

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

UNIVERSITE DE GUELMA

Faculté des mathématiques et de l'informatique et des sciences de la
matière

Département des sciences de la matière



Mémoire de Master

Spécialité : Chimie physique et analytique.

- Présentées par :

AZZOUZ AMIRA

NAILI ZEYNEB

Synthèse des coumarines substituées par la réaction de Pechmann modifiée

- Sous la direction de :

L'encadreur : M^{er} ZEKRI KAMEL EDDINE

Co- encadreur : Prof TEGUICHE MABROUK

Année 2016

-REMERCIEMENT-

Tout d'abord, nous remercions Dieu, notre créateur de nous avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Avant de commencer la présentation de ce travail, nous profitons de l'occasion pour remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur ZEKRI KAMEL qui a proposé le thème de ce mémoire, pour votre accueil et vos conseils tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous remercions également, le co - encadreur prof. TECUICHE MABROUK pour son aide , ces nombreux conseils.

Nous tenons également à remercier messieurs les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait parts en acceptant de siéger à notre soutenance.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues pour mener à bien ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.

- Dédicaces -

Merci mon dieu de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici et de m'avoir donné l'aptitude d'achever ce modeste travail que je dédie particulièrement à :

A Ma tendre Mère NASIRA : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère qui puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études .

A Mon très cher Père H.A.MIDF : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A ma chère belle sœur : WIDED .

A mon cher beau frère : BADRI .

*A mon cher beau frère : RIDA ; son épouse DOUNIA
et sa fille RITEJE.*

*Merci pour leur tendresse, leur complicité et leur
présence.*

*A mon encadreur monsieur ZEKRI : qui ne cesse pas
de m'encourager et me conseiller. Cette humble
dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et
ma profonde estime.*

A tous mes amis et mes collègues :

*Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et
d'une amitié infinie.*

A tous les membres de ma promotion.

*A tous mes enseignants depuis mes premières années
d'études.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de
citer.*

AZZOUZ AMIRA

- Dédicaces -

Que ce travail témoigne de mes respects :

A mes parents : HAKIMA et ABD ALHAMID.

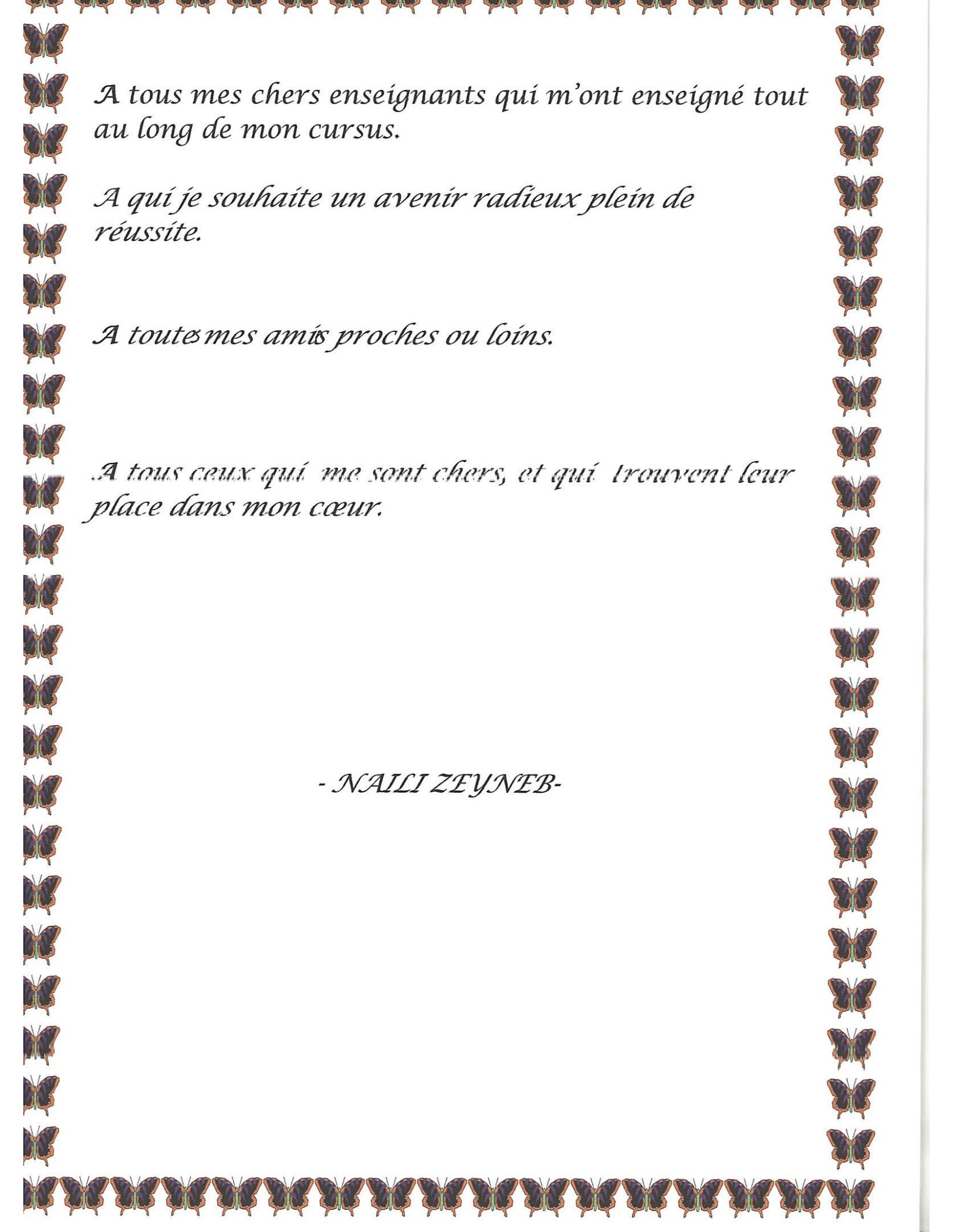
Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

Je dédie aussi ce travail à mes frères : MOHAMED AMINE, MOHAMED SALAH.

