

L140.115

17 | 944

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

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire du projet de fin d'étude
Master 2



Spécialité : CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

Présenté par :

DARDAR Rofayda

***Etude de la synthèse des coumarines
utilisant une résine échangeuse d'ions
comme catalyseur***

Sous la Direction de :

Dr. ZEKRI Kamel

Juin 2017

Remerciement

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de chimie appliquée(LCA), à l'université 8 Mai 1945 de Guelma, Algérie.

Je tiens tout d'abord à remercier monsieur ZEKRI Kamel Eddine m'a fait l'honneur de bien encadrer la rédaction de ce mémoire qu'il soit assuré de ma gratitude.

AUX membres de jury qui nous fait le plaisir de participer à ce jury, nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie sincèrement Mme 'ESSALHI Leila ingénieur du laboratoire de la faculté des sciences de la matière pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et permis de faire mon travail, sans oublier ses conseils et sa gentillesse.

Mes vifs remerciements vont également à Mademoiselle CHICHEB Nadia le responsable du magasin de laboratoire qui n'a pas cessé de ma guidée et m'encourager.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Je remercie tout d'abord Allah (dieu) le tout puissant, pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici et donnée la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail que je dédie particulièrement à :

A mes yeux et mon esprit A Ma Mère : Tu as faits plus qu'une mère qui puisse faire pour que ses enfants suivre le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon cher père : Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

Je remercie tendrement mes deux sœurs Romayssa et Rayane pour leur soutien et leur encouragement je vous aime beaucoup mes Anges.

Mes vifs remerciements vont également a l'époux de ma tante : Abd allah "Pa"
je le considère un grand-père

A toute ma famille

Oncles et tantes ; Cousins et cousines

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études

Hommages respectueux

Dédicace spéciale

A tous mes amies et les membres de ma promotion

Merci à tous

Sans oublier, je tiens à remercier sincèrement monsieur ZEKRI Kamel Eddine, mon encadreur, qui n'a pas cessé de ma guidée et m'encourager, ses conseils et sa gentillesse au bon déroulement de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION..... 01

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : LES COUMARINES

I-1 Définition..... 03

I-2 Les coumarines dans le règne végétal..... 03

I-3 Classification..... 04

 I-3-1 Coumarines Simples..... 04

 I-3-2 Furanocoumarines 04

 I-3-3 Pyranocoumarines 05

 I-3-3-a Pyranocoumarines simple 05

 I-3-3-b Dipyrancoumarines 06

 I-3-4-Dicoumarines (coumarines dimériques)..... 07

 I-3-5-Tricoumarines (coumarines trimériques)..... 08

I-4 Propriétés physico-chimiques des coumarines..... 08

I-5 Activités biologique et intérêt pharmacologique des coumarines..... 08

I-6 Toxicité des coumarines..... 09

I-7 Etude de la voie de Biosynthèse des coumarines 09

 I-7-1 Biosynthèse des coumarines simples 09

 I-7-2 Biosynthèse des furanocoumarines 11

I-8 Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines..... 12

 I-8-1 La réaction de Perkin..... 12

Sommaire

I-8-2 Réaction de Reformatsky.....	12
I-8-3 Réaction de Wittig.....	13
I-8-4 La réaction de Knoevenagel.....	13
I-8-5 La réaction de Pechmann	17
I-8-5-a Synthèse de la coumarine avec la condensation de Pechmann..	18
I-8-5-b Exemples de réactions de Pechmann.....	20

CHAPITRE II : LES RESINES ECHANGEUSES D'IONS

II-1 Les résines échangeuses d'ions.....	24
II-1-1 Résine anionique.....	24
II-1-2 Résine cationique.....	24
II-1-3 La résine Amberlyst-15.....	25
II-1-3-a Définition de l'Amberlyst-15.....	25
II-1-3-b Informations générales et caractéristiques structurelles d'Amberlyst-15.....	26
II-1-4 La résine Amberlyst A-200.....	26
II-1-4-a Définition de la résine Amberlyst A-200.....	26
II-1-4-b Informations générales et caractéristiques structurelles d'Amberlyst-15.....	27

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Motivation.....	28
-----------------	----

Sommaire

III-1 Matériels et appareillage.....	28
III-1-1 L'évaporateur rotatif.....	28
III-1-2 Chromatographie sur couche mince CCM.....	29
III-1-2-a Constitution d'une plaque de CCM.....	29
III-1-2-b Révélation à la CCM.....	30
III-2 Résultats et discussions.....	31
III-2-1 Synthèse des composés phénoliques.....	31
III-2-1-a Synthèse de l'ortho-crésol.....	31
III-2-1-b Synthèse du méta-crésol.....	33
III-2-2 Synthèse de la coumarine.....	33
III-2-2-a Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman utilisant l'APTS comme catalyseur acide.....	33
III-2-2-b Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst A-15 comme catalyseur acide.....	36
III-2-2-b-1 Etude de l'influence du solvant.....	37
III-2-2-b-2 Etude de l'influence de la quantité de résine.....	38
III-2-2-b-3 Synthèse des coumarines à partir d'autres phénols.....	39
III-2-2-c Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst 200 comme catalyseur acide.....	42
CONCLUSION.....	44

Références bibliographiques

LISTE DES FIGURES

N°	TITRE	PAGE
Figure I-1	Squelette de base des coumarines	03
Figure I-2	Structure de la coumarine simple	04
Figure I-3	Structure des furanocoumarines, linéaires et angulaires	05
Figure I-4	Exemple de pyranocoumarines simples	05
Figure I-5	Exemple de dipyrancoumarines série des Cordatolides	06
Figure I-6	Exemple de dipyrancoumarines série des Inophyllums	06
Figure I-7	Exemple de dipyrancoumarines série des calanolides	07
Figure I-8	Structures des quelques Dicoumarines	07
Figure I-9	Structures de quelques des Tricoumarines	08
Figure I-10	Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des coumarines simples et l'Umbélliférone.	10
Figure I-11	Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des furanocoumarines	11
Figure I-12	Schéma réactionnel de la réaction de Perkin	12
Figure I-13	Schéma de la synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky modifiée	12
Figure I-14	Schéma de la synthèse des coumarines par la réaction de Wittig	13
Figure I-15	Exemples de la réaction de Knoevenagel	14
Figure I-16	Schéma du mécanisme général de la réaction de Knoevenagel	15

LISTE DES FIGURES

Figure I-17	Schéma du mécanisme général de la condensation de Knoevenagel (en présence d'amines tertiaires)	16
Figure I-18	Schéma du mécanisme général de la condensation de Knoevenagel (En présence d'amines secondaires)	17
Figure I-19	Schéma réactionnel de la réaction de Pechmann	18
Figure I-20	Schéma du mécanisme général de la réaction de Pechmann	18
Figure I-21	Schéma de la réaction bilan de Pechmann	19
Figure I-22	Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman	20
Figure I-23	Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman	21
Figure I-24	Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol utilisant Catalyseur hétérogène ($\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$)	21
Figure I-25	Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et les phénols substitués utilisant comme catalyseur le chlorure de cuivre de dipyridine	21
Figure I-26	Réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -cétoesters substituées	22
Figure I-27	Réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -cétoesters substituées	23
Figure II-1	Exemple de résine échangeuse d'anion	24
Figure II-2	Exemple de résine échangeuse de cation	25
Figure II-3	La structure d'Amberlyst-15	26
Figure III-1	Evaporateur rotatif	29
Figure III-2	La synthèse de l'ortho-crésol	31
Figure III-3	Préparation du sel diazonium	31
Figure III-4	Préparation de l'ortho-crésol	32
Figure III-5	montage de la réaction de synthèse de l'ortho-crésol	33

LISTE DES FIGURES

Figure III-6	synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur	34
Figure III-7	montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans l'APTS	34
Figure III-8	Synthèse de la coumarine utilisant la résine amberlyst A-15 comme catalyseur	36
Figure III-9	montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans la résine	37
Figure III-10	Analyse par CCM du naphтол en présence de toluène comme solvant	40

LISTE DES TABLEAUX

N°	TITRE	PAGE
II-1	Propriétés physique de la résine Amberlyst-15	26
II-2	Conditions d'exploitation suggérées de la résine Amberlyst-200	27
II-3	Propriétés physiques de la résine Amberlyst-200	27
III-1	Synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur acide	35
III-2	Influence du solvant	38
III-3	Influence de la quantité de résine amberlyst Λ -15	39
III-4	Synthèse des coumarines en présence de toluène comme solvant	39
III-5	Etude comparatif des rendements entre les 02 méthodes	41
III-6	Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst 200 comme catalyseur acide	42



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les coumarines, une ancienne classe de composés, sont une famille de composés naturels. Ces composés sont impliqués dans l'action des hormones de croissance des plantes et des régulateurs de croissance, le contrôle de la respiration, la photosynthèse, ainsi que la défense contre les infections. Ils ont aussi des effets importants en biochimie et en physiologie végétales, agissant comme des antioxydants, des inhibiteurs de l'enzyme et des précurseurs de substances toxiques. Les coumarines et leurs dérivés sont utilisés dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la science des polymères. Ils sont également présents ou utilisés dans les parfums et les produits cosmétiques. Les coumarines ont d'abord été synthétisées par la réaction de Perkin en 1868, et de nombreuses coumarines simples sont toujours préparées par cette méthode. Dans les années 1900, la réaction de Knoevenagel a été émergée comme une méthode de synthèse importante pour synthétiser les dérivés de la coumarine possédant un groupe carboxyle en position 3. De nombreux autres procédés de synthèse des coumarines ont été signalés, y compris les réactions de Perkin, Pechmann, Reformatsky et Wittig.

Dans notre travail nous sommes intéressés à la synthèse de la coumarine suivant la réaction de Pechmann qui utilise un acide de Lewis comme catalyseur. Dans le but de trouver une nouvelle méthode de synthèse de coumarines suivant cette réaction nous avons pensé utiliser comme catalyseur, un catalyseur acide solide qui a l'avantage d'être souvent non corrosif, régénérable et peut être retiré du milieu réactionnel par simple filtration, ainsi faciliter la séparation de notre produit de ce milieu. Le catalyseur qu'on va utiliser est une résine échangeuse d'ion cationique Amberlyst-15, un polystyrène sulfoné qui se trouve à l'état solide et qui joue un rôle important dans la synthèse organique. Les applications de ce catalyseur permettent des transformations douces et hautement sélectives et la synthèse de manière facile et respectueuse de l'environnement.

Le mémoire est partagé en trois chapitres principaux : nous avons exposé dans le chapitre I quelques notions de bases sur la coumarine et leurs dérivés où nous avons aussi cité les différentes méthodes de synthèse des coumarines. Dans le chapitre II nous avons discuté sur les résines échangeuses d'ions qui seront utilisées comme catalyseur dans la synthèse des coumarines par la réaction de Pechmann. Dans la partie résultats et discussion présentée dans le chapitre III nous avons présenté tous nos travaux effectués au laboratoire qui ont pour but

INTRODUCTION

de mettre au point les meilleures conditions permettant de synthétiser les coumarines par la méthode de Pechmann mais utilisant la résine Amberlyst-15 comme catalyseur.



PARTIE

THEORIQUE

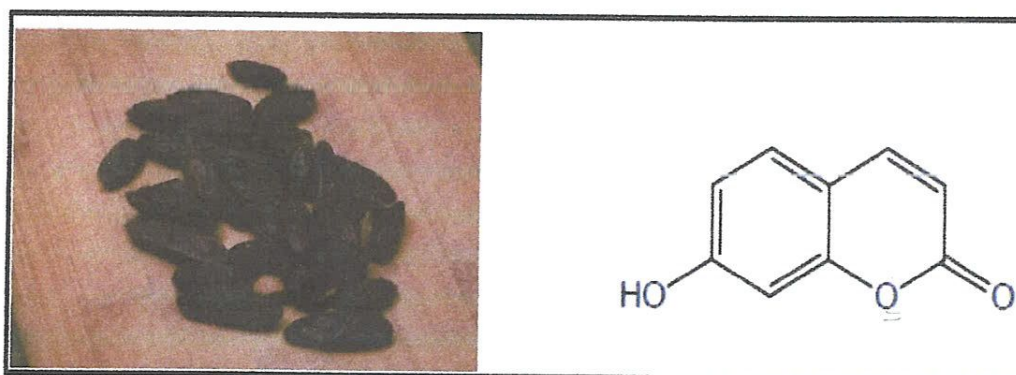


CHAPITRE I: LES COUMARINES

I-1 Définition

Les coumarines tirent leur nom de « *cumaru* », qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de *fève tonka* (*Dipterix odorata* Wild., *Fabaceae*) dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine. Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820 (Bruneton, J. 3^{ème} édition 1999) [1]. Le squelette de base des coumarines est constitué de deux cycles accolés avec neuf atomes de carbone (Ford, R.A. 2001) [2].

La coumarine est une substance naturelle aromatique utilisée en parfumerie. Son odeur se rapproche de la vanilline et du foin fraîchement coupé. On la retrouve dans plusieurs plantes différentes comme *l'aspérule*, *la cannelle de Chine*. Elles sont présentes en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme *le mélilot*, *la sauge sclarée* et *la lavande*. On la trouve aussi dans *le miel*, *le thé vert*, etc. Les coumarines sont des composés phénoliques végétaux, portant un noyau benzopyrone dans leur structure (Alignan, M., 2006) [3], ils sont des 2H-1-benzopyran-2-ones que l'on peut considérer, en première approximation, comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-Zcinnamiques (Bruneton, J. 2001) [4].



Dipterix odorata Figure I-1 : Squelette de base des coumarines

I-2 Les coumarines dans le règne végétal

Les coumarines sont très largement distribuées dans le règne végétal. La coumarine et ses dérivés dont plus de 300 structures sont connus, se répartissent dans plus de 70 familles de dicotylédones et 9 familles de Monocotylédones. Ils sont sous forme libre ou hétérosides dans la plus part des familles de dicotylédones incluant *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Fabiaceae*, *Moraceae*, *Rosaceae*, *Rubiaceae*, *Rutaceae* et *Solanaceae* (Harkati, B., 2011) [5].

I-3 Classification

Les coumarines sont substituées par un hydroxyle ou plus sur les six positions disponibles. La majorité des coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle.

Les auteurs ont classé les coumarines selon la nature des substituant sur leurs structures en cinq catégories :

I-3-1 Coumarines Simples :

Les coumarines les plus répandues dans le règne végétal possèdent des Substitutions (OH ou OCH₃) en 6 et 7 (Harkati B., 2011) [5].

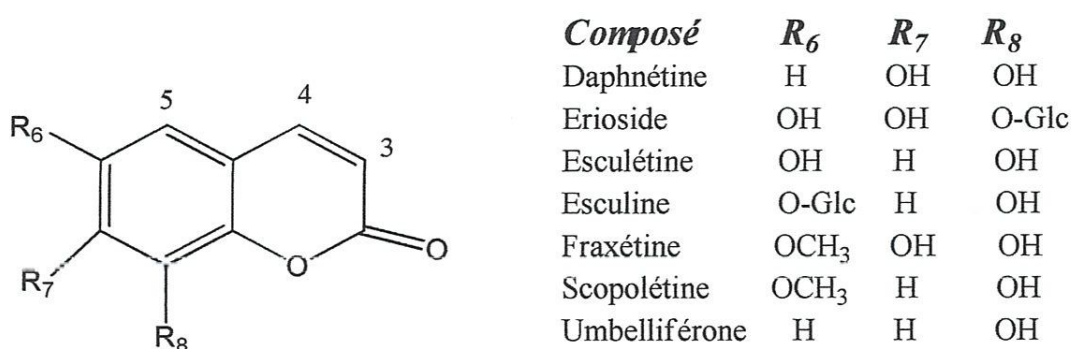


Figure I-2 : structure de la coumarine simple

I-3-2 Furanocoumarines (Linéaires et Angulaires) :

Les furocoumarines (appelées encore furanocoumarines) constituent une famille de composés synthétisés par certaines espèces de végétaux supérieurs. Elles dérivent principalement de l'Ombelliféracée par condensation isopronoides en C5, et sont souvent liposolubles. Le cycle furane peut être fusionné au cycle benzénique dans deux positions linéaires (dérivant de la molécule de *psoralène*), angulaire basées sur la structure de l'*angélicine*. De nombreux dérivés de ces structures de base existent avec des ajouts de résidus sur les carbones des positions 2, 5 et/ou 8 (Harkati B., 2011) [5].

