrightarrow \quad n_1 = 0,065 \text{ mole .}$$

$$n_2 = 11,2/ 160 \quad \Longrightarrow \quad n_2 = 0,07 \text{ mole .}$$

Donc : nombre de mole équivalent $n_1 = n_2$ alors :



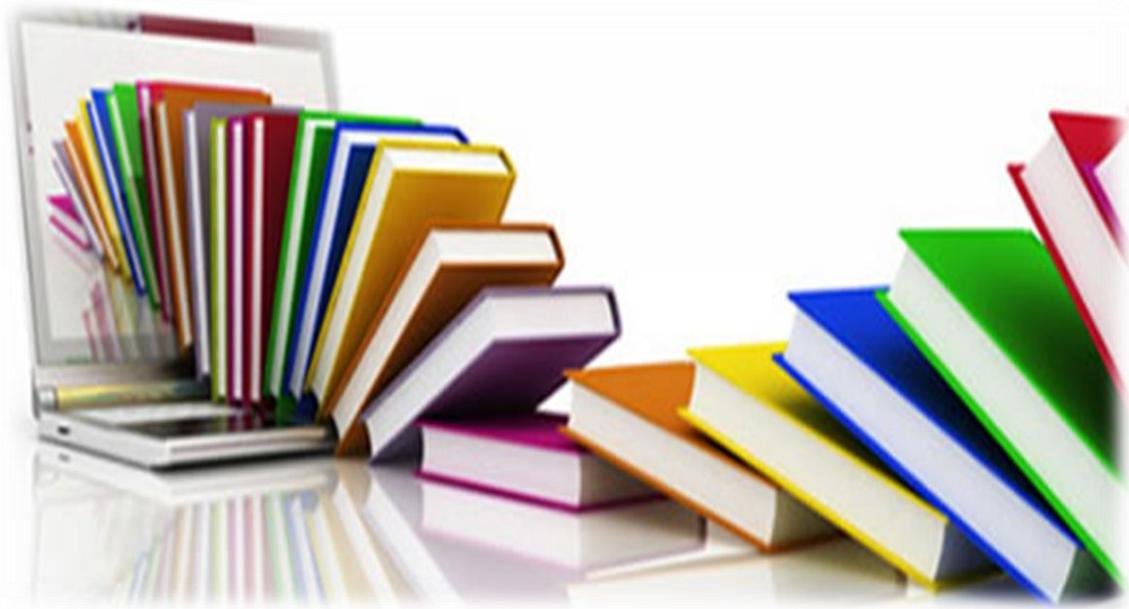
➤ Masse théorique :

$$m_{\text{théo}} = 0,07 \times 218 \quad \Longrightarrow \quad m_{\text{théo}} = 15,26 \text{ g}$$

➤ Masse expérimentale : $m_{\text{exp}} = 4 \text{ g}$

Donc : Rendement de cette synthèse est : 26,21%

BIBLIOGRAPHIE



Références bibliographique

- [1] chimie des hétérocycles aromatiques ; David T- Davies ; Ed. Deboeck université de Nice-Sophia Antipolis, 1992, 1-87 pages.
- [2]http://www.labcosn.com/wp-content/uploads/2015/09/cours-de-COH_master2-20170809-LCBOSN-nvx.pdf.
- [3]http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI09/COM/Olliaro_R_Dpaludisme_JNI09.pdf.
- [4] Hanna, N. B.; Dimitrijevic, S.; Larson, S. B.; Robins, R. K.; Ravankar, G. R. J. *Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1857-1862.
- [5] Clemons, M.; Coleman, R. E.; Verma, S. *Cancer Treat. Rev.* **2004**, 30, 325-332.
- [6] Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p. 1-856.
- [7] M-H. Whangbo; J. Burdett; T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, **1985**.
- [8] *Modern Heterocyclic Chemistry vol. 4*. Edited by Julio Alvarez-Builla, Juan Jose Vaquero, and Jose´ Barluenga. Wiley VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.
- [9] Baeyer, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1866, 245-313.
- [10] Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 12000, 1045-1075
- [11] Humphrey, G. R. ; *J. T. Chem. Rev.* 2006, 106, 2875-2911
- [12] S. Potavathri; K. Pereira; S. Gorelsky; A. Pike; A. Lebris; B. Deboef, *Journal of the American Chemical Society.* 132 (**2010**) 14676.
- [13] Jie Jack Li, *Organic Reaction Name. "A Collection of Detailed Reaction Mechanisms-Third Expanded Edition"*. ISBN-10 3-540-30030-9 Springer Berlin Heidelberg New York.
- [14] F. Maseras; K. Morokuma, *Journal of Computational Chemistry.* 16 (**1995**) 1170.
- [15] Tapio Nevalainen, *Drug synthesis II* 2010.
- [16] J. Stephen Clark, *Heterocyclic Chemistry*.
- [17] T. Eicher; S. Hauptmann; A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [18] A.T. Balaban; D.C. Oniciu; A.R. Katritzky, *Chemical reviews.* 104 (**2004**) 2777.
- [19] F.G. Bordwell; G.E. Drucker; H.E. Fried, *The Journal of Organic Chemistry.* 46 (**1981**) 632.