A ma soeur : AMINA et sans enfants MARIA, ZAKARIA.

A Mon Incadreur : Votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité mon profond respect.

A decorative border of small, colorful butterflies (purple, orange, and black) frames the entire page. The butterflies are arranged in a repeating pattern along the top, bottom, and sides.

*A tous mes chers enseignants qui m'ont enseigné tout
au long de mon cursus.*

*A qui je souhaite un avenir radieux plein de
réussite.*

A toutes mes amis proches ou loins.

*A tous ceux qui me sont chers, et qui trouvent leur
place dans mon cœur.*

- NALLI ZEYNEB -

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
Figure I-1	structure de la coumarine simple	03
Figure I-2	structure de la rutacultine une coumarine prénylée	03
Figure I-3	structure des furanocoumarines, linéaires et angulaires	04
Figure I-4	exemple de pyranocoumarines simple	05
Figure I-5	exemple de dipyrancoumarines série des calanolides	05
Figure I-6	exemple de dipyrancoumarines série des Inophyllum	06
Figure I-7	exemple de dipyrancoumarines série des Cordatolides	06
Figure I-8	Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des coumarines simples Et l'Umbélliférone	08
Figure I-9	Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des furanocoumarines	10
Figure I-10	réaction de Perkin	11
Figure I-11	synthèse de la coumarine par la réaction de Perkin	12
Figure I-12	réaction de Knoevenagel	12
Figure I-13	Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel sous irradiation de micro-ondes	13
Figure I-14	Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel En présence d'un liquide ionique	14
Figure I-15	Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel en présence de liquide ionique et sous irradiation de micro-ondes	15
Figure I-16	Synthèse de la 3- (méthoxycarbonyl) coumarine (3) non sèche en présence du liquide ionique [MMIM] [MSO4] avec ou sans L-proline en tant que promoteur	15

Figure I-17	Synthèse directe d'acides coumarine-3-carboxylique 3a-k	16
Figure I-18	Synthèse de divers coumarines 3-substitués par condensation de Knoevenagel 5a-j	16
Figure I-19	Réaction de Pechmann	17
Figure I-20	Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol	18
Figure I-21	Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol utilisant catalyseur hétérogène ($\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$)	18
Figure I-22	Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et les phénols substitués utilisant comme catalyseur le chlorure de cuivre de dipyridine	19
Figure I-23	réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -céto-esters substitués	19
Figure I-24	synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky modifiée	20
Figure I-25	synthèse des coumarines par la réaction de Wittig	20
Figure I-26	réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -céto-esters substitués	21
Figure II-1	Synthèse de polymérisation par addition d'un polystyrène sulfoné échangeuse d'ions résin	24
Figure II-2	Caractéristiques pouvant survenir au sein d'une résine échangeuse d'ions sulfonée	25
Figure III-1	banc Kofler.	27
Figure III-2	schéma du chromatogramme	30
Figure III 3	synthèse d'un composé phénolique	30

Figure III-4	synthèse de l'ortho crésol	31
Figure III-5	montage de la réaction de synthèse de l'ortho-crésol	32
Figure III-6	synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur	33
Figure III-7	montage de la réaction de synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur	34
Figure III-8	Synthèse de la coumarine utilisant la résine amberlite IRN-77 comme catalyseur acide	36
Figure III-9	montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans la résine	36

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
Tableau III-1	Synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur acide	35
Tableau III-2	Influence de la quantité de résine amberlite IRN-77	37
Tableau III-3	Influence du solvant	38
Tableau III-4	Synthèse des coumarines en présence de toluène comme solvant	39
Tableau III-5	Synthèse des coumarines en présence de dichlorométhane comme solvant	40
Tableau III-6	Fréquences d'absorption infra rouge des coumarines	41

SOMMAIRE :

INTRODUCTION

Partie théorique

CHAPITRE I : les coumarines

I-1 Définition	02
I-2 Les coumarines dans le règne végétal.....	02
I-3 Diversité structurale des coumarines	02
I-3-1 Coumarines Simples	03
I-3-2 Coumarines Prénylées	03
I-3-3 Furanocoumarines	03
I-3-4 Pyranocoumarines	04
I-3-4-1 Pyranocoumarines simple	04
I-3-4-2 Dipyrancoumarines	05
I-4 Intérêt pharmacologique des coumarines.....	06
I-5 Propriétés physico-chimiques des coumarines.....	07
I-6 Etude de la voie de Biosynthèse des coumarines	07
I-6-1 Biosynthèse des coumarines simples	07
I-6-2 Biosynthèse des coumarines furanocoumarines	09
I-7 Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines	11
I-7-1 La réaction de Perkin.....	11
I-7-2 La réaction de Knoevenagel.....	12
I-7-3 La réaction de Pechmann	17
I-7-4 Réaction de Reformatsky	20

I-7-5 Réaction de Wittig	20
--------------------------------	----

CHAPITRE II : les catalyseurs acides solides

II Les catalyseurs acides solides	22
II-1 Exemples de catalyseurs-acides-solides.....	22
II-1-1 Les polyoxométalates.....	22
II 1-2 Les argiles montmorillonites.....	23
II-1-3 Les zéolithes	23
II-1-4 Les polystyrènes sulfonées (résines échangeuses d'ions)	23
II-2 Propriétés générales des catalyseurs acides solides.....	27