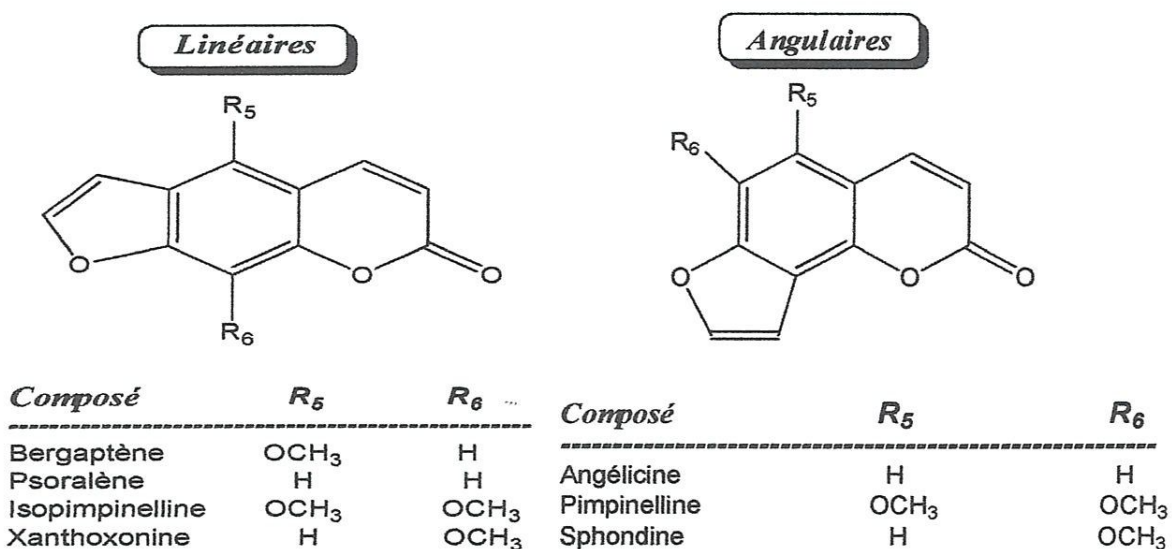


Figure I-3 : structure des furanocoumarines, linéaires et angulaires

I-3-3 Pyranocoumarines :

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

1- soit dans le prolongement (forme linéaire) : xanthylétine

2- soit latéralement (forme angulaire) : séseline, visnadine (Harkati B., 2011) [5].

I-3-3-a Pyranocoumarines simple :

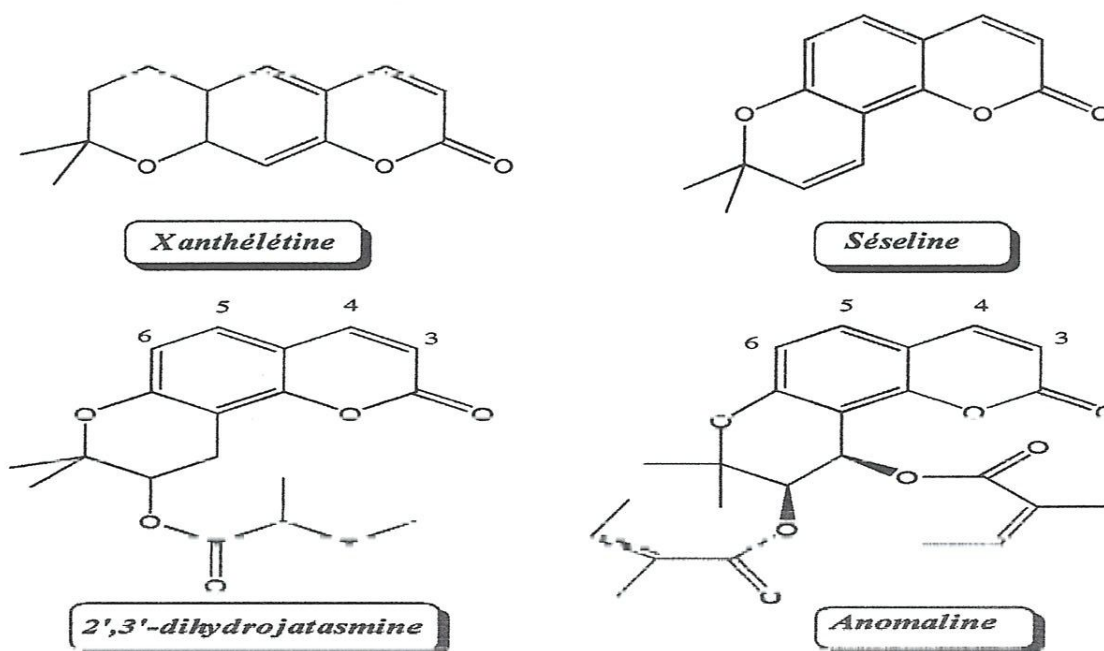


Figure I-4 : exemple de pyranocoumarines simples

I-3-3-b Dipyrancoumarines :

• La série des Cordatolides :

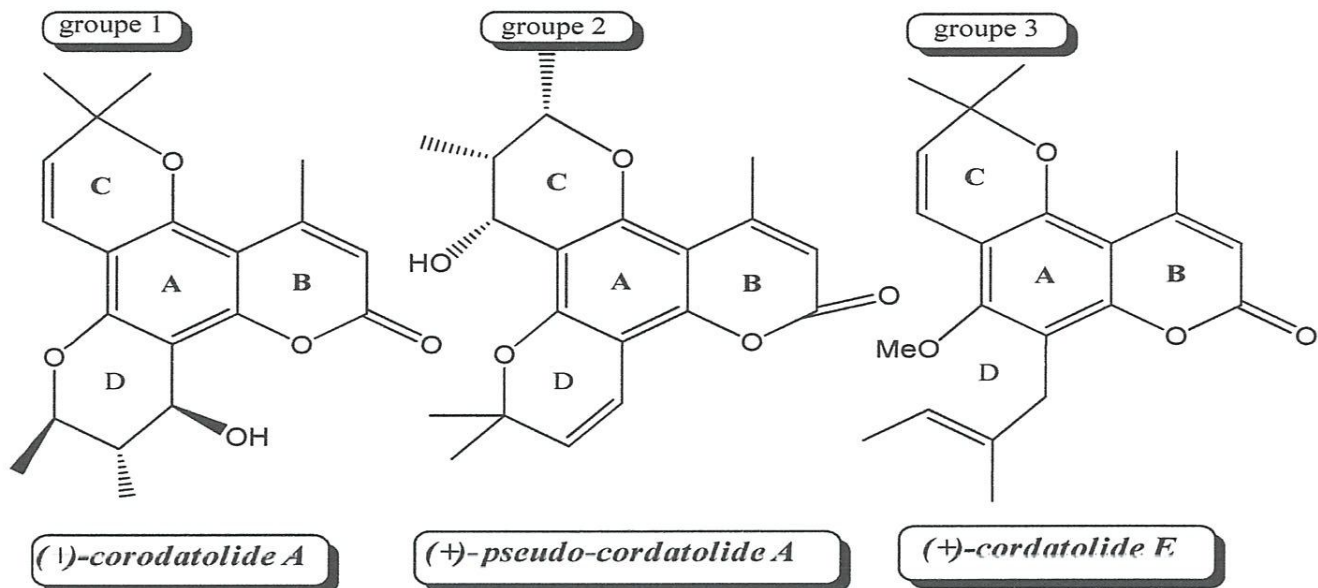


Figure I-5 : exemple de dipyrancoumarines série des Cordatolides

• La série des Inophyllums :

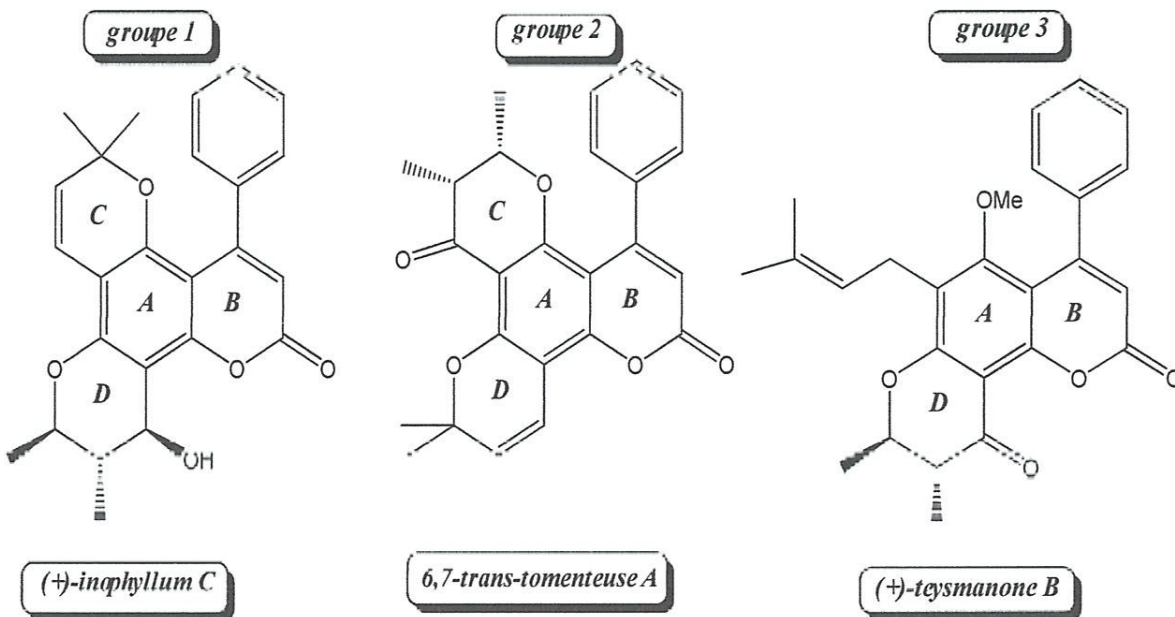


Figure I-6 : exemple de dipyrancoumarines série des Inophyllums

• La série des Calanolides :

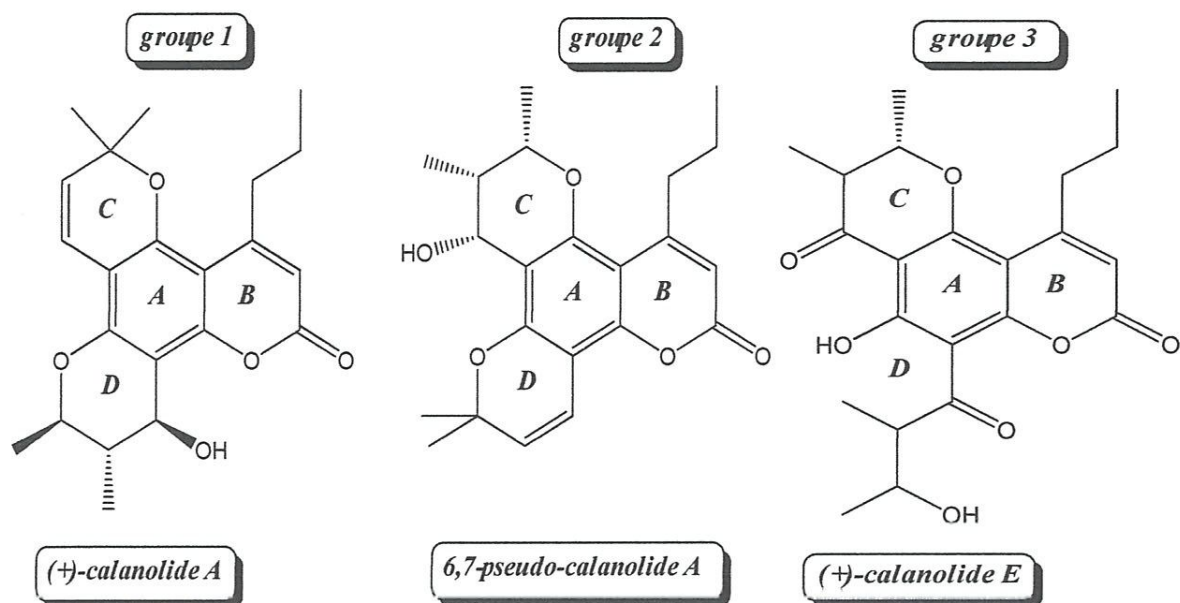


Figure I-7 : exemple de dipyrano-coumarines série des calanolides

1-3-4 Dicoumarines (coumarines dimériques) :

Ce sont des composés formés par la liaison deux unités coumariniques simples [5].

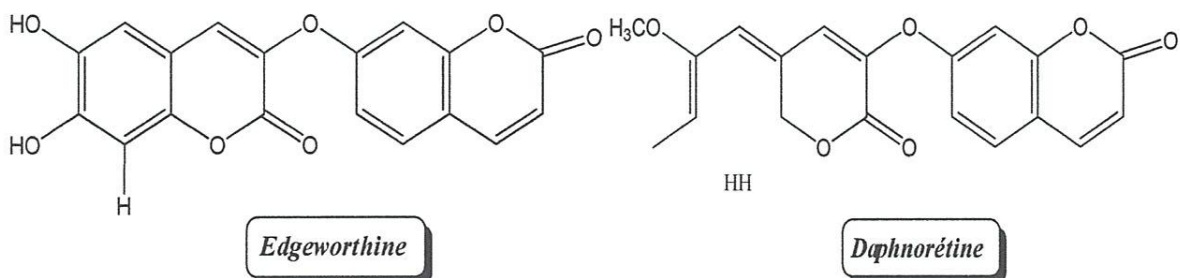


Figure I-8 : structures des quelques Dicoumarines

I-3-5 Tricoumarines (coumarines trimériques) :

Ce sont des composés issus de l'union de trois unités coumariques.

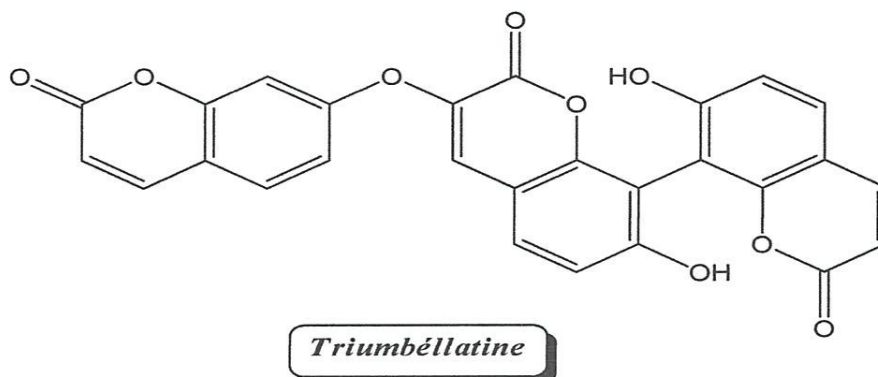


Figure I-9 : structures de quelques des Tricoumarines

I-4 Propriétés physico-chimiques des coumarines

Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et dans les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés avec lesquels on peut les extraire. Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau. Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituant, profondément modifié en milieu alcalin (KOH, NaOCH₃) et examiné en lumière ultra-violette (Bruneton, J. 2^{ème} édition 1999) [6].

I-5 Activités biologiques et intérêt pharmacologique des coumarines

Les coumarines sont des molécules biologiquement actives, elles manifestent diverses activités : anti-agrégation plaquettaire, anti-inflammatoire, anticoagulante, antitumorale, diurétiques, antimicrobienne, antivirale et analgésique (Ochocka, R. J. 1995) [7].

Les coumarines ont des propriétés antipyrétique, analgésique, sédative, anti-oedémateuses et anti convulsivante. Ils sont probablement responsables de l'effet anticonvulsivante (Gupta M. B., et Nath R. 1980) [8]. Les coumarines ont indiquées dans les cas de lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein. Concernant les dérivés coumariniques, certains d'entre-eux possèdent des activités pharmacologiques, principalement anticoagulantes. Les plus connus sont le dicoumarol et l'esculoside, tout deux veinotoniques et vasculoprotecteurs (Hostettmann, K. 1997) [9].