Références bibliographique

- [20] M. Alcolea; F. Meléndez, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 459 (1999) 239.
- [21] Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem.* 2007, 11, 1-61.
- [22] D. Hür; A. Güven, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 583 (2002) 1.
- [23] S. Humbel; S. Sieber; K. Morokuma, *The Journal of chemical physics*. 105 (1996) 1959.
- [24] R. Santus; M. Bazin; M. Aubailly, *Rev Chem Intermed* 3 (1980) 231.
- [25] (a) Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2239-2241.
- [26] Reissert, A. *Ber.* **1909**, 41, 3921-3931.
- [27] (a) Noland, W.E.; Baude, F. J. *Org. Syn.* **1963**, 43, 40-42.
- [28] Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2031-2033.
- [29] Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4511-4515.
- [30] P. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons, **2002**.
- [31] J. M. Muiler, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, 8, 338.
- [32] R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76, 882-894.
- [33] Fischer, E.; Jourdan, F. *Chemische Berichte* **1883**, 16, 2241-2245.
- [34] S.B. Prusiner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95 (1998) 13363e13383.
- [35] K. Vana, C. Zuber, D. Nikles, S. Weiss, *Cell. Mol. Neurobiol.* 27 (2007) 107e128.
- [36] H.G. Shertzer; A.P. Senft, *Drug metabolism and drug interactions*. 17 (2000) 159.
- [37] M. Alvarez; M. Salas; J. Joule, *Heterocycles*. 32 (1991) 1391.
- [38] J. Kobayashi; M. Tsuda; K. Agemi; H. Shigemori; M. Ishibashi; T. Sasaki; Y. Mikami, *Tetrahedron*. 47 (1991) 6617.
- [39] W. Gul; M. Hamann, *Life sciences*. 78 (2005) 442.
- [40] C. Yang; H. Huang; B. Jiang, *Current Organic Chemistry*. 8 (2004) 1691.
- [41] H. Gastaut; S. Ferrer; C. Castells; N. Lesevre; K. Luschnat, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 13 (1953) 102.