Partie expérimentale

Chapitre III : synthèse des coumarines

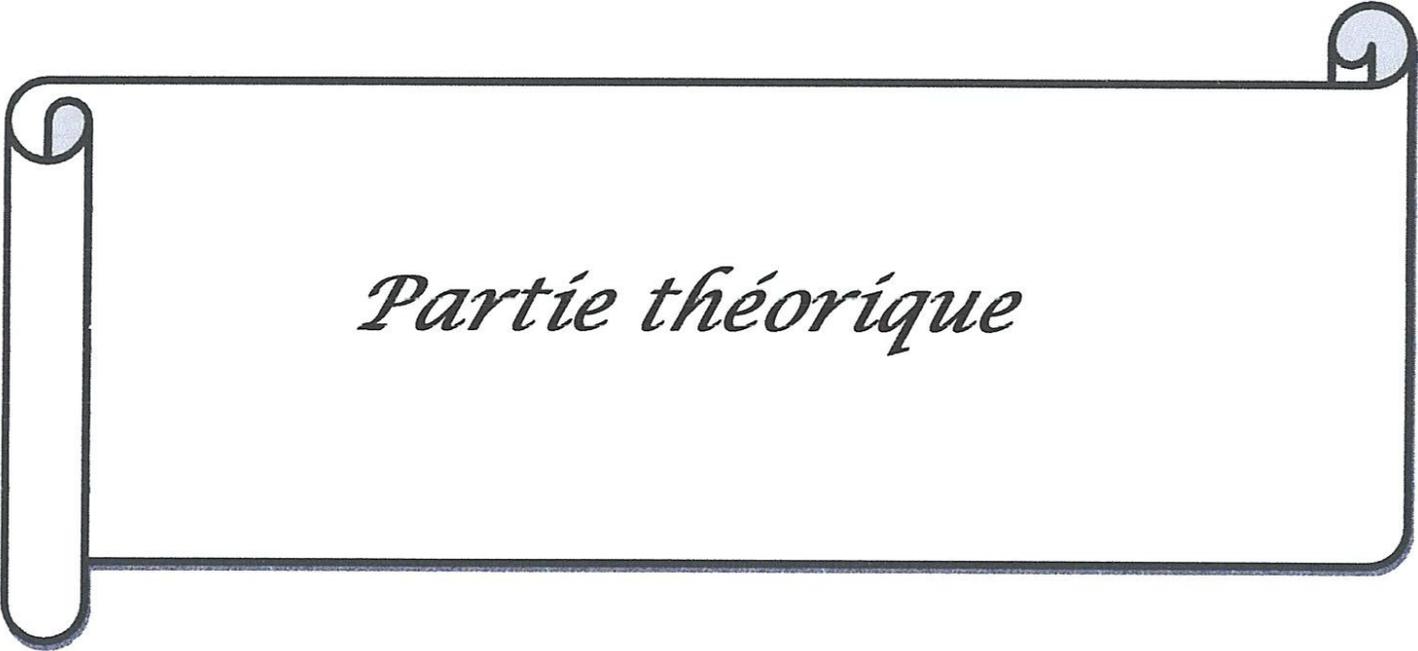
III Motivation	28
III-1 Matériels et méthodes.....	28
III-1-1 Point de fusion	28
III-1-2 Chromatographie sur couche mince CCM	29
III-1-3 Spectroscopie infrarouge	30
III-2 Synthèse des composés phénoliques	20
III-2-1 Synthèse de l'ortho-crésol	31
III-2-2 Synthèse du méta-crésol	33

III-3 Synthèse de la coumarine	33
III-3-1 Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman utilisant l'APTS comme catalyseur acide	33
III-3-2 Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechman utilisant la résine amberlite IRN-77 comme catalyseur acide	36
III-3-2-1 Etude de l'influence du solvant	38
III-4 Synthèse des coumarines à partir d'autres phénols	39
III-4-1 Synthèse des coumarines en présence de toluène comme solvant	39
III-4-2 Synthèse des coumarines en présence de dichlorométhane comme solvant	40
III-5 Analyse spectroscopique par infra rouge	41
CONCLUSION	44
Références bibliographiques	45