I-6 Toxicité des coumarines

La coumarine n'est pas toxique en soi, elle peut être convertie par les champignons, en une toxine qui est le dicoumarol qui est typiquement présent dans le foin moisi ; chez le bétail, le dicoumarol provoque des hémorragies fatales en inhibant la vitamine K qui est un facteur de coagulation du sang (Schorderet, M. 1992) [10].

Chez l'homme la consommation des espèces végétales qui renferment des furanocoumarines linéaires ou angulaires provoque, s'il est accompagné d'une exposition à la lumière solaire, une dermatite phototoxique d'intensité variable allant du simple érythème jusqu'à l'apparition de bulles et de vésicules au niveau des zones exposées, quelques jours après le contact, les zones touchées présentent une hyperpigmentation (Bruneton, J. 2^{ème} édition 1999) [6].

I-7 Etude de la voie de Biosynthèse des coumarines

Les coumarines appartiennent à la classe des composés phénoliques, elles constituent avec les flavonoïdes, les chromones et les isocoumarines, un très vaste groupe de composés. L'élément structural qui les caractérise la présence d'un noyau benzopyrane (Weterman, P. G., et Grundon, M. F. 1983) [11].

I-7-1 Biosynthèse des coumarines simples :

La formation de la phénylalanine à partir de l'acide chorismique implique un réarrangement de Claisen catalysé par l'enzyme chorismate mutase.

La conversion de la phénylalanine en acide cinnamique par la phénylalanine ammonialyase (PAL) marque l'entrée dans la voie des phénylpropanoïdes (Lièvre, K. 2004) [12].

La voie exacte des coumarines à partir d'acides cinnamiques spécifiques est quasi inconnue, bien que la cinnamate-2-hydroxylase ait été proposée comme une étape enzymatique clé.

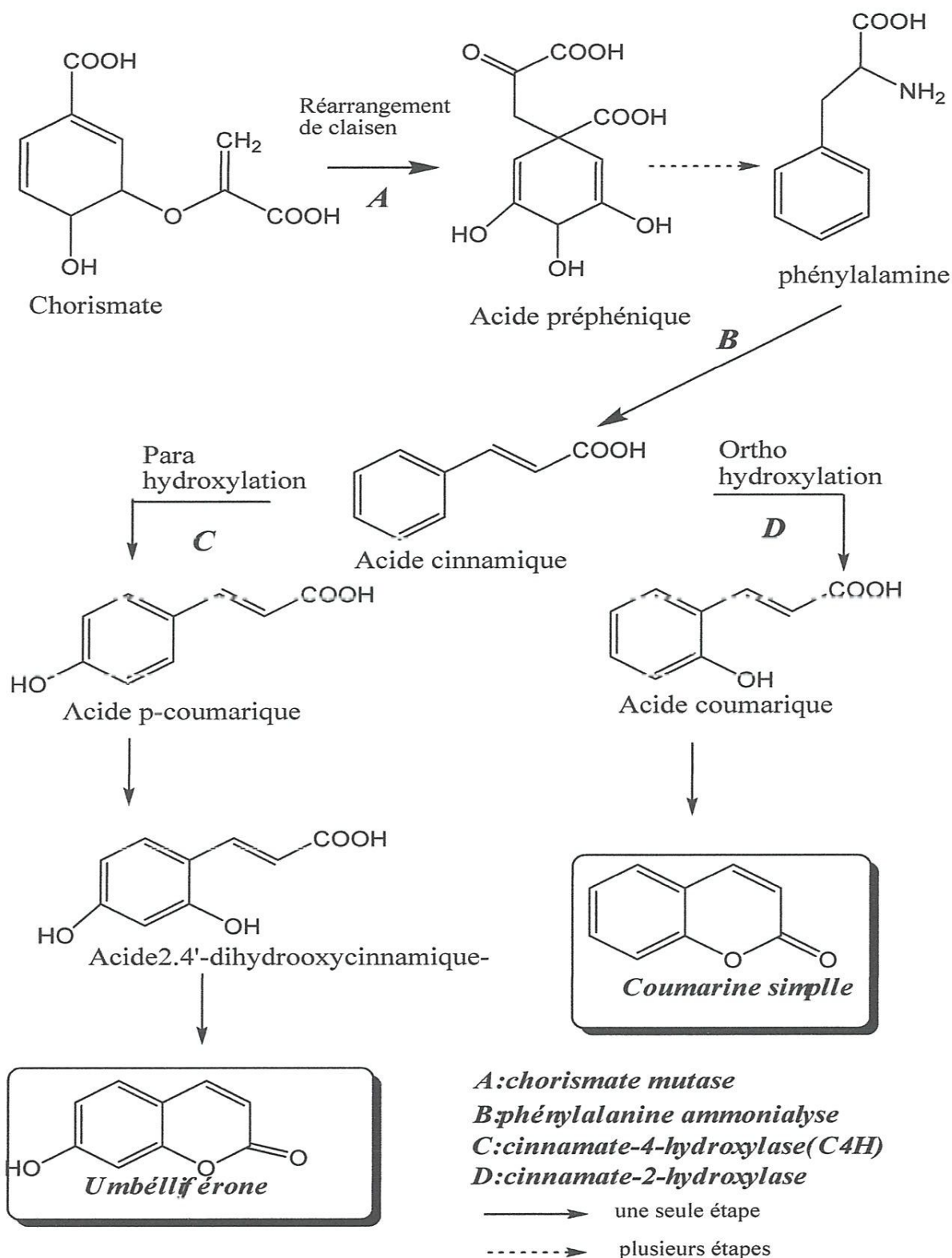


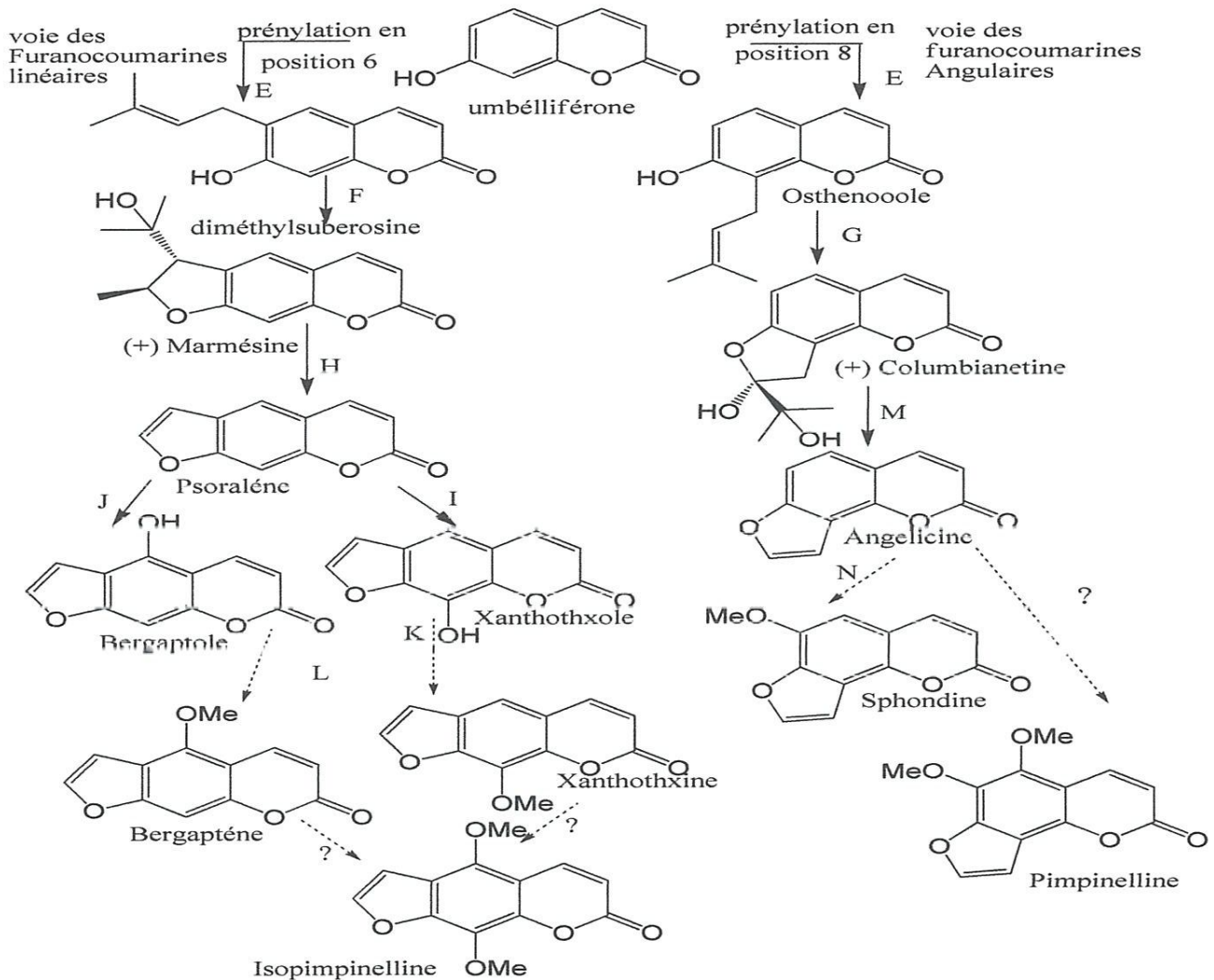
Figure I-10 : Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des coumarines simples et l'Umbelliférone.

Chapitre I : Les coumarines

I-7-2 Biosynthèse des furanocoumarines :

La méthylation du Bergaptole et de xanthotoxole est catalysée par des méthyltransférases, pour finalement donner la Xanthotoxine et le Bergaptène.

La figure suivante rassemble les voies de biosynthèse possible conduisant aux furanocoumarines linéaires et Angulaire.



→ une seule étape

⋯ plusieurs étapes

? n'est pas encore bien connue

E: Prenyl transferase

F: marmesine synthase

G: Columbianétine synthase

H: psoralène synthase

I: Psoralène8-monooxygénase

J:Psoralène 5-monooxygénase

K: Xanthotoxole O-méthyltransférase

L: bergaptole O -méthyltransférase

M: angelicine synthase

N: angebicine monooxygénase

Figure I-11 : Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des furanocoumarines

I-8 Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines

Nous commençons cette partie par un bref survol de quelques méthodes couramment utilisées pour synthétiser des composés renfermant le noyau coumarinique, à savoir les réactions de Perkin, de Pechmann et de Knoevenagel.

I-8-1 La réaction de Perkin :

La réaction de Perkin est une réaction organique utilisée pour convertir un aldéhyde aromatique et un anhydride à un acide carboxylique α , β -insaturé en utilisant comme catalyseur la base acétate de sodium, suivit d'un traitement final avec un acide. La régiochimie de la réaction, la position relative de l'acide carboxylique et du cycle aromatique dans le produit final, peut être soit E ou Z (Perkin, W.H. 1868) [13].

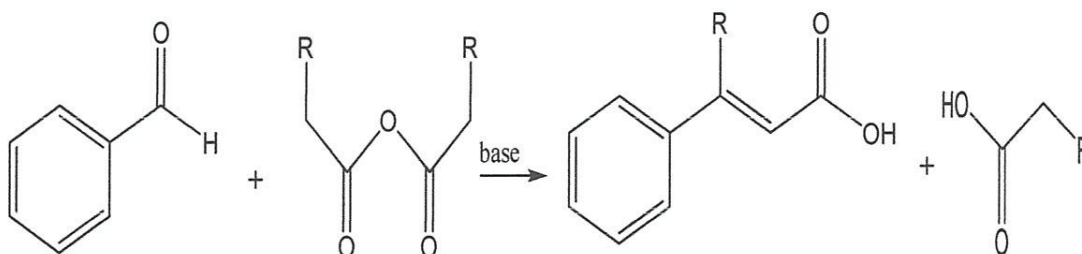


Figure I-12: Schéma réactionnel de la réaction de Perkin

I-8-2 Réaction de Reformatsky :

Dittmer et al [14]. Ont utilisé le tellure de sodium TeNa pour déclencher la cyclisation du bromoacétate de salicylaldéhyde pour obtenir la coumarine par la réaction de Reformatsky modifiée. La cyclisation par formation d'un produit de l'énolate de l'ester phénolate, le tellure élémentaire, et l'ion bromure. L'anion énolate attaque soit le groupe carbonyle en position ortho conduisant à cyclisation ou élimine un ion phénolate pour donner un cétène (figure I-14).

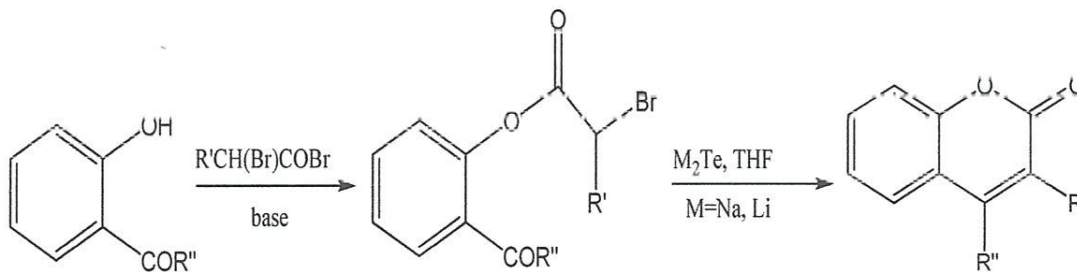


Figure I-13 : Schéma de la synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky modifiée

I-8-3 Réaction de Wittig :

Upadhyay [15] et son groupe ont rapporté récemment, une nouvelle synthèse de coumarines via la cyclisation intramoléculaire suivant la réaction de Wittig entre des composés phénoliques contenant un groupe ortho-carbonyle et le triphényle (α -carboxyméthylène) phosphorane imidazolide (figure I-15).

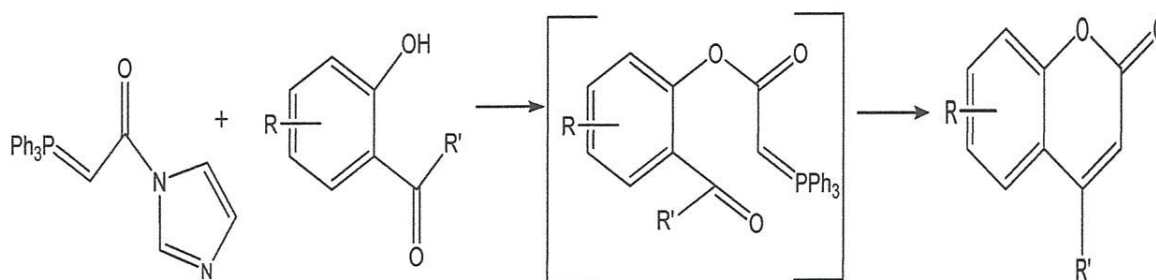


Figure I-14: Schéma de la synthèse des coumarines par la réaction de Wittig

I-8-4 La réaction de Knoevenagel :

La réaction de Knoevenagel est la méthode la plus utilisée pour la synthèse des doubles liaisons C=C, en chimie organique (Laue, T., et Plagens, A. 2005) [16]. Ces condensations se produisent entre les aldéhydes et les cétones réagissant avec les composés de méthylène qui deviennent actifs en présence d'une base faible et permettent ainsi d'obtenir des composés α , β -insaturés de dicarbonyle accompagnés de formation de molécules d'eau.

Emil Knoevenagel a rapporté en 1894, la condensation catalysée par diéthylamine du malonate diéthylique avec du formaldéhyde dans lesquelles il a isolé le tétra-éthyle propane-1,1,3,3-tétra-carboxylate (Knoevenagel, E. 1894) [17]. Deux ans après, il a réalisé la réaction de l'aldéhyde benzoïque avec l'acétoacétate éthylique en utilisant la pipéridine comme catalyseur. Il obtient alors de l'acétoacétate éthylique de benzylidène comme produit final avec des rendements intéressants comme le montre la figure I-16 (Lopez-Gonzalez, D., et Martin-Aranda, R.M., 1993) [18].