Références bibliographique

- [42] A. Fanchamps, *Psychotherapy and Psychosomatics*. 10 (1962) 372.
- [43] V. Rao; S. Rao; N. Jain; J. Panwar.A. Kumar, *Org Med Chem Lett*. 1 (2011) 1.
- [44] M. LORA, *Advances in protein chemistry*. (1996).
- [45] G. Bacher; T. Beckers; P. Emig; T. Klenner; B. Kutscher; B. Nickel, *Pure and Applied Chemistry*. 73 (2001) 1459.
- [46] M. Knaack; P. Emig; W. Bats; M. Kiesel; A. Müller; E. Günther, *European Journal of Organic Chemistry*. 2001 (2001) 3843.
- [47] H. Mello; A. Echevarria; A. Bernardino; M. Canto-Cavalheiro; L. Leon, *Journal of Medicinal Chemistry*. 47 (2004) 5427.
- [48] P. Marchand; M. Borgne; Y. Min; F. Pagniez; H. Abdala; G. Baut; P. Pape, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 17 (2002) 353.
- [49] L. N, *Université de Nantes, France*, 2004.
- [50] M. Borgne; Y. Mna; F. Pagniez; G. Baut; P. Pape; H. Abdala, *Antifungal and/or antiparasitic pharmaceutical composition and novel indole derivatives as active principle of such a composition*.
- [51] Murray R D H, Mendez J, and Brown S A. The Naturrel Coumarins: Occurrence,
- [52] Gleye,C.;Lewin,G.;Laurens,A.;Jullian,J.-C. ; Loiseau, P. ; Bories, C.; Hocquemiller, R. *J.Nat.Prod*. 2003, 66,690.
- [53] Nadkarni, A. J.; Kudav, N. A. *Ind. J. Chem*. 1981, 20B, 719.
- [54] L, L. woods. ; J . Sapp. *J. Org. Chem*. 1962, 27, 3703.
- [55] T. Rosen in “Comprehensive organic synthesis” edited by B. M. Trost and I. Fleming. Vol. 2, 1991.
- [56] Dridi F. S synthèse et caractérisation des dérivés quinoniques. Application du tannage et test biologiques. Boumerdès: Faculté des Sciences de l’Ingénieur.2015.
- [57] Bahekar SS, Shinde DB. Samarium (III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron Letters*.2004 ;(45) : 7999–8001
- [58] Fadia A H H, Jomaa M. Studying of Pechmann Condensation Products of Ethyl Acetoacetate with 2,7-Dihydroxynaphthalene. *Chemistry and Materials Research*. 2016 ; 8 :86-92.
- [59] Mayekar, S. A.; Chaskar; A. C.; Mulwad, V. V. *Synth. Commun*. 2010, 40 (1), 46.

Références bibliographique

- [60] Rodríguez, S. A.; Baumgartner, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5322.
- [61] Prasad, V.; Prabhakar, M.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3109.
- [62] Nijhoff.W.A, Bosboom.M.A, Smidt.M.H, Peters.W.H. Enhancement of rat hepatic and gastrointestinal glutathione and glutathione S-transferases by alphaangelicalactone and flavone. *The Netherlands Carcinogenesis* 1995 16(3): 607-12.
- [63] Maged, A.S.J. *Braz. Chem. Soc.*, 13, 67-69, 2002.
- [64] Miyake Y, Murakam A., Sugiyama Y, Isobe M, Koshimizu K, Ohigashi H, Agric J.. Identification of Coumarins From Lemon Fruit (Citrus Limon) as Inhibitors of in Vitro Tumor Promotion and Superoxide and Nitric Oxide Generation. *PubMed.* 1999; 47 (8) : 3151-3157
- [65] Fesen.M.R, Pommier.Y, Leteurtre.F, Hiroguchi.S, Yung.J, Kohn.K.W. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem.Pharmacol.* 1994 48(3): 595-608.
- [66] Yu J, Wang L, Walzem R L, Miller E G, Pike L M, Patil B, Agric J. Antioxidant Activity of Citrus Limonoids, Flavonoids, and Coumarins.*Agricultural and Food Chemistry.*2005; 53: 2009-2014.
- [67] Campos Toimil M, Orallo F, Santana L, Uriarte E. Synthesis and Vasorelaxant Activity of New Coumarin and Furocoumarin Derivatives.*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*2002; 12:783-786.
- [68] Zhang Q, Qin L, and He W. Coumarins from *Cnidium monnieri* and their antiosteoporotic activity. *PlantaMedica.* 2007; 73:13-19
- [69] Okamoto T , Kawasaki T, Hino O, Ostholprevents anti-fasantibodyinducedhepatitis in mice by affecting the caspase-3-mediated apoptoticpathway. *Biochem. Pharmacol.* 2003 ; 65 :677-681.
- [70] Chen K S, Wu C C, Chang F R, Chiang M Y, Wang W Y, Wu Y C. Bioactive coumarinsfrom the leaves of *Murrayaomphalocarpa*. *Planta Medica.*2003 ; 69 : 654.
- [71] Kang S Y, Lee K Y, Sung S H, Park M J, and Kim Y C. Coumarinsfrom *Angelica gigas* inhibitacetylcholinesterase: structure-activityrelationships. *Journal of Natural Products.* , 2001 ; 64 :683-685.
- [72] Kawase M, Sakagami H, Motohashi N, Hauer H, Chatterjee SS , and Spengler G. Coumarinderivativeswithtumor-specificcytotoxicity and multidrugresistance reversal activity. *In Vivo.* 2005.19 : 705-716.
- [73] Dall'Acqua S, Maggi F, Minesso P, Salvagno M, Papa F , Vittori S, and Innocenti G. Identification of non alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Ferulagocampestris* (Basser) Grecescu (Apiaceae). *Fitoterapia.* 2010 ; 81(8) :1208-1212.
- [74] Kaneko T, Baba N, and Matsuo M, Protection of coumarins againstlinoleic acid hydro