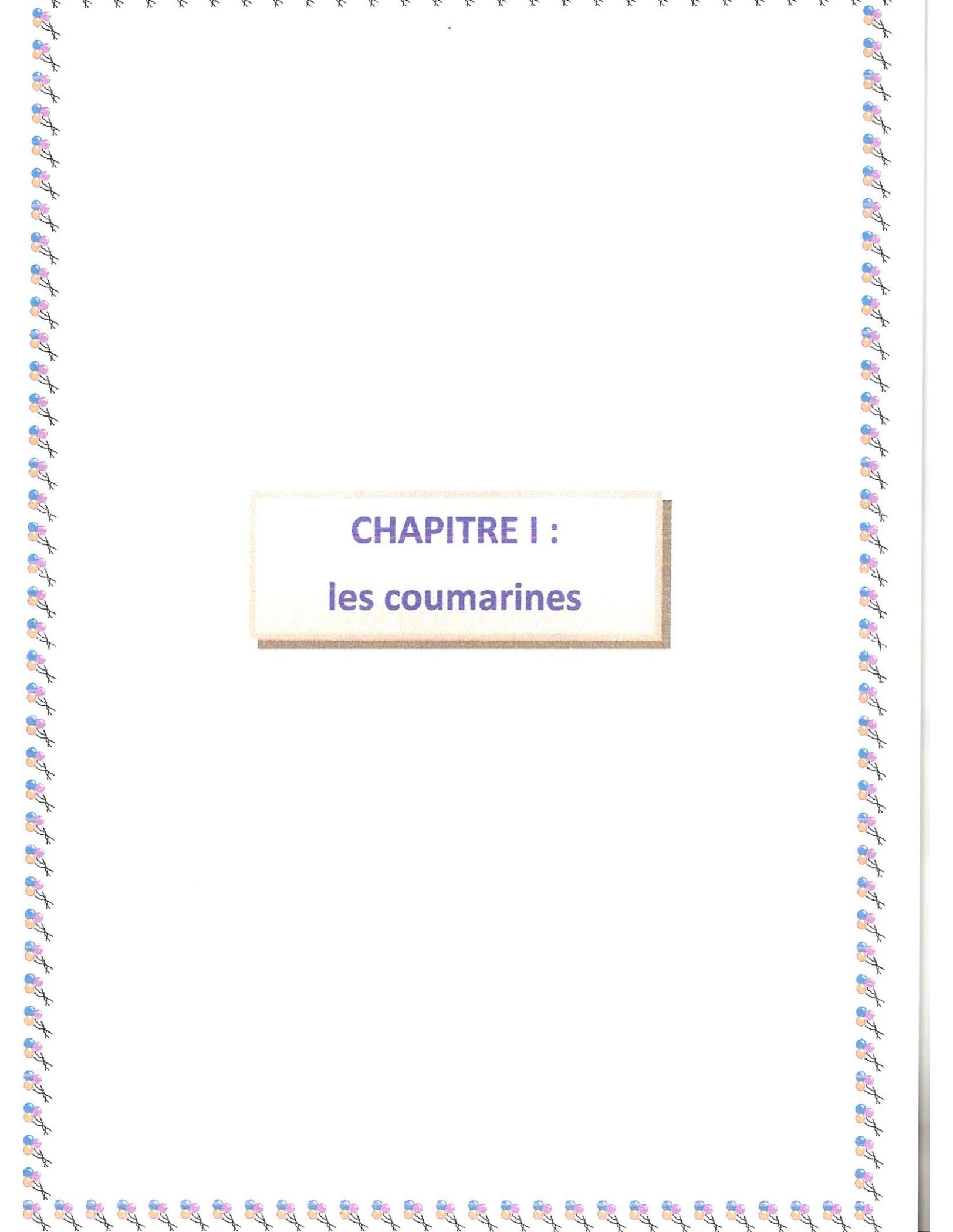
INTRODUCTION GENERALE

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 synthétisés par la réaction de Perkin en 1868, et de nombreux coumarines simples sont toujours préparés 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 Pechmann, Reformatsky et Wittig. Dans notre travail nous nous sommes intéressées à la synthèse de la coumarine suivant la réaction de Pechman 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 acide, 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.

Notre catalyseur est une résine échangeuse d'ions cationique IRN-77, un polystyrène sulfoné, qui se trouve à l'état solide et qui pourra être préparé facilement par la réaction entre le styrène et le divinylbenzène par une réaction radicalaire. Dans la partie bibliographique de notre mémoire nous avons tout d'abord cité dans le chapitre I quelques notions de bases sur la coumarine et leur dérivés où nous avons aussi cité les différentes méthodes de synthèse des coumarines. Dans le chapitre II nous avons discuté sur les catalyseurs acides solides qu'on rencontre en chimie organique. Dans la partie expérimentale présentée dans le chapitre III nous avons présenté tous nos travaux effectués au laboratoire qui ont pour but de mettre au point les meilleures conditions permettant de synthétiser les coumarines par la méthode de Pechmann mais utilisant pour la première fois la résine IRN-77 comme catalyseur.



Partie théorique



CHAPITRE I :

les coumarines

I- Les coumarines :

I-1 Définition :

Historiquement le nom de coumarine vient de « **cumaru** » qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de Tonka (*Dipteryx odorata* Willd, Fabaceae) dont les fèves contiennent 1 à 3 % de coumarine. Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820 (Bruneton, J, 1999) [1]. Substance naturelle aromatique, la coumarine est 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) [2], 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, 1999) [3].

I-2 Les coumarines dans le règne végétal :

Les coumarines et ses dérivés dont plus de 300 structures sont connues, se répartissent dans plus de 70 familles de dicotylédones et 9 familles de Monocotylédones. Ils ^{ou}présent sous forme libre ou hétérosides dans la plus part des familles de dicotylédones incluant Apiaceae, Asteraceae, Fabiaceae, Moraceae, Rosaceae, Rubiaceae, Rutaceae et Solanaceae.

I-3 Diversité structurale des coumarines :

La coumarine est une famille de composés phénoliques, portant un noyau benzopyrone dans leur structure portant un , deux ou trois substitutions sur le cycle aromatique, et d'après la nature des substitutions, on peut classer les coumarines suivant :

I-3-1 Coumarines Simples :

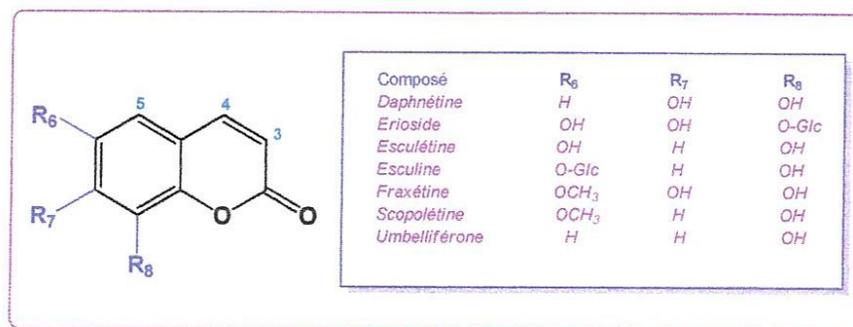


Figure (I-1) : structure de la coumarine simple.