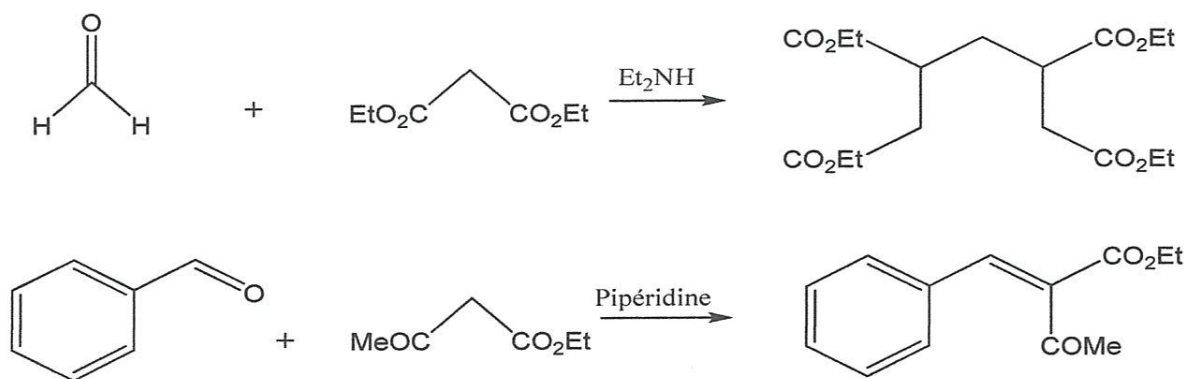


Figure I-15 : Exemples de la réaction de Knoevenagel

N.B : Après la première description de la réaction de Knoevenagel, des changements ont été introduits, en utilisant la pyridine comme solvant et la pipéridine comme catalyseur, ceci est nommé le Doebner Modification (Smith, B. 2001) [19]. La réaction d'Henry est une autre variante de la condensation de Knoevenagel qui utilise des composés à méthylène actif.

Mécanisme de la réaction :

Le mécanisme général de la réaction de Knoevenagel illustré sur la figure I-17 montre la déprotonation de la dérivée de malonate (2) par la pipéridine (1) suivi de l'attaque par le carbanion qui forme les composés (4) et (5) ainsi qu'une réaction d'aldolisation menant au produit (6). Après l'étape de transfert de protons entre la base protonée (3) et le composé (6), le composé intermédiaire (7) se forme, qui déprotoné mène au composé (8), ensuite au produit d'élimination (9) dans la dernière étape (Aider, N. 2015) [20].

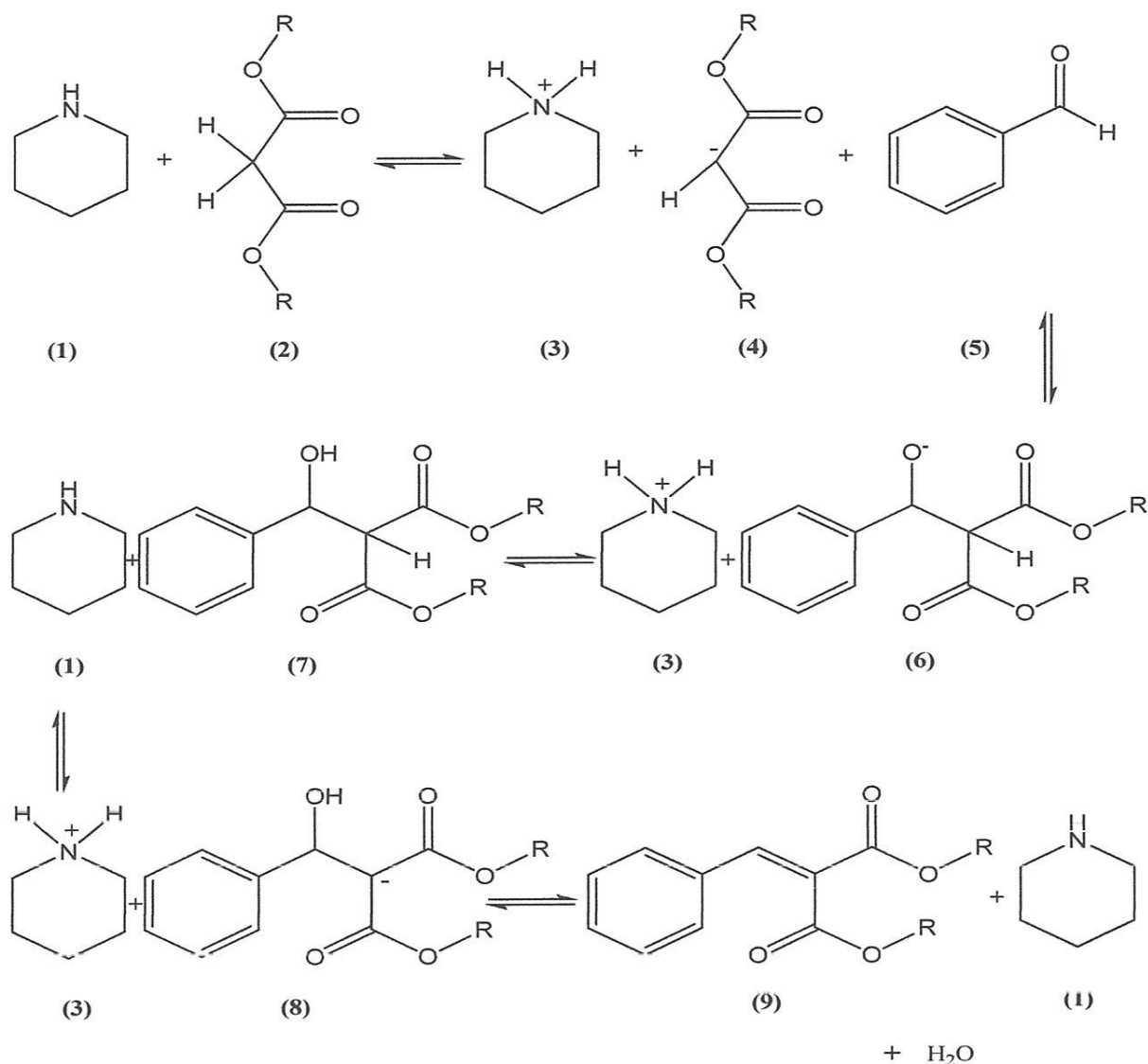


Figure I-16: Schéma du mécanisme général de la réaction de Knoevenagel

La condensation de Knoevenagel est un type de réaction d'aldolisation et le mécanisme exact dépend du catalyseur utilisé (Xiongf, Z., et Yeung, K. 2004) [21]. Deux mécanismes sont rapportés dans la littérature:

a) Le premier est le mécanisme de Hann-Lapworth, (figure I-18) proposé en 1904, il concerne l'utilisation des amines tertiaires comme catalyseurs, ce qui conduit à la formation d'un intermédiaire de β -hydroxydicarbonyl (Majumdar, K. C., et Taher, A. 2009) [22].

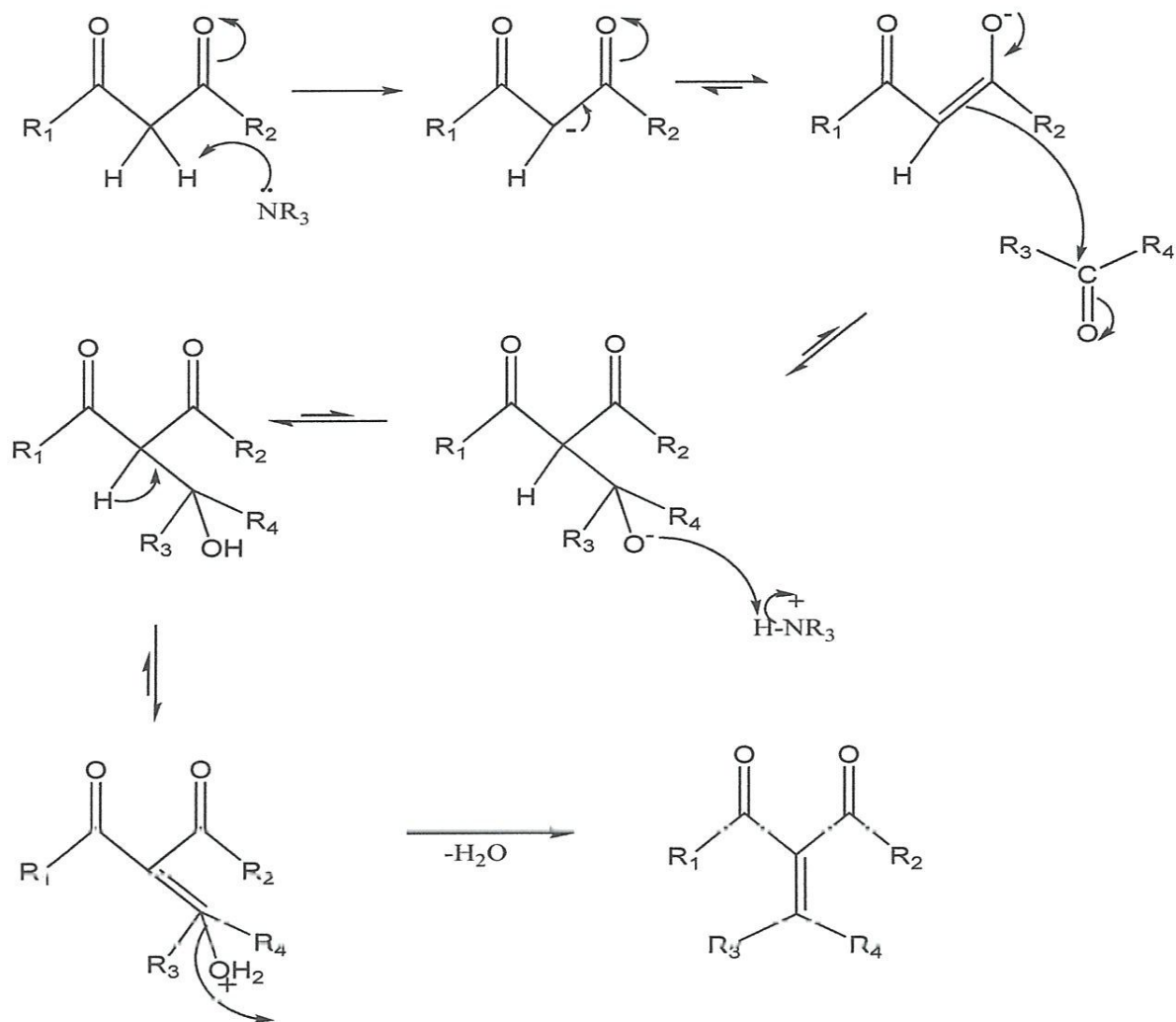


Figure I-17: Schéma du mécanisme général de la condensation de Knoevenagel
(en présence d'amines tertiaires)

b) Le deuxième mécanisme emploie des amines primaires ou secondaires comme catalyseurs. L'aldéhyde et l'amine se condensent pour former le sel d'iminium qui réagit avec l'énolate (figure I-19). En conclusion, une élimination provoque le dicarbonylé insaturé désiré ou les composés intermédiaires (Kinastowski, S., et Mroczyk, W. 1984) [23].

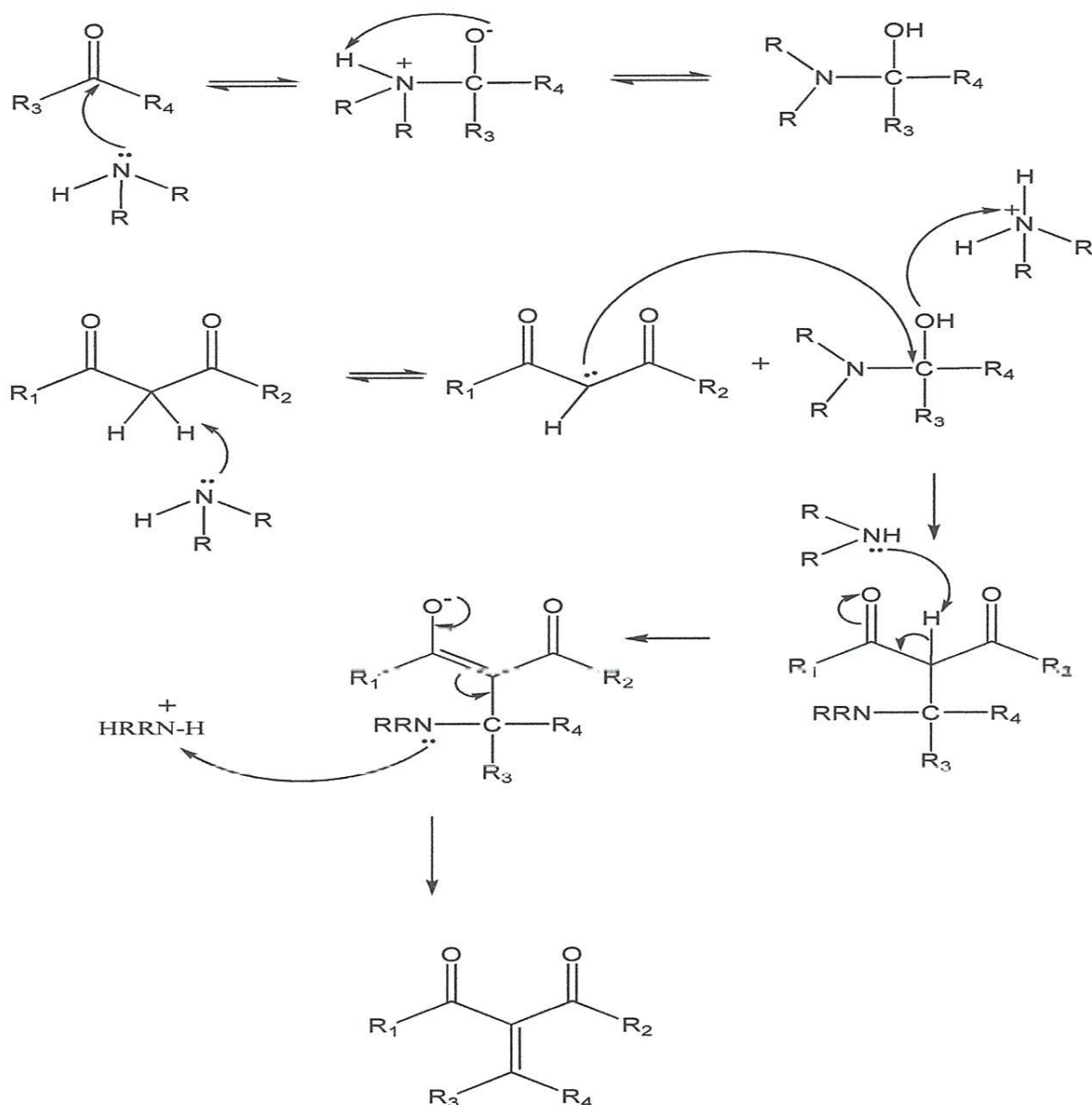


Figure I-18: Schéma du mécanisme général de la condensation de Knoevenagel (En présence d'amines secondaires)

I-8-5 La réaction de Pechman :

La réaction de Pechmann consiste en une condensation d'un phénol (1) avec un cétoester (2) en milieu acide. Le mécanisme réactionnel implique une transestérification suivie d'une cyclisation en présence d'AlCl₃ (Friedel-Crafts) et d'une déshydratation (Pechmann, *Ann.* 1884) [24].