Références bibliographique

- peroxide-induced cytotoxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 2003 ;142 :239-254.
- [75] Masuda T, Takasugi M, and Anetai V. Psoralen and other linear furanocoumarins as phytoalexins in *Glehnialittoralis*. *Phytochemistry*. 1998 ; 47 : 13-16.
- [76] Reddy, N.S., Gumireddy, K. et Mallireddigari, M.R. *Bioorganic and Medicinal chemistry letters* 13, 3141-3174, 2005.
- [77] Kostova I. Anticancer Agents, Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2005 ; 5 : 29-46.
- [78] Han S, Zhou V.; Pan S, Liu Y, Haugen J, Lesley S A, Gray N, Caldwell J, Gu X J. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. Pharmaceutical jobs*. 2005 ; 15 : 5467-5473.
- [79] Vilar S, Quezada E, Santana L, Uriarte E, Yanez M, Fraiz N, Alcaide C, Cano E, Orallo F. Synthesis and Study of a Series of 3-Arylcoumarins as Potent and Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2006 ; 16 : 257-261.
- [80] Abo-el-Maali Voltammetric analysis of drugs. *PubMed*. 2004 ; 64 : 99-107.
- [81] Zhang H Y, and Wang L F. Theoretical elucidation of structure-activity relationship for coumarins to scavenge peroxy radical *Journal of Molecular Structure Theochem*. 2004 ; 673 :199-202
- [82] David W G, Roger H, Seanette A W. *Tetrahedron Letters* . 2005 ; 61 : 10683-10688.
- [83] Suaad M.H. Al-Majidi and Ali, M.N. Al-Quaz, SYNTHESIS OF SOME NEW N-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDRO CARBAZOLE DERIVATIVES AND STUDY THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY, *Journal of Al-Nahrain University*, Vol.13 (1), March, 2010, pp.26-35.
- [84] Fylaktakidou K, CHadjipavlou-Litina D J, Litinas K E, and Nicolaide DN. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities. *PubMed*. 2004;10(30):3813-33.
- [85] Min Mao PC, Mouscadet J F, Leh H, Auclair C, Yih Hsui L. Chemical Modification of Coumarin Dimer and HIV-1 Integrase Inhibitory Activity . *Chemical and pharmaceutical*. 2002 ; 50 : 1634-1637.
- [86] <https://www.photoniques.com/articles/photon/pdf/.../photon201153p68.pdf>.
- [87] <https://www.fichier-pdf.fr/2014/07/15/spectroscopieir>.
- [88] http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/04/tp1-04.pdf

Résumé

L'objectif de cette étude est de synthétiser deux composés hétérocycliques aromatiques (azoté et oxygéné) précurseurs des molécules bioactives. En effet, le THCz, dérivé de l'indole a été préparé par la méthode de Fisher. Cependant, la 3-carbéthoxycoumarine a été obtenue selon la condensation de Knoevenagel.

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C et IR).

Mots clé : 3-carbéthoxycoumarine, THCz, Fisher, Knoevenagel.

Summary

The objective of this study is to synthesize two aromatic heterocyclic compounds which are precursors of bioactive molecules. In fact, the THCz was prepared by Fisher method. However, the 3-carbethoxycoumarin was obtained via Knoevenagel condensation.

Structures of the prepared compounds have been elucidated by the usual spectroscopic methods (^1H , ^{13}C NMR and IR).

Key words: 3-carbethoxycoumarin, THCz, Fisher, Knoevenagel.

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو تصنيع مركبين يحتويان على حلقات غير متجانسة ، ويعتبران كمواد أولية لتصنيع مركبات ذات فائدة بيولوجية وذلك من خلال تفاعل فيشر و تكاثف كنوفنجال .

تم التعرف علي بنية المركبات المتحصل عليها باستعمال الطرق الطيفية المعتادة (RMN ^1H , ^{13}C et IR).

مفاتيح اللفظ : حلقات غير متجانسة, تفاعل فيشر, تكاثف كنوفنجال.