I-3-2 Coumarines Prénylées :

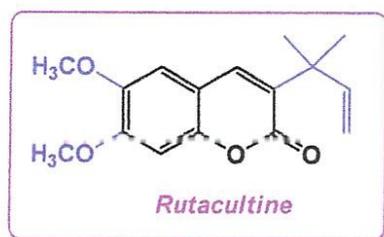
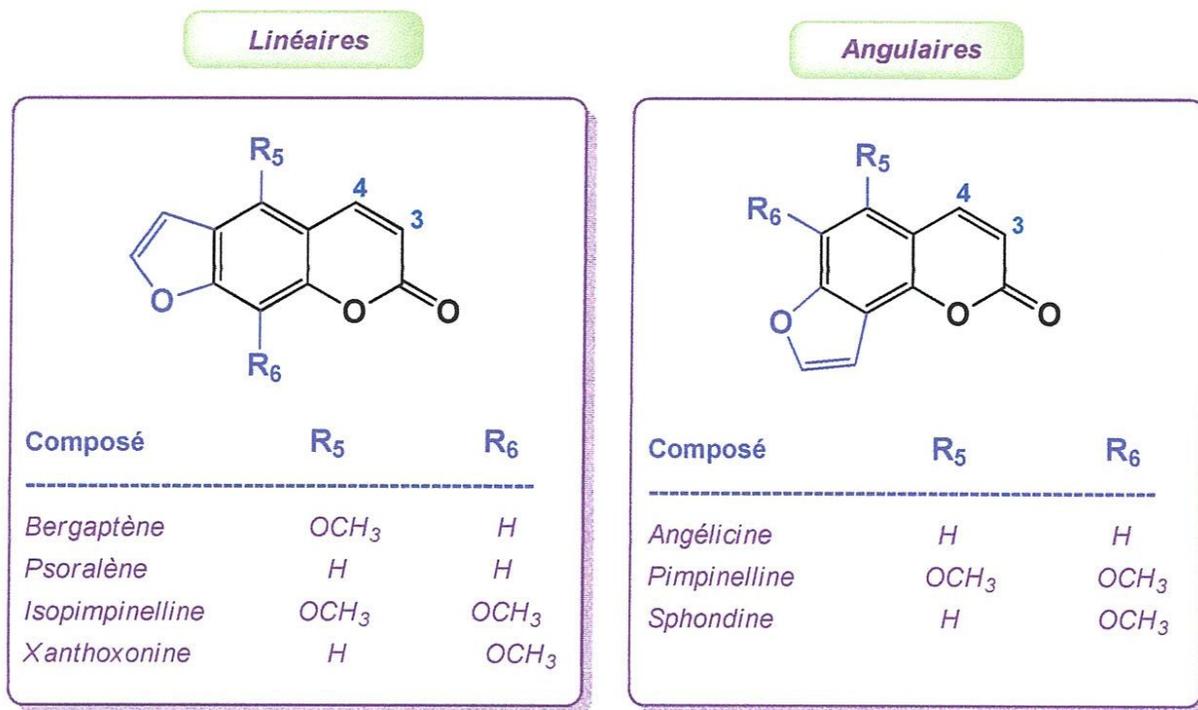


Figure (I-2) : structure de la rutacultine une coumarine prénylée.

I-3-3 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 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.



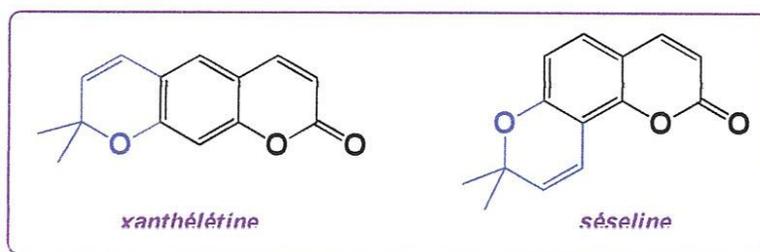
Figure(I-3) : structure des furanocoumarines, linéaires et angulaires.

I-3-4 Pyranocoumarines :

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

- 1- soit dans le prolongement (forme linéaire) : xanthylétine
- 2 soit latéralement (forme angulaire) : séséline, visnadine

I-3-4-1 Pyranocoumarines simple :



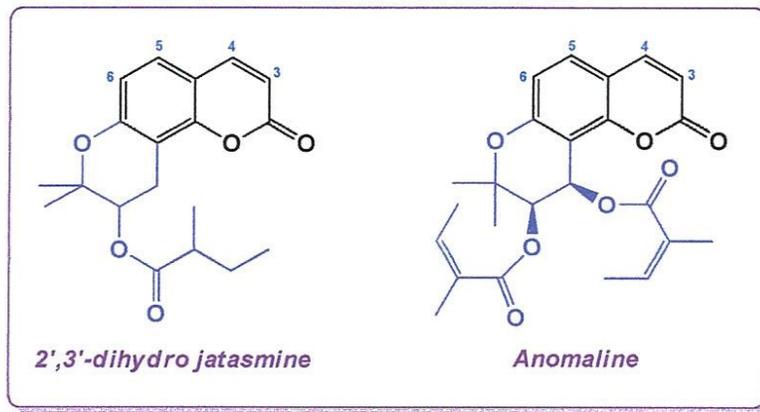


Figure (I-4) : exemple de pyranocoumarines simples.