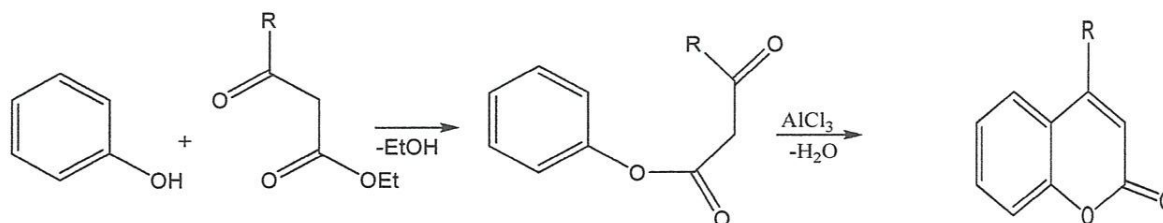


Figure I-19: Schéma réactionnel de la réaction de Pechmann

• **Mécanisme de la réaction :**

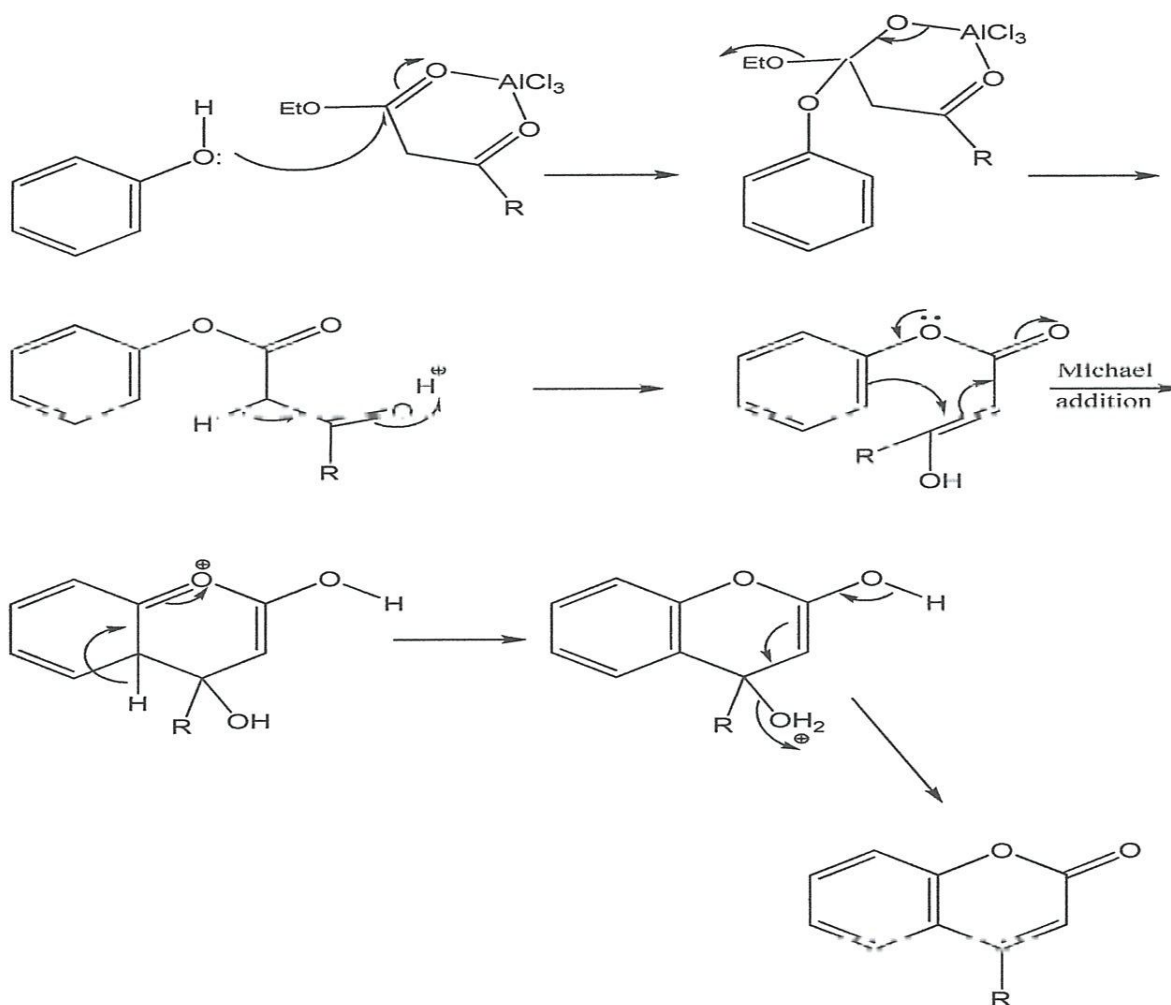


Figure I-20 : Schéma du mécanisme général de la réaction de Pechmann

I-8-5-a Synthèse de la coumarine avec la condensation de Pechmann :

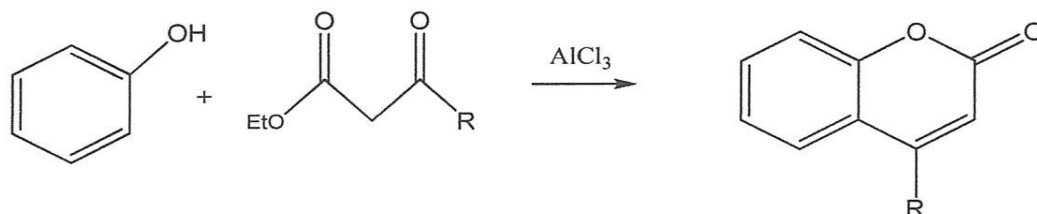
La condensation de Pechmann permet la synthèse de la coumarine par réaction des phénols avec les b-cétoesters.

Une transestérfication, puis une tautomérisation céto-énolique sont catalysées par un acide fort de Brønsted (acide paratoluènesulfonique (APTS), par exemple) ou un acide de Lewis (AlCl_3).

Chapitre I : Les coumarines

Suivent, une addition de Michael qui conduit au squelette de la coumarine, une réaromatisation et une élimination d'eau en milieu acide (Joule, J. A., et Mills, K. 2000) [25].

Bilan :



Les différentes étapes :

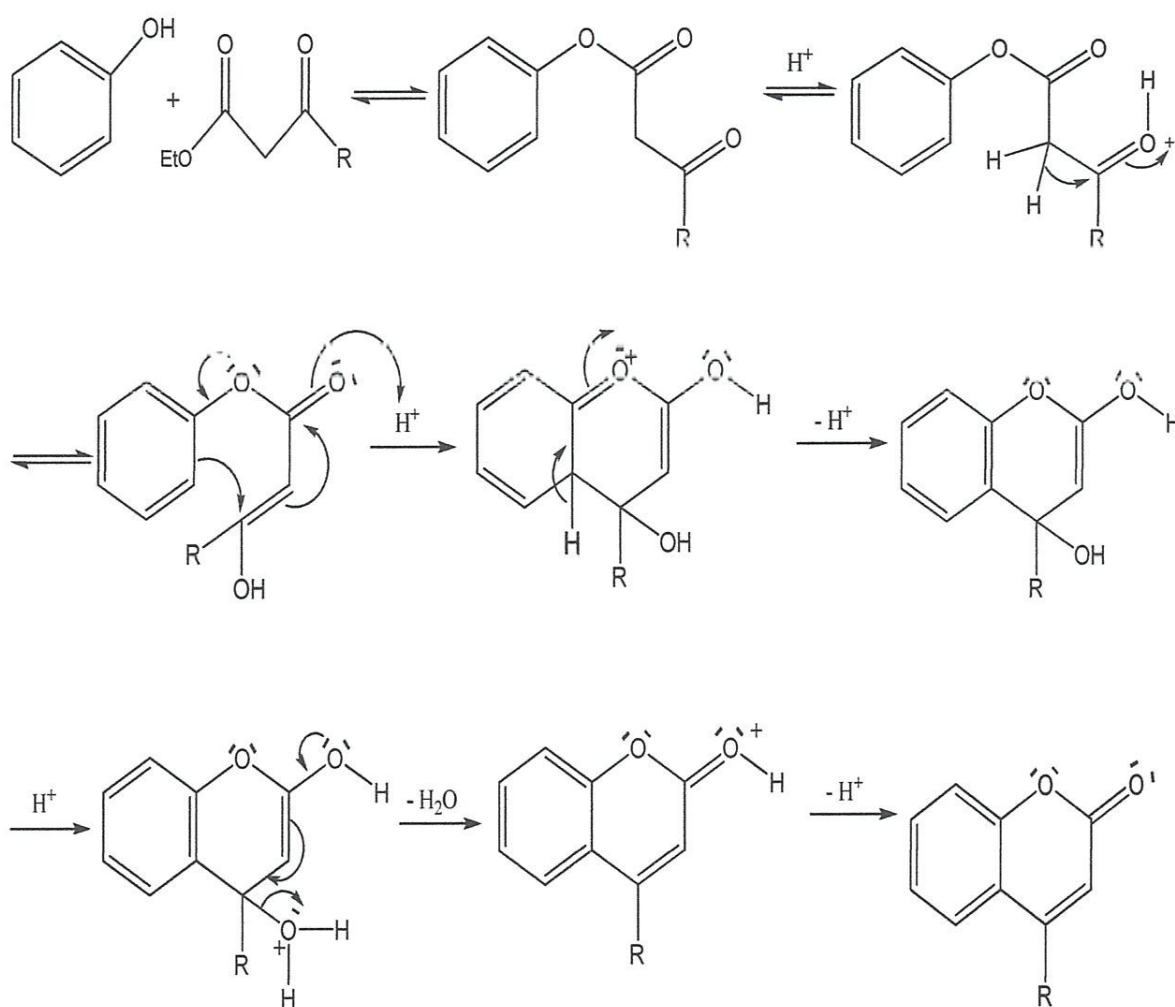


Figure I-21 : Schéma de la réaction bilan de Pechmann

Un autre exemple :

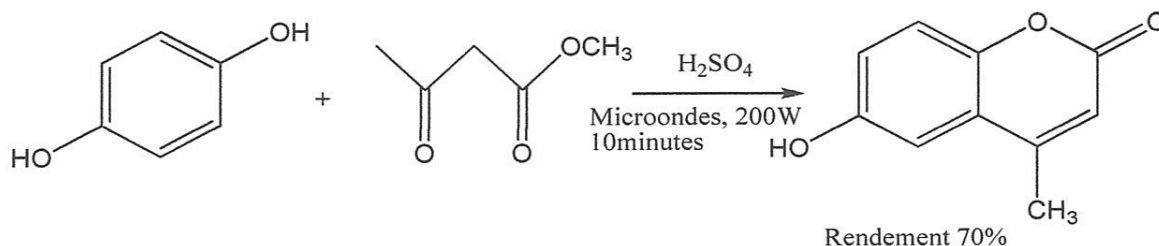


Figure I-22 : Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman

I-8-5-b Exemples de réactions de Pechmann :

M.C. Laufer et al [26], ont étudié la réaction de Pechmann du résorcinol avec l'acétoacétat d'éthyle en présence de nouveaux matériaux composites résine Nafion / silice avec 40 et 80% en poids de Nafion en silice produisant les 7-hydroxycoumarines avec des rendements élevés, dans des conditions réactionnelles douces en des temps de réaction courts.

D'autres catalyseurs acides solides ont été testés pour des raisons de comparaison. Par exemple, la réaction de Pechmann entre le résorcinol (1) et l'acétoacétate d'éthyle (2) produit le 2-7-hydroxy-4-méthylcoumarine (3) (schéma 1). Sur la zéolite H-BEA régénérable dans du toluène a été rapporté par van Bekkum et collaborateurs (Gunnecwgh, E.A., et al 1996) (Van Bekkum, H., et al 1995) [27,28].

Comparé à l'amberlyst 15, H-BEA pourrait facilement être régénéré et recyclé en plusieurs fois. Néanmoins, une réaction de Pechmann efficace avec tous ces acides solides étudiés nécessite beaucoup de temps de réaction et des quantités élevées de catalyseur. Dans le cas de l'Amberlyst 15, un équipement spécial pour accélérer la réaction par irradiation micro-ondes devait être utilisé (De la Hoz, A., Moreno, A., et Vázquez, E. 1999) [29].

Un catalyseur alternative pour la réaction Pechmann dans le toluène pourrait être le nanocomposites résine Nafion / silice nouvellement développé. Le Nafion pur est un ionomère avec un squelette polymère résistant aux produits chimiques avec les groupes hautement d'acides sulfoniques, possédant des sites hydrophobes ($-\text{CF}_2\text{CF}_2-$) ainsi que des sites hydrophiles (SO_3H) (Olah, G.A., et al 1986) (Fraissard, in: J., et al 1994) [30,31].

L'activité de ce matériau dans les solvants non gonflant ou dans la phase gazeuse est très faible en raison de la surface spécifique très faible. Ce fait a limité l'utilisation de Nafion pur en tant que catalyseur. Pour augmenter l'accessibilité du site de l'acide.

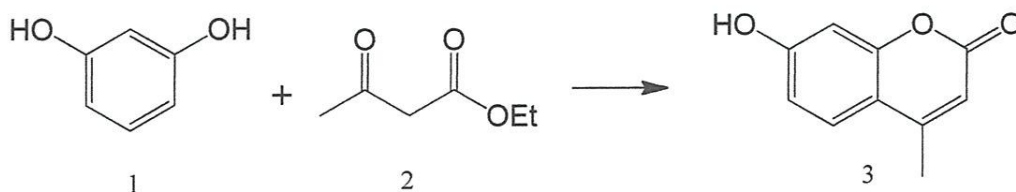


Figure I-23 : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol.

M. Maheswara et al [32] ont pu synthétiser des coumarines substituées à partir de phénols et de l'éthylacétoacétate ou acétoacétate de méthyle, via la condensation de Pechmann en utilisant un catalyseur hétérogène recyclable ($\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$) dans des conditions sans solvant. Cette méthode est simple, rentable, de courtes durées et présente l'avantage de procéder à une purification facile pour donner de bons rendements.

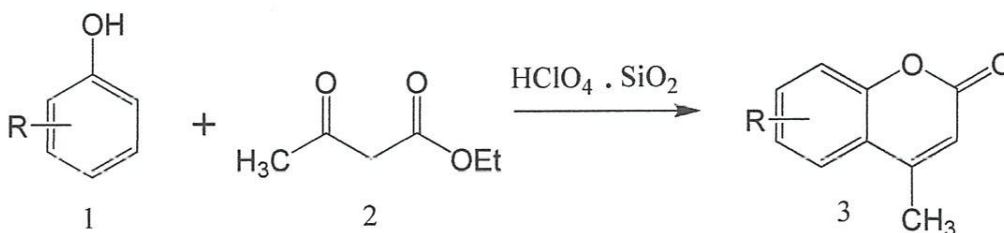


Figure I-24 : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol utilisant Catalyseur hétérogène ($\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$).

B. Rajithaa et al [33] ont utilisé le chlorure de cuivre de dipyridine comme un catalyseur efficace. Dans la réaction de condensation de Pechmann entre les phénols et l'acétoacétate d'éthyle, dans un milieu exempt de solvant conduisant à la formation de dérivés de la coumarine en utilisant à la fois un chauffage classique et l'irradiation à micro-ondes en donnant d'excellents rendements avec de bonne pureté.

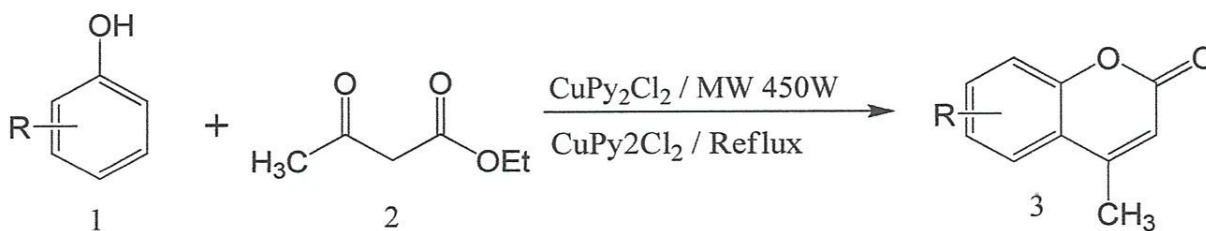


Figure I-25 : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et les phénols substitués utilisant comme catalyseur le chlorure de cuivre de dipyridine.

Chapitre I : Les coumarines

Reddy B. M., et al [34] ont utilisé un catalyseur à base de gel de silice supporté par l'acide sulfurique (H_2SO_4 / de gel de silice) dans la synthèse des coumarines substituées par la réaction de Pechmann à 120°C avec des rendements élevés sans solvant en vertu de condition de réaction avec des temps de réaction courts. Cette méthode offre des améliorations capitales sur de nombreuses options pour la synthèse des coumarines en matière de rendement, simplicité de produits et en évitant les aspects écologiques ; catalyseurs et solvants toxiques.