I-3-4-2 Dipyrancoumarines :

- La série des Calanolides

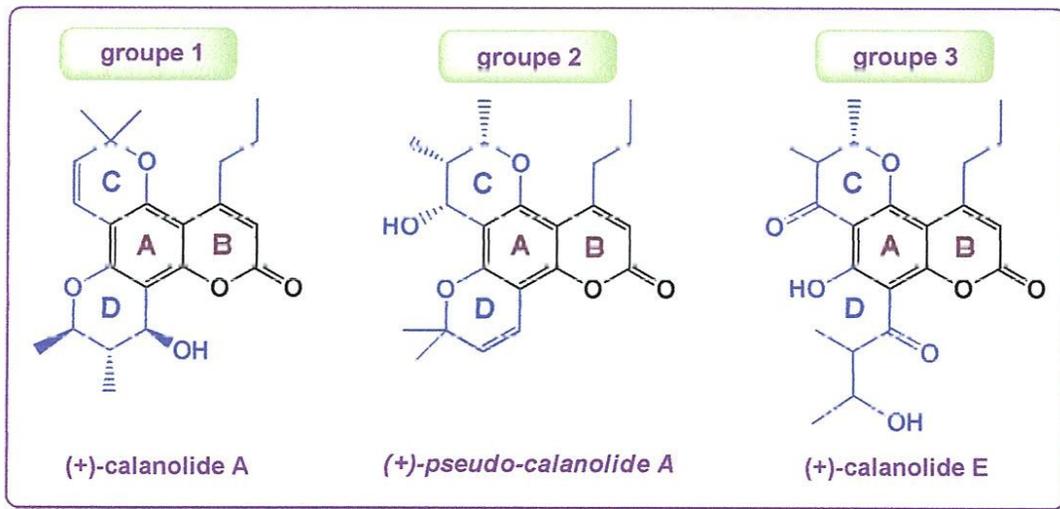


Figure (I-5) : exemple de dipyrancoumarines série des calanolides.

• La série des Inophyllums

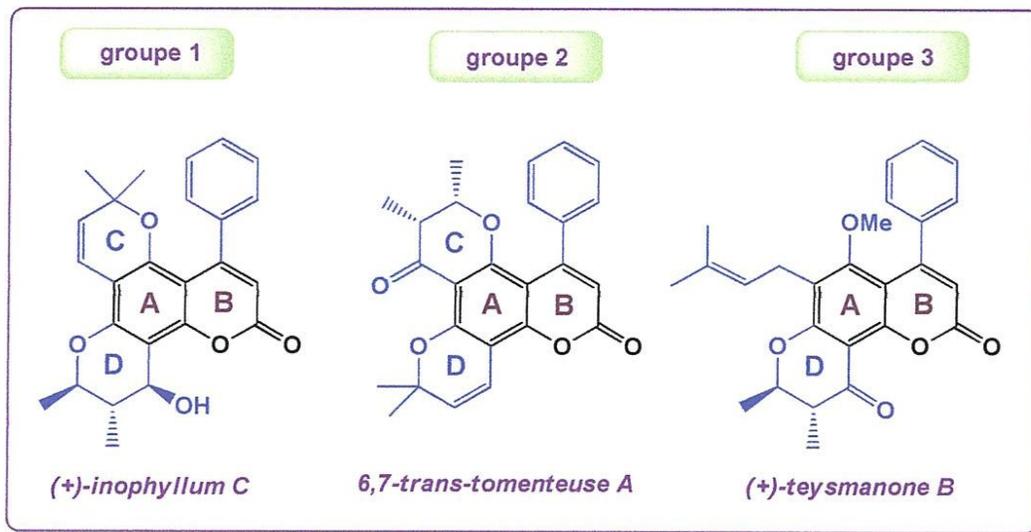


Figure (I-6) : exemple de dipyrano-coumarines série des Inophyllums.

• La série des Cordatolides

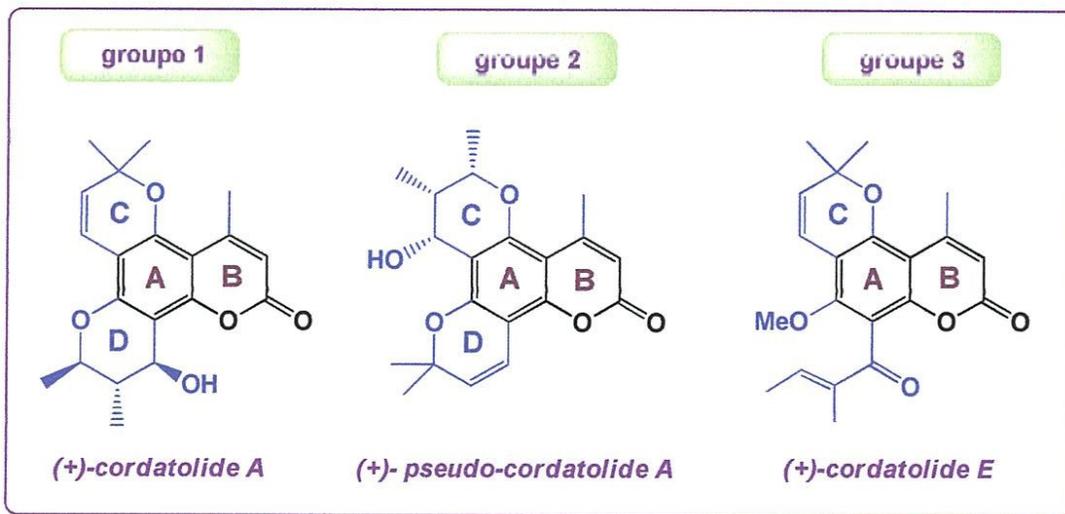


Figure (I-7) : exemple de dipyrano-coumarines série des Cordatolides.

-Les coumarines peuvent également exister à deux états : dimériques (les bicoumarines) et trimériques (les tricoumarines).

I-4 Intérêt pharmacologique des coumarines :

Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrone [4,5,6,7].

I-6-2 Biosynthèse des coumarines furanocoumarines :

La voie des furanocoumarines est présentée chez un petit nombre d'espèces végétales [8]. La première étape propre de la voie de biosynthèse est proposée comme étant une para-hydroxylation de l'acide p-coumarique qui conduit à l'umbelliférone [9]. Certains auteurs suggèrent que cette réaction est catalysée par une enzyme de la famille des cytochromes P450 (C₄H) (une enzyme « clé » dans la voie des phénylpropanoïdes) [10].

-La production de dérivés de la 7-O-prenyl umbelliférone ne se fait que dans certaines conditions d'élicitations. Il a été démontré que la prénylation de l'umbelliférone pour former la diméthylsubérosine était due à une activité enzymatique.

-L'étape suivante est la synthèse de la diméthylsubérosine par ajout d'une unité isoprénique (IPP) catalysée par la diméthylallylpyrophosphatase (Prenyltransferase).

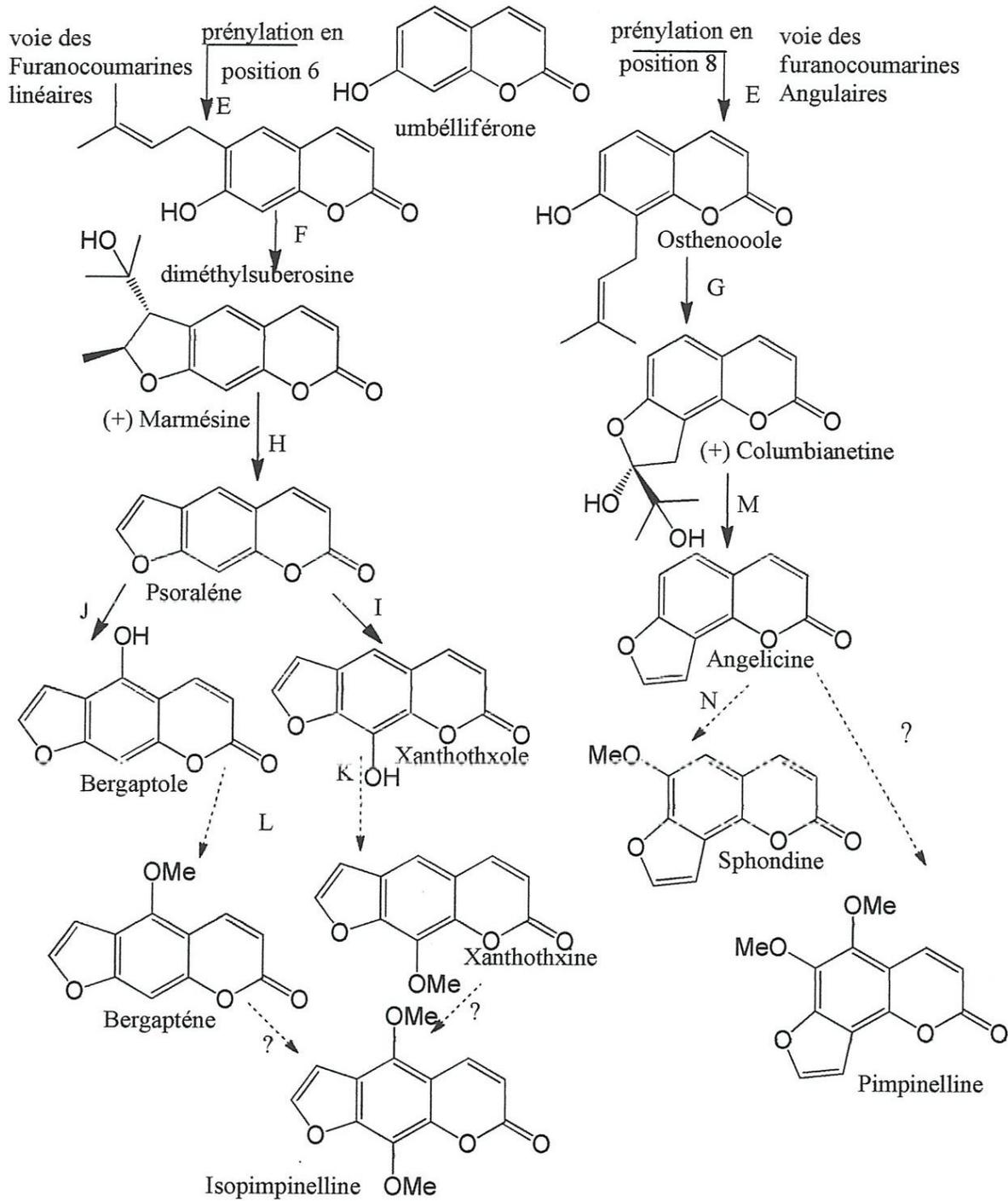
-L'étape suivante conduisant à la cyclisation de la diméthylsubérosine en (+) marmésine, puis sa conversion en psoralène est prise en charge par des cytochromes P450.

-L'utilisation de marmésine radio marquée a permis de suivre l'apparition de psoralène en présence de NADPH (l'enzyme responsable de la réaction est stéréo sélective).

L'hydroxylation en position 5 et 8 du psoralène génère la formation de xathotoxole et de Bergaptole, cette double hydroxylation séquentielle est nécessaire pour permettre la formation du 5-8 dihydroxypsoralène, précurseur non méthoxylé d'un produit mineur de la voie de biosynthèse : l'isopimpinelline.

-La méthylation du Bergaptole et de xathotoxole 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.