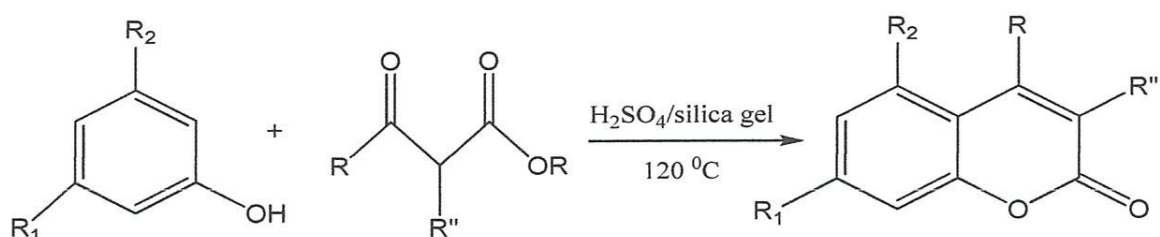
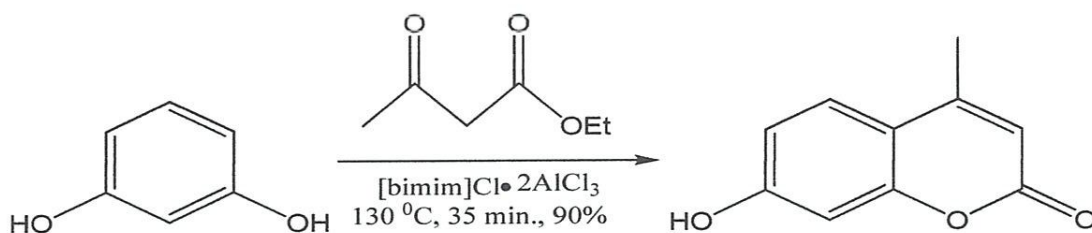
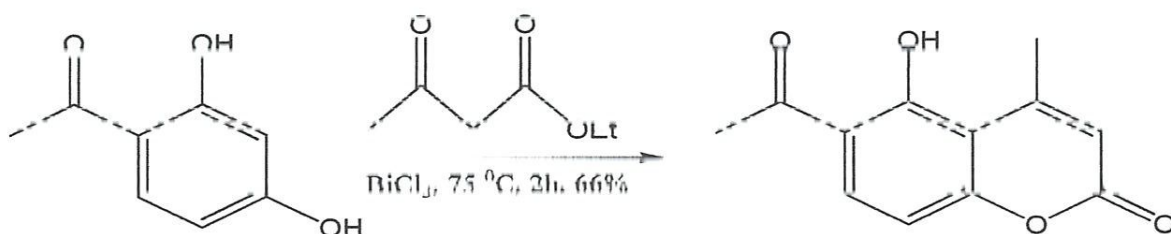


Figure I-26 : réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -céto-esters substitués utilisant un catalyseur acide à base de gel de silice.

▪ Exemple 1[35]



▪ Exemple 2[36]



La réaction de Pechmann est l'une des plus simples et directes des procédés pour la synthèse des coumarines, car elle se déroule à partir de matières de départ très simples, à

Chapitre I : Les coumarines

savoir, les phénols et les β -cétoesters ou des acides carboxyliques α, β -insaturés en utilisant divers catalyseurs, tels que l'acide sulfurique [37], l'acide trifluoroacétique [38], le pentoxyde de phosphore [39], [40] $ZrCl_4$, $TiCl_4$ [41] et les liquides ioniques [42]. Cependant, la plupart de ces procédures exigent un temps de réaction assez long (24 h [43], 20 h [44]), à haute température (150 °C) [45] et l'irradiation aussi micro-ondes [46]. Il ya également eu quelques tentatives pour trouver des voies de synthèse alternatives, respectueuses de l'environnement. Par ces lignes, Nafion-H [47], la zéolite H-BEA, de la zircone modifiée [48], l'argile montmorillonite [49] et d'autres acides solides ont été employées à cet effet dans la condensation Pechmann. Dans le but de trouver une autre méthode de synthèse des coumarines utilisant la réaction de Pechmann, nous avons pensé utiliser un catalyseur un acide solide à base de polystyrène. La sulfonation du polystyrène suivant la méthode Niehoff [50] permet de convertir le polystyrène en une résine échangeuse d'ions cationique, possédant un caractère acide.

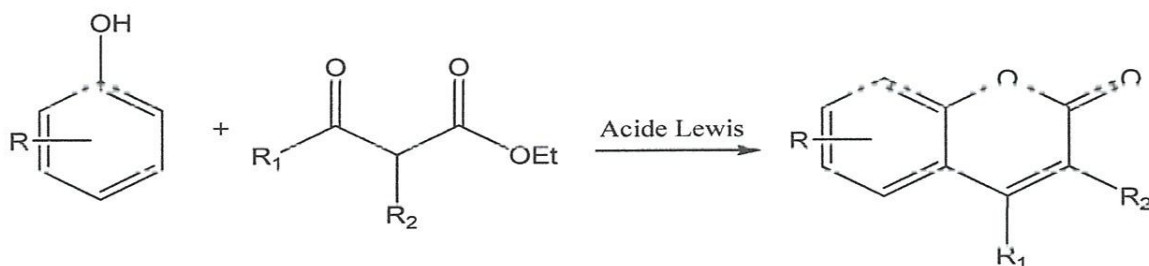


Figure I-27 : réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -cétoesters substitués.



***CHAPITRE II : LES RESINES
ECHANGEUSES D'IONS***

II-1 Les résines échangeuses d'ions

L'échange d'ions est le procédé par lequel des ions contenus dans une solution sont adsorbés sur un matériau "les résines échangeuses d'ions" pour être remplacés par une quantité équivalente d'autres ions de même polarité. Cette capacité d'échange, spécifique à chaque résine est limitée. A saturation, il convient de procéder à la "régénération" des résines pour leur redonner tout leur potentiel d'échange d'origine.

La plus part des résines utilisées de nos jours sont des matières synthétiques produites à partir de polymères capables d'échanger des ions avec des ions dans une solution qui les traverse. Le nombre et la variété des groupes fonctionnels influencent la capacité d'échange et la sélectivité pour les ions de ces résines.

On classe les résines en deux catégories en fonction de la nature de l'ion qui vont être échangés. Si on échange un anion, on parle de résine anionique et si c'est un cation qui est échangé on parle de résine cationique (Benson, J. R., et Woo, D. J. 1984) [51].

II-1-1 Résine anionique:

Qui échange réversiblement des anions. Une résine anionique est chargée positivement (Bolto, B. A., et Pawlowski, L. 1988) [52].

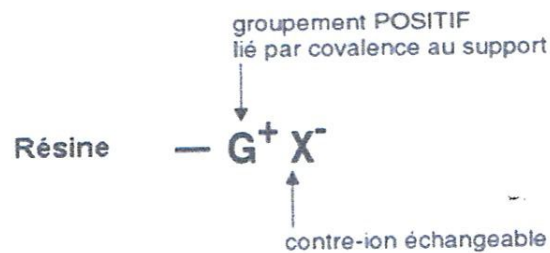
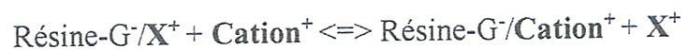


Figure II-1 : exemple de résine échangeuse d'anion

II-1-2 Résine cationique:

Qui échange réversiblement des cations. Une résine cationique est chargée négativement (Bolto, B. A., et Pawlowski, L. 1988) [52].



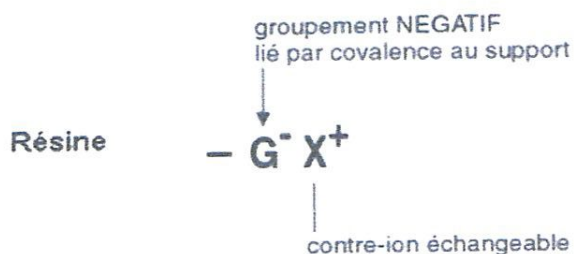


Figure II-2 : exemple de résine échangeuse de cation

Dans notre cas on a travaillé avec les résines échangeuses de cation.

II-1-3 La résine Amberlyst -15 :

Au cours de la dernière décennie, la chimie d'Amberlyst-15 a connu un développement rapide. Cet intérêt croissant pour Amberlyst-15 est principalement dû à ses propriétés douces et hautement sélectives, combinées à son caractère respectueux de l'environnement et à sa disponibilité commerciale. Amberlyst-15 n'est pas utilisé habituellement dans la synthèse organique comme autres catalyseurs hétérogènes acides réutilisables pour diverses transformations sélectives de molécules simples et complexes [53].

II-1-3-a Définition de la résine Amberlyst-15 :

Amberlyst-15 a joué un rôle important dans la synthèse organique notamment dans ses applications synthétiques polyvalentes dans différentes transformations chimiques. Les réactions comprennent l'estérification, la transestérification, et la synthèse des coumarines. Les catalyseurs peuvent être régénérés et recyclés.

La figure II-3 (a gauche et a droite) montre une image SEM (Scanning Electron Microscopy) de la résine Amberlyst-15 Il s'agit d'une résine échangeuse d'ions à base de polystyrène macro-réticulaire avec un groupe sulfonique fortement acide.

Ainsi, il sert d'excellente source d'acide fort. Il a été utilisé dans diverses réactions catalysées par des acides. Il est facile à mesurer, sûr d'utiliser, et facilement éliminé à la fin de la réaction. Un avantage supplémentaire est que le catalyseur peut être régénéré et peut être utilisé plusieurs fois.

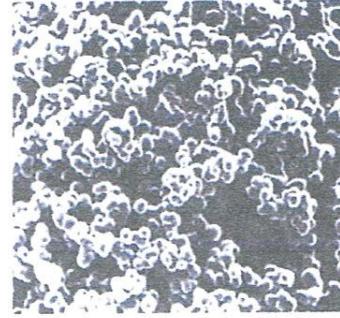
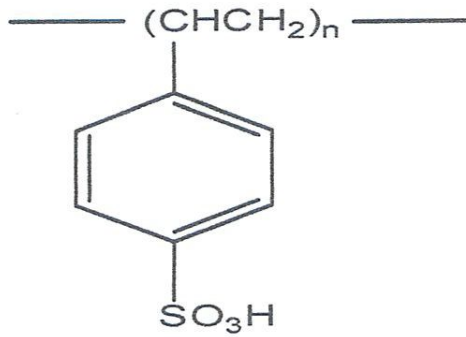


Figure II-3 : Amberlyst-15

II-1-3-b Informations générales et caractéristiques structurelles d'Amberlyst-15 :

Amberlyst -15 est un solide gris-marron a les propriétés physiques suivantes :

Tableau II-1 : Propriétés physique de la résine Amberlyst-15

<i>Forme ionique expédiée</i>	Hydrogène
<i>Concentration des sites actifs</i>	≥1.7 eq/L; ≥4.7 eq/kg
<i>Capacité de maintien de l'humidité</i>	52 à 57% (forme H ⁺)
<i>Poids à l'expédition</i>	770 g/L
<i>La taille des particules</i>	0.600 à 0.850 mm
<i>Diamètre moyen des pores</i>	300Å
<i>Température de fonctionnement maximale</i>	120 °C (250 °F)

II-1-4 La résine Amberlyst -200 :

II-1-4-a Définition de l'Amberlyst-200 :

Amberlyst 200 est une résine macroréticulaire fortement échangeuse de cations acides qui présente une stabilité physique et chimique extraordinaire. Les propriétés inhabituelles de

Chapitre II : Les résines échangeuses d'ions

l'amberlyst 200 ont permis à cette résine de devenir un contributeur majeur dans la résolution de problèmes inhérents à de nombreuses applications d'échange d'ions.

II-1-4-b Informations générales et caractéristiques structurelles d'Amberlyst 200 :

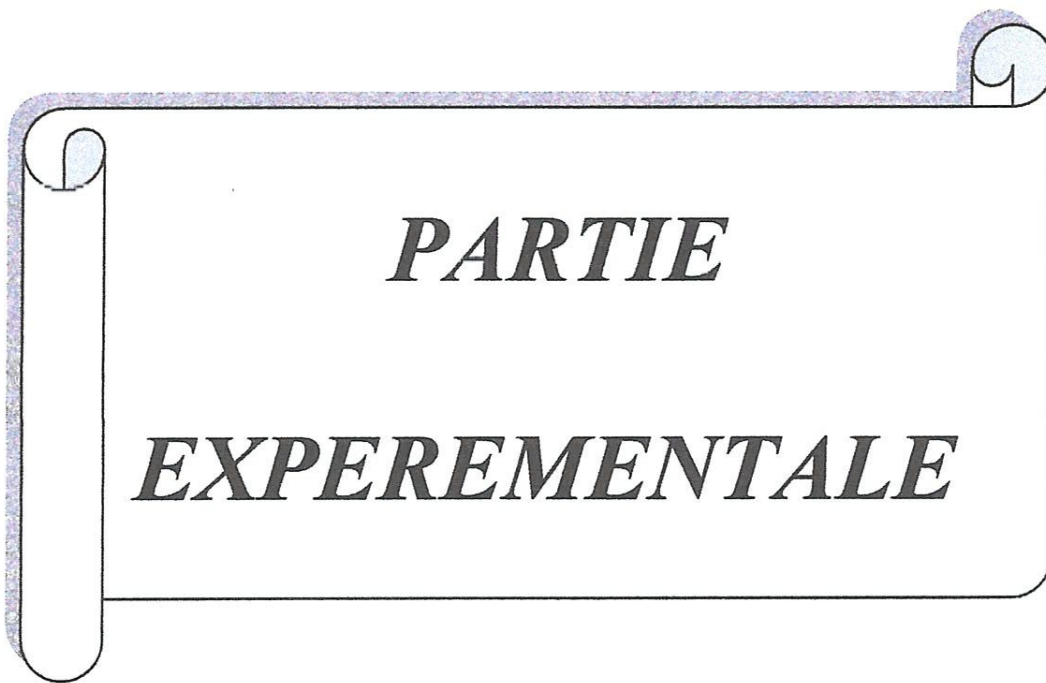
Les tableaux II-2 et II-3 récapitulent les données présentées dans ces notes énumérant les propriétés physiques et suggérant des conditions de fonctionnement dans lesquelles des performances optimales peuvent être réalisées en utilisant Amberlyst 200.

Tableau II-2 : Conditions d'exploitation suggérées de la résine Amberlyst-200

	<i>Cycle du sodium</i>	<i>Cycle de l'hydrogène</i>
<i>PH</i>	1 à 14	1 à 14
<i>Température maximale</i>	250 °F (121 °C)	250 °F (121 °C)
<i>Concentration de régénérant</i>	10% NaCl	4 à 10% HCl ou 1 à 5% H ₂ SO ₄

Tableau II-3 : Propriétés physiques de l'amberlyst-200

<i>Forme ionique</i>	Sodium
<i>Forme</i>	Particules sphériques
<i>Densité</i>	768 à 832 g/l Déterminé par le lavage et le drainage dans une colonne de deux pouces de diamètre
<i>Poids d'expédition</i>	800 g/l
<i>Teneur en humidité</i>	48%
<i>Taille effective</i>	0.49 mm
<i>Coefficient d'uniformité</i>	2.0 maximum



PARTIE
EXPERIMENTALE



***CHAPITRE III : SYNTHESE
DES COUMARINES***

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Motivation :

Notre but que nous allons exposer dans la partie expérimentale est de chercher les meilleures conditions d'utilisation de notre catalyseur la résine Amberlyst-15 dans la réaction de Pechmann. Dans ce cas nous avons procédé à étudier l'influence de certains facteurs intervenant dans la réaction de Pechmann permettant de donner à celle-ci les meilleures conditions pour obtenir le meilleur rendement de réaction. On peut citer :

L'influence de la quantité de résine.

L'influence du solvant.

III-1 Matériels et appareillage

III-1-1 L'évaporateur rotatif :

L'évaporateur rotatif (ou rotavap, ou rotavapor) est un appareil utilisé en chimie afin de distiller rapidement des solvants, dans le but de concentrer partiellement une solution ou pour concentrer à sec (on enlève tout le solvant) une solution ou une suspension. Le principe de cet appareil est basé sur la distillation simple sous vide, qui permet d'éliminer rapidement de grandes quantités de solvant, bien que partiellement.

La solution est mise en rotation dans un ballon adapté pour éviter des bulles d'ébullition trop grosses ou mousseuses, pour augmenter la surface en contact avec l'air ainsi que pour éviter l'aspiration de la solution lors de la baisse de pression (grâce à la force centrifuge qui la plaque contre les parois du ballon). Ensuite, la pression est diminuée grâce, généralement, à une trompe à eau et la solution est chauffée en fonction du solvant à éliminer- pour compenser le caractère endothermique de la réaction.

L'évaporateur rotatif est typiquement un appareil de laboratoire. Il est constitué de différentes parties :

Un bain-marie d'eau afin de chauffer la solution à concentrer.

Un ballon dont la forme est adapté.

Un réfrigérant qui condense les gaz.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Un ballon réceptacle dans lequel les gaz condensés sont recueillis.

Un dispositif qui fait tourner le ballon suivant son axe de symétrie afin de permettre une homogénéisation du milieu et une évaporation tranquille.

L'évaporateur rotatif que nous avons utilisé est de marque Nahita 503, capacité : 4 litres



Figure III-1: Evaporateur rotatif

III-1-2 Chromatographie sur couche mince CCM :

La chromatographie sur couche mince (CCM, en anglais TLC pour Thin layer chromatography) est une technique de chromatographie planaire dont la phase mobile est liquide. Elle est couramment utilisée pour séparer des composants dans un but d'analyse (CCM analytique) ou de purification (CCM préparative). Elle comprend :

Une phase stationnaire : une couche mince de matériel absorbant (usuellement du gel de silice, de l'oxyde d'aluminium ou de la cellulose) ;

Une phase liquide, dite phase mobile ou éluant : un solvant ou un mélange de solvants qui va entraîner les composés à se séparer le long de la phase stationnaire.

III-1-2-a Constitution d'une plaque de CCM :

Une plaque de CCM est un support en verre, en aluminium ou en plastique sur lequel a été étalée une phase stationnaire en couche uniforme. L'épaisseur de cette couche est de l'ordre de 0,2 mm (200 μm) pour une plaque analytique et 1-3 mm pour une plaque préparative.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

La progression des réactions ainsi que le contrôle de pureté ont été suivies par chromatographie sur couche mince en employant des plaques commerciales de silice sur un support en aluminium (Merk KGaA, KIESELGEL gel de silice 60 F254). La révélation de celles-ci a été réalisée d'une part à l'aide d'une lampe ultraviolette (254 nm) et, d'autre part, à l'aide des cristaux d'iode.

III-1-2-b Révélation à la CCM:

Les différentes étapes de la procédure pour la préparation, l'élution et la révélation de plaques de CCM ont été réalisées.

On trace un trait horizontal (la ligne de base) à environ 1 cm du bas de la plaque de CCM. On dépose, à l'aide d'un tube capillaire, une petite quantité d'une solution de nos produits dilués dans l'éther.

On prépare à côté, un éluant constitué d'un mélange de deux solvants qui recouvrira le fond de la cuve sur environ 5 mm de hauteur, et on laisse saturer la cuve. (C'est-à-dire : laisser la cuve fermée et laisser les vapeurs de l'éluant 'remplir' le volume de la cuve, environ 5-10 min). Le mélange de solvants qu'on a utilisé :

- Toluène / acétate d'éthyle dans les proportions : 50 / 50

On place la plaque de CCM dans la cuve contenant l'éluant. Le solvant monte le long de la plaque par capillarité. Lorsqu'il arrive presque en haut de la plaque, on sort celle-ci de la cuve, on marque la ligne de front (là où l'éluant s'est arrêté de migrer).

Pour visualiser les différentes taches, on commence par placer la plaque dans une cuve contenant des cristaux d'iode pendant un certain temps jusqu'à apparition des taches. Les résultats des rapports frontaux R_f sont présentés dans le tableau III.1.

Le contrôle de la réaction par la CCM montre dans plusieurs cas la disparition du composé phénolique et apparition uniquement de la coumarine produit de la réaction.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

III-2 Résultats et discussions

III-2-1 Synthèse des composés phénoliques

Dans un premier temps nous avons synthétisé quelques phénols que nous utiliserons par la suite comme réactifs dans la réaction de Pechman. Pour cela nous avons utilisé la méthode décrite par la réaction de Sandmeyer entre une amine aromatique et le nitrite de sodium en présence de l'acide sulfurique.

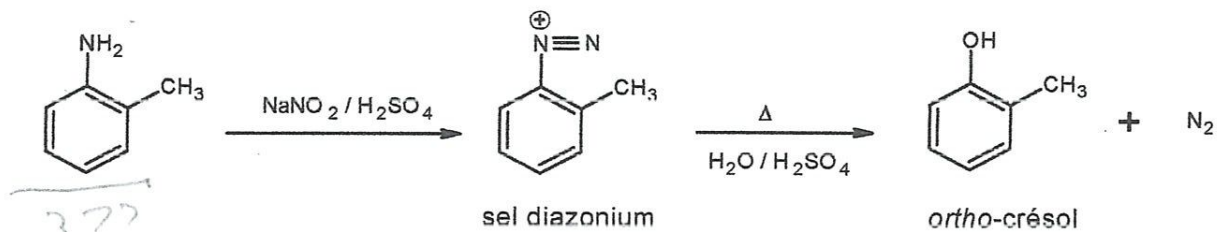


Figure III-2 : La synthèse de l'ortho-crésol

III-2-1-a Synthèse de l'ortho-crésol :

Matières premières :

- Amino-2 toluène (o-toluidine) : 10,75g
- Nitrite de sodium : 7g
- Acide sulfurique concentré : 37,5 mL
- Papier iodo-amidonné

Mode opératoire :

Préparation du sel diazonium :

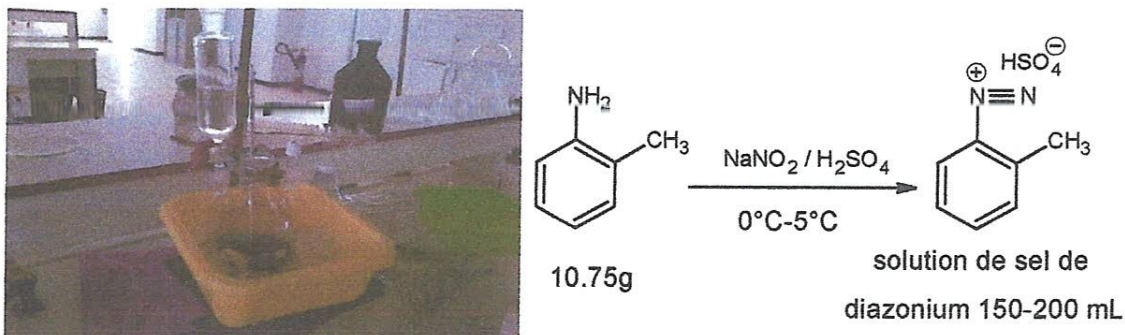


Figure III-3 : Préparation du sel diazonium

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Dans une erlen de 500 mL on dilue avec précautions 15 mL d'acide sulfurique concentré dans 125 mL d'eau. On dissout totalement dans la solution acide obtenu 10,75g d'ortho-2-toluène finement broyé en chauffant le milieu pour accélérer la dissolution de l'amine. La solution obtenue est ensuite refroidit dans un bain de glace jusqu'à atteindre une température entre 0 et 5°C. A cette solution on ajoute lentement une solution froide préalablement préparée de 7g de nitrite de sodium dilué dans 75 mL d'eau en maintenant la température entre 0 et 5°C. On contrôle l'excès de l'acide nitreux avec le papier iodo-amidoné.

Préparation de l'ortho-crésol :

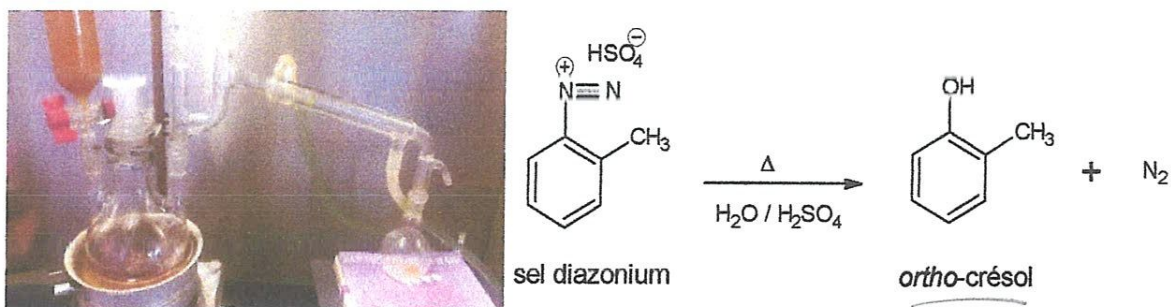


Figure III-4 : Préparation de l'ortho-cresol

Dans un montage approprié présenté dans la figure III-4, on porte à ébullition dans un ballon tricol de 500 mL une solution de 22,5 mL d'acide sulfurique dans 85 mL d'eau. A cette solution on ajoute la solution du sel diazonium préparée en distillant en continu.

On poursuit la distillation jusqu'à l'obtention d'environ 200 mL de distillat, présenté sous forme de deux phases : une phase aqueuse et une phase organique. On récupère la phase organique qui est notre produit l'ortho-crésol. On procède ensuite à l'aide d'une ampoule à décanter à faire trois extractions par solvant (diéther) avec la phase aqueuse pour récupérer le reste de phénol dissout dans cette phase. La solution étherée est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de l'éther à l'aide de l'évaporateur rotatif on récupère notre phénol dont la masse est : 6,5g correspondant à un rendement de 60,47%.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

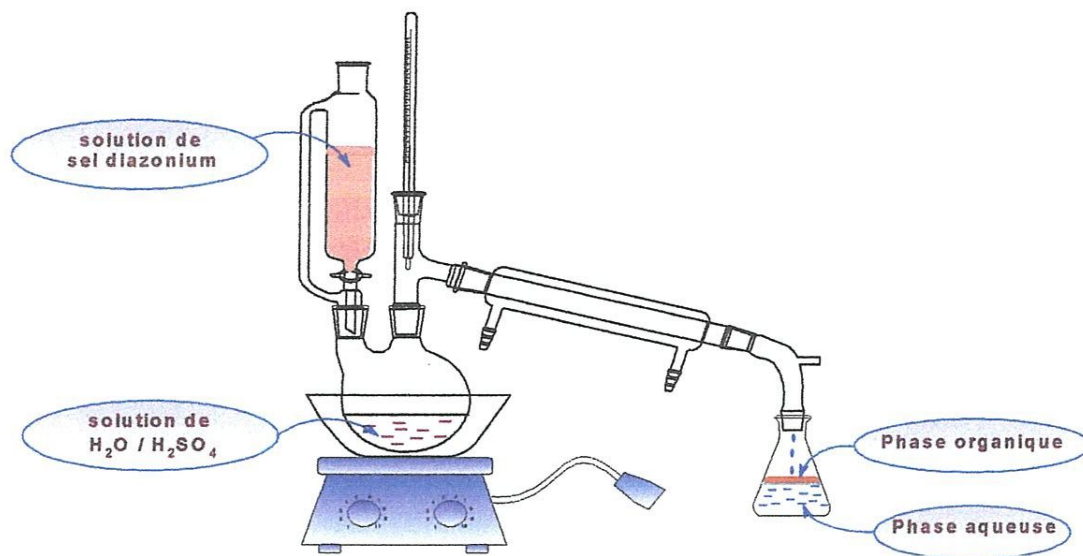


Figure III-5 : montage de la réaction de synthèse de l'ortho-crésol

III-2-1-b Synthèse du méta-crésol :

Le méta-crésol est obtenu avec la même procédure qu'on a utilisé pour la synthèse de l'ortho-crésol, nous avons obtenu une masse de 7 g correspondant à un rendement de 65,12%

III-2-2 Synthèse de la coumarine

III-2-2-a Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman utilisant l'APTS comme catalyseur acide :

Avant de procéder à la synthèse des coumarines par notre méthode utilisant la résine amberlyst A-15 comme catalyseur, nous avons pensé qu'il est préférable de réaliser cette synthèse mais en procédant par une méthode bien connue utilisant l'acide para toluène sulfonique (APTS) comme catalyseur acide. Ce qui nous permettra de comparer par la suite les propriétés physico-chimiques des coumarines obtenus suivant les deux méthodes pour avoir une idée si nos produits obtenus avec notre méthode sont identiques à ceux obtenus avec l'APTS.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

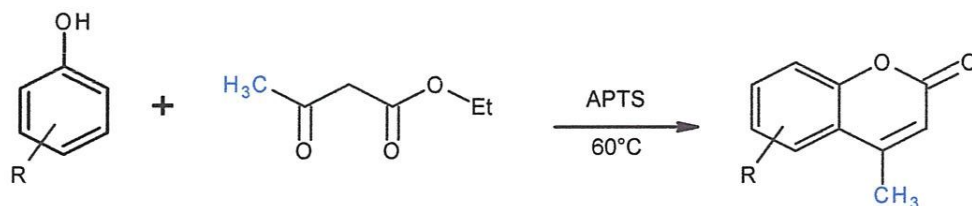


Figure III-6 : synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur

Matières premières :

- Composés phénoliques
- Acétylacétate d'éthyle
- APTS

Mode opératoire :

On prépare un bain-marie d'eau dans un béccher de 250 mL, dont la température doit être au voisinage de 60-70 °C. Dans un ballon bicol de 50 mL, on introduit, quantitativement :

- 1,10 g (10 mmol) de 1,3 diphénol (réborcinol), quantité pré-pesée,
- 1,30 g (10 mmol) de 3-oxobutanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle), quantité pré-pesée,
- 0,17 g d'APTS, quantité pré-pesée.

Le ballon contenant le mélange ainsi obtenu est introduit dans le bain marie qu'on a préparé précédemment et bien mélangé avec une baguette de verre. Le mélange est chauffé pendant un certain temps sous agitation magnétique, le milieu devient liquide homogène.

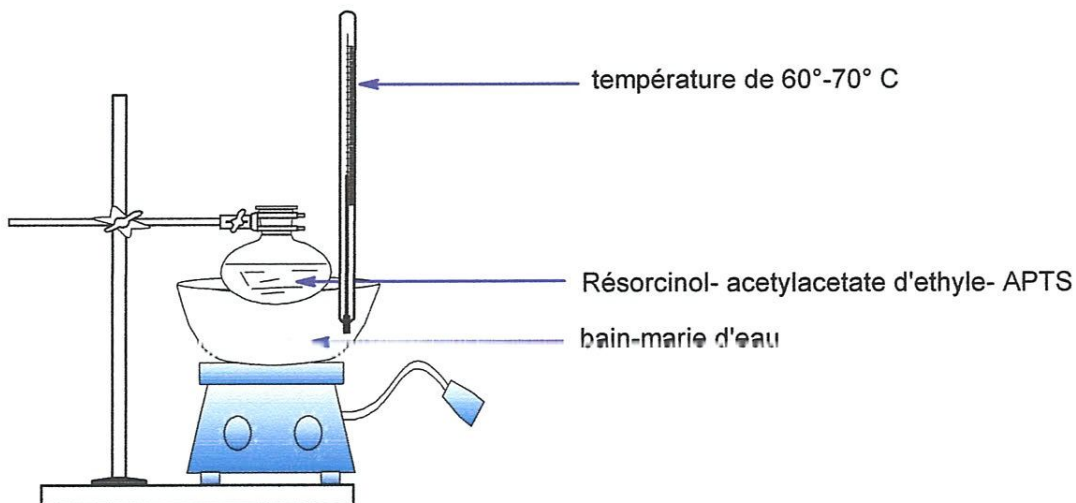


Figure III-7: montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans l'APTS

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Une fois la réaction achevée après 3h, on laisse refroidir à l'air libre le ballon contenant le mélange réactionnel. Sous agitation magnétique, on y ajoute progressivement 7,5 mL d'eau distillée. Un solide commence à se cristalliser, on continue le refroidissement pour achever la cristallisation. Après filtration on récupère notre produit solide qu'on essaie de purifier par la recristallisation dans un mélange de solvant éthanol-eau (proportion d'éthanol : 70 % en volume). On collecte les cristaux purifiés on les pèse, on mesure leur point de fusion et leur facteur de rétention R_f .

Masse du produit obtenu : 1g

Point de fusion : 185 °C

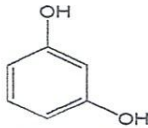
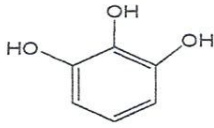
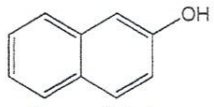
R_f : 0,5 (dans un mélange d'éluant toluène/acétate d'éthyle 50% / 50%).