E: Prenyl transferase
F: marmésine synthase
G: Columbianétine synthase
H: psoralène synthase
I: Psoralène8-monooxygénase

—————> une seule étape
 - - - - -> plusieurs étapes

? n'est pas encore bien connue
J: Psoralène 5-monooxygénase
K: Xanthotoxole O-méthyltransferase
L: bergaptole O -méthyltransferase
M: angelicine synthase
N: angebicine monooxygénase

Figure (I-9) : Schéma récapitulatif des voies de biosynthèse des furanocoumarines.

I-7 Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines :

Il existe trois principales méthodes utilisées pour synthétiser les composés renfermant le noyau coumarinique, à savoir les réactions de Perkin, de Pechmann et de Knoevénagel.

I-7-1 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. Le mécanisme passe par de nombreuses étapes, y compris plusieurs additions et éliminations [11].

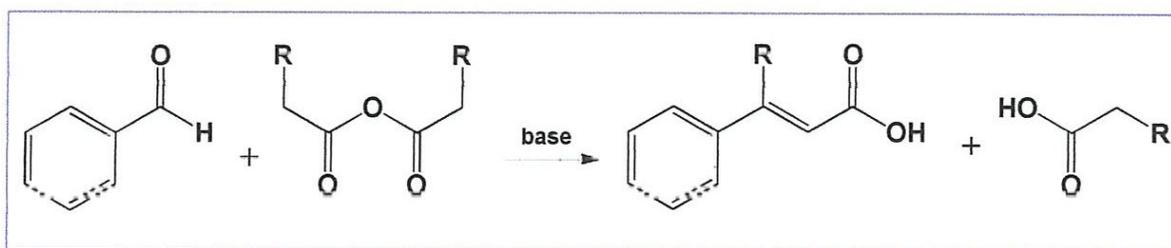
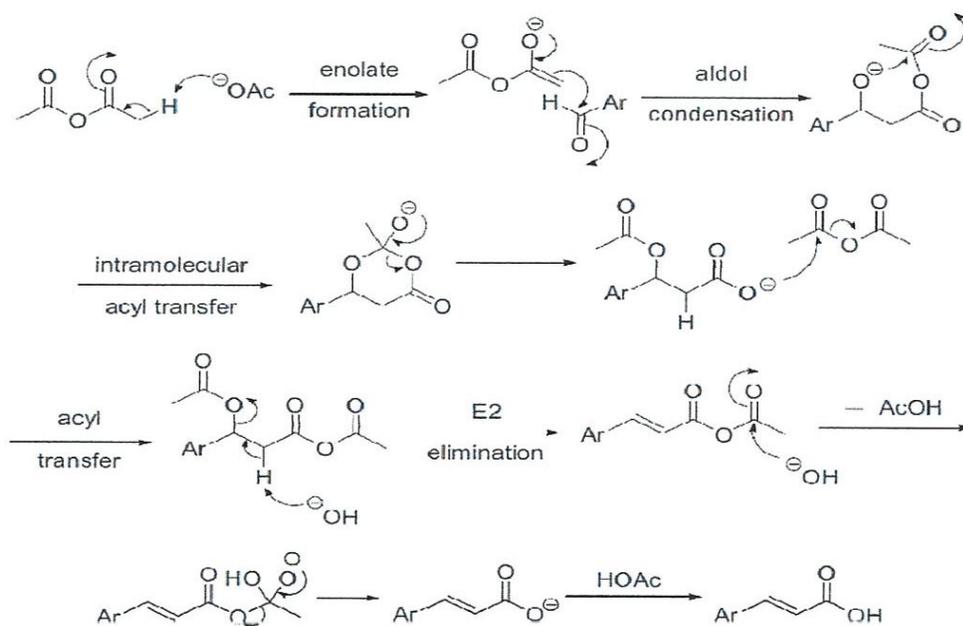


Figure (I-10) : réaction de Perkin.

• Mécanisme de la réaction :



- **Synthèse de la coumarine par la réaction de Perkin**

L'aldéhyde utilisé dans la réaction est le salicylaldehyde qui réagit avec l'anhydride acétique en présence d'une base l'acétate de sodium (NaOAc).

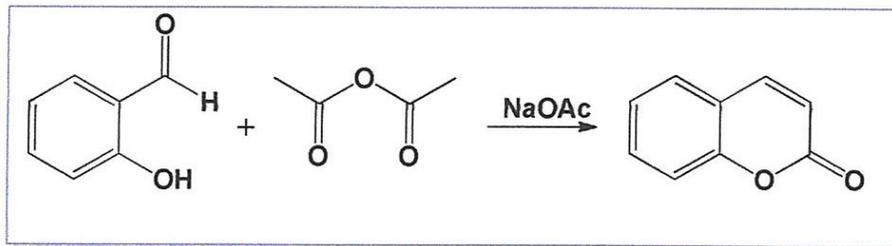


Figure (I-11) : synthèse de la coumarine par la réaction de Perkin .

I-7-2 La réaction de Knoevenagel :

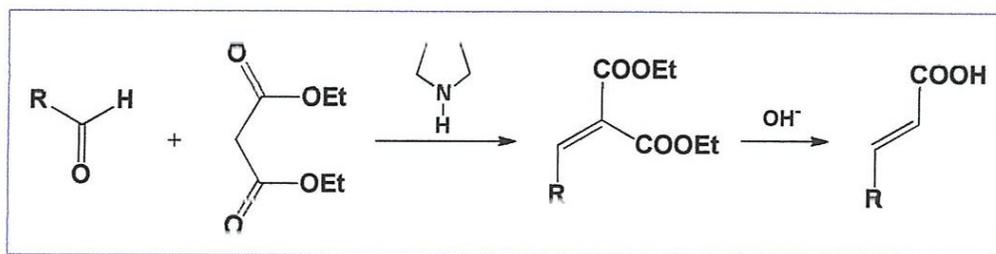