Nous avons procédé de la même façon en utilisant d'autres composés phénoliques qui sont :

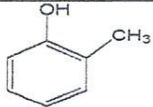
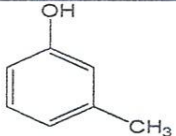
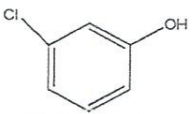
L'*o*-crésol, le *m*-crésol, le 2-naphtol, le *m*-chloro phénol, et le pyrogallol. Sauf que dans le cas du l'*o*-crésol, le *m*-crésol et le *m*-chloro phénol on obtient des coumarines liquides qui ne nécessitent pas de recristallisation, *mais plutôt une purification par extraction de solvant éther/eau.*

Les résultats sont exposés dans le tableau III-1.

Tableau III-1 : Synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur acide

Composé phénolique utilisé	Masse (g) de la coumarine obtenue	Temps de la réaction	Rendement %	Facteur de rétention	Température de fusion °C
 Résorcinol	1	3h	57	0,5	185
 Pyrogallol	0,81	3h	64	0,36	242
 2-naphtol	0,94	3h	65	--	125

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

 <i>o</i>-crésol	1,66	3h	95	0,64	--
 <i>m</i>-crésol	1,38	3h	79	--	--
 <i>m</i>-Chloro phénol	1,44	3h	74	--	--

En utilisant le naphthol la réaction ne donne aucune formation de produits, la CCM n'indique aucune tache de produit de réaction, en plus la mesure du point de fusion du produit récupéré correspond à celui du 2-naphthol proche de 122 °C.

III-2-2-b Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst A-15 comme catalyseur acide :

Notre but est donc de trouver les meilleures conditions permettant d'obtenir une coumarine avec des bons rendements via la réaction de Pechmann, utilisant un nouveau catalyseur la résine amberlyst A-15. Nous avons commencé à étudier tout d'abord l'influence des solvants dans la réaction, en utilisant comme quantité de résine amberlyst A-15 0,8 g. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1h30.

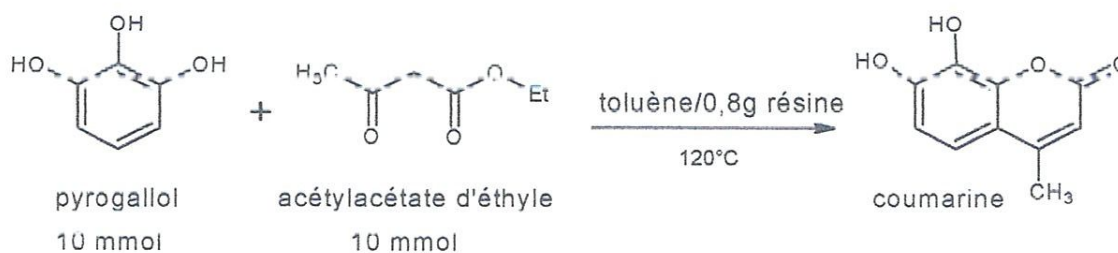


Figure III-8 : Synthèse de la coumarine utilisant la résine amberlyst A-15 comme catalyseur

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

III-2-2-b-1 Etude de l'influence du solvant :

Procédé général de synthèse de la coumarine :

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant on introduit 0,8g (8 mmol) de résorcinol et 0,8g de résine auquel on ajoute 1 ml d'acétylacétate d'éthyle (1,03g, 8 mmol) et 6 ml de solvant toluène. Le mélange réactionnel mis sous agitation magnétique est chauffé à reflux à une température de 120°C. On laisse réagir le milieu réactionnel pendant 1 h 30 min.

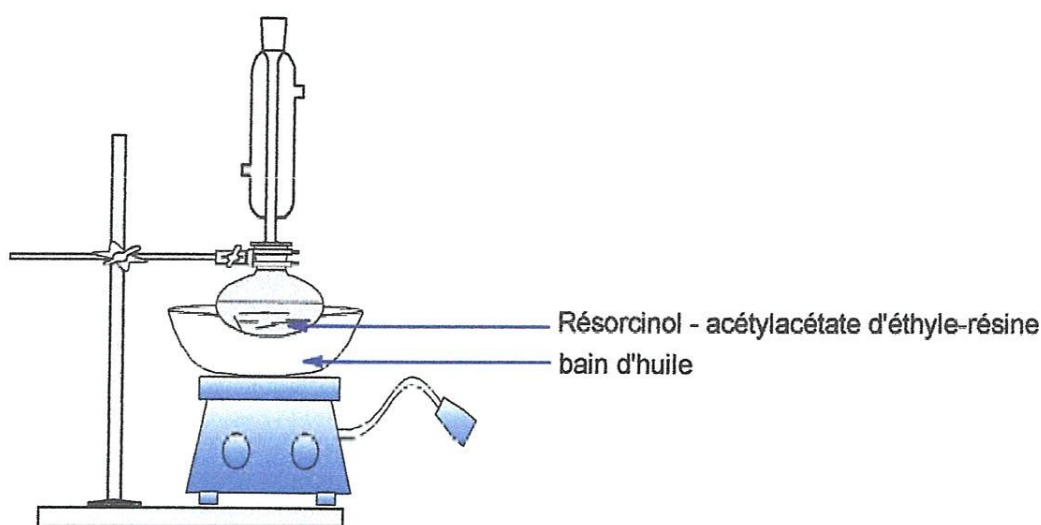


Figure III-9 : montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans la résine

On laisse refroidir le mélange, on obtient un produit solide qu'on dissout à chaud dans 8 ml de méthanol. On procède après, à l'élimination de la résine par simple filtration sous vide. La solution ainsi récupérée est passée sur un évaporateur rotatif pour évaporer les solvants. On obtient un solide blanc brut qui est recristallisé dans une petite quantité d'un mélange d'eau-éthanol 50/50.

Le déroulement de la réaction avec d'autres solvants s'effectue de la même façon. Nous avons choisi comme solvants le dichlorométhane et un solvant polaire l'éthanol. Les masses du produit obtenu variant selon le solvant utilisé sont présentées dans le tableau III-2.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Tableau III-2 : Influence du solvant

Solvant utilisé	Masse du produit obtenu en g	Rendement %	Facteur de rétention
Toluène	1	71	0,6
Dichlorométhane	0,81	57,5	0,5
Ethanol	0,65	46	0,5

On constate que le meilleur rendement est rencontré quand on utilise le toluène comme solvant. En présence de dichlorométhane le rendement est moyen, par contre en utilisant un solvant polaire comme l'éthanol le rendement est faible.

III-2-2-b-2 Etude de l'influence de la quantité de résine :

La réaction que nous avons effectuée précédemment était en présence d'une certaine masse de résine, qui est utilisée généralement dans la réaction de Pechmann qui nécessite une température de 120 °C. Et comme on a fait une étude sur l'influence du solvant qui nous a permis de conclure que le meilleur solvant est le toluène, nous avons donc choisi ce solvant le déroulement de la réaction pour effectuer une étude de l'influence de la quantité de résine. On fait varier à chaque fois cette quantité en partant de 0,4g d'amberlyst A-15, cherchant ainsi la quantité qui donne le meilleur rendement en coumarine. Nous avons choisi comme quantité de résine les masses suivantes : $m = 0,4\text{g}$, $m = 0,8\text{g}$, $m = 1,2\text{g}$, $m = 1,6\text{g}$.

Les résultats sont présentés dans le tableau (III-3).

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

Tableau III-3 : Influence de la quantité de résine amberlyst A-15

Masse de la résine en g	Masse du produit obtenu en g	Rendement %
0,4	0,56	40
0,8	1	71
1,2	1,32	94
1,6	0,73	52

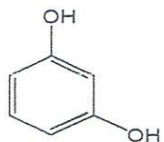
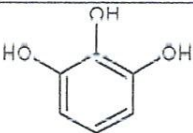
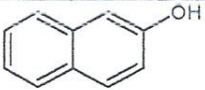
On constate que le meilleur rendement rencontré est celui quand on utilise 1,2 g de résine.

Cette étude nous a permis de faire sortir les meilleures conditions qui sont celles utilisant une quantité de résine égale à 1,2g et comme solvant le toluène.

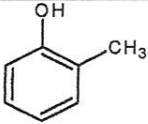
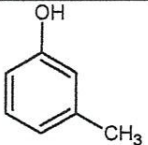
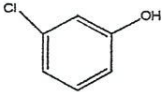
Nous avons appliqué ces conditions pour la synthèse des coumarines à partir d'autres phénols. Les résultats sont rassemblés dans le tableau (III-4).

III-2-2-b-3 Synthèse des coumarines à partir d'autres phénols :

Tableau III-4 : Synthèse des coumarines en présence de toluène comme solvant

Composé phénolique utilisé	Masse (g) de la coumarine obtenue	Temps de la réaction	Rendement %	Facteur de rétention	Température de fusion °C
 Résorcinol	1,32	1h30	94	0,5	185
 Pyrogallol	1,2	1h30	78	0,36	242
 2-naphtol	0,5	1h30	31	--	125

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

 <i>o</i>-crésol	2,67	1h30	--	0,48	--
 <i>m</i>-crésol	0,65	1h30	47	0,62	--
 <i>m</i>-chloro Phénol	0,73	1h30	47	--	--

En utilisant le toluène comme solvant et à part le rendement obtenu avec le pyrogallol qui est assez faible, les rendements obtenus avec les autres phénols sont excellents surtout avec le résorcinol et le pyrogallol. Avec l'*o*-crésol on obtient en fin de réaction 2,67g de produit, Cette quantité obtenue est bien supérieure à 1,74 g quantité théorique qu'on devait obtenir, ce qui veut dire que la réaction n'est pas encore terminée, la coumarine obtenue contient encore le produit de départ, cependant nous avons aucune idée sur le rendement exacte en coumarine.

Avec le naphthol, l'analyse par CCM indique la présence de plusieurs produits formés en fin de réaction, ce qui ne nous permet pas de connaître avec exactitude le rendement en coumarine.

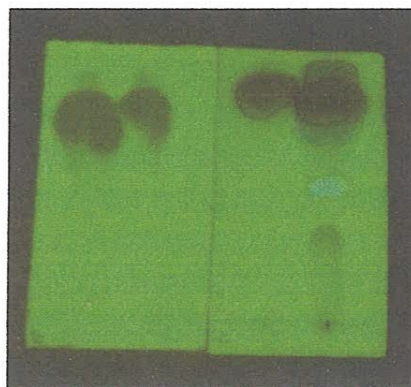


Figure III-10 : Analyse par CCM du naphthol en présence de toluène comme solvant

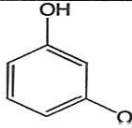
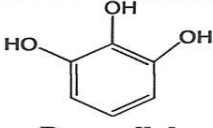
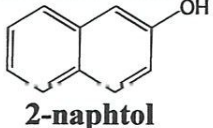
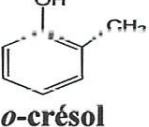
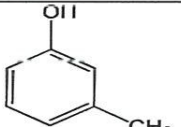
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

En comparant les résultats obtenus en utilisant le catalyseur amberlyst A-15 (tableau III-5) avec ceux obtenus avec l'APTS, nous pouvons constater que la méthode utilisant l'APTS comme catalyseur présente 02 avantages;

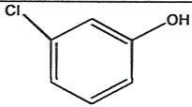
- 1- des rendements plus élevés,
- 2- La réaction s'effectue en absence de solvant.

Par contre la méthode utilisant l'amberlyst A-15 présente le seul avantage dans le traitement facile du mélange réactionnel obtenu en fin de réaction. En effet à la fin de la réaction notre catalyseur est séparé du mélange du milieu réactionnel par simple filtration, ce qui facilitera la purification de notre produit de la réaction.

Tableau III-5 : Etude comparatif des rendements entre les 02 méthodes

Composé phénolique utilisé	Rendement % Avec APTS	Rendement % Avec Amberlyst A-15
 Résorcinol	57	94
 Pyrogallol	64	78
 2-naphtol	65	31
 o-crésol	95	--
 m-crésol	79	47

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

 m-Chloro phénol	74	47
---	----	----

III-2-2-c Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst 200 comme catalyseur acide :

Nous nous sommes intéressés aussi à utiliser une autre résine échangeuse d'ions cationique ; l'amberlyst 200, qui a un caractère acide comme la résine amberlyst A-15.

Nous avons effectués plusieurs réactions dans les mêmes conditions que ceux utilisées avec l'amberlyst A-15, à savoir ;

Température : 120° C

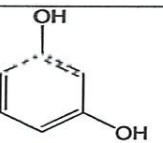
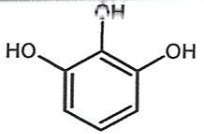
Quantité de résine : 1,2g

Temps de réaction : 1h30

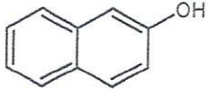
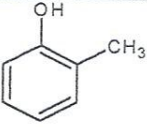
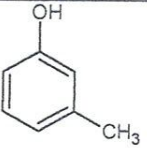
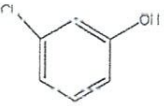
Solvant : toluène

Les résultats sont exposés dans le tableau

Tableau III-6 : Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlyst 200 comme catalyseur acide

Composé phénolique utilisé	Masse (g) de la coumarine obtenue	Temps de la réaction	Rendement %	Facteur de rétention	Température de fusion °C
 Resorcinol	1,33	1h30	94	0,3	--
 Pyrogallol	1,50	1h30	98	0,74	--

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES COUMARINES

 2-naphthol	1,37	1h30	85	--	--
 <i>o</i>-crésol	1,34	1h30	96	0,61	--
 <i>m</i>-crésol	1,66	1h30		0,7	--
 <i>m</i>-chloro Phénol	1,50	1h30	97		--

Contrairement à ce que nous attendions, malheureusement cette méthode ne marche pas puisque aucun produit d'arrivé ne s'est formé. L'analyse par CCM n'indique pas la présence de produits obtenus.



CONCLUSION

CONCLUSION

L'étude présentée dans ce mémoire repose sur la synthèse des coumarines suivant la réaction de Pechmann utilisant comme catalyseur la résine Amberlyst-15 qui est utilisé habituellement dans certaines réactions en synthèse organique comme catalyseur acide.

Les résultats obtenus comparés à ceux obtenues dans la littérature notamment avec l'APTS comme catalyseur montre que la méthode que nous avons effectué dans laquelle nous avons utilisé le catalyseur amberlyst-15 donne des résultats moyennement satisfaisant avec l'avantage que notre catalyseur peut être séparé du milieu réactionnel par simple filtration.

Pour améliorer la méthode que nous avons suivie pour la synthèse des coumarines il reste encore beaucoup de travail à faire.

Au cours de mon travail dans le laboratoire j'ai appris beaucoup de choses me permettant d'acquérir des connaissances supplémentaires non seulement dans le domaine de la synthèse organique mais aussi dans le traitement des mélanges réactionnels. .



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHYQUES

- [1] Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales, 3^{ème} Edition, Tec et Doc, Paris.
- [2] Ford, R.A. (2001). The *in vitro* dermal absorption and metabolism of coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. Food and chemical toxicology.
- [3] Alignan, M. (2006). « Phoma du Tournesol : déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie », Thèse de doctorat Toulouse.
- [4] Bruneton, J. (2001). Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux, 2^{ème} Edition, Tec et Doc, Paris.
- [5] Harkati, B. (2011). « Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille ASTERACEAE : Scorzonera Undulata », thèse de doctorat UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE.
- [6] Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie et plantes médicinales, 2^{ème} Edition, Paris.
- [7] Ochocka, R. J. (1995). Determination of coumarins from *Chrysanthemum segetum* L. By capillary electrophoresis. Journal of Chromatography A.
- [8] Gupta, M. B., et Nath, R. (1980). Anti inflammatory and antipyretic activities of sitosterol, *Planta medica*.
- [9] Hostettmann, K. (1997). Tout Savoir sur le Pouvoir des Plantes Sources de Médicaments. Editions Favre, Lausanne.
- [10] Schorderet, M. (1992). Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. OPU. Alger.
- [11] Weterman, P. G., et Grundon, M. F. (1983). Chemistry, Chemical Taxonomy Of The Rutales, Academic Press London-New york.
- [12] Lièvre, K. (2004). « Modification de la composition en molécules pharmaceutiques (furocoumarines) de la Rue officinale (*Ruta graveolens*) par transformation génétique », Thèse de doctorat Strasbourg.
- [13] Perkin, W.H. (1868). J.Chem. Soc. P 21, 181
- [14] Guerro, M., Robert, A., Michelot, G., Valenti, N. (2002). C.R. Chimie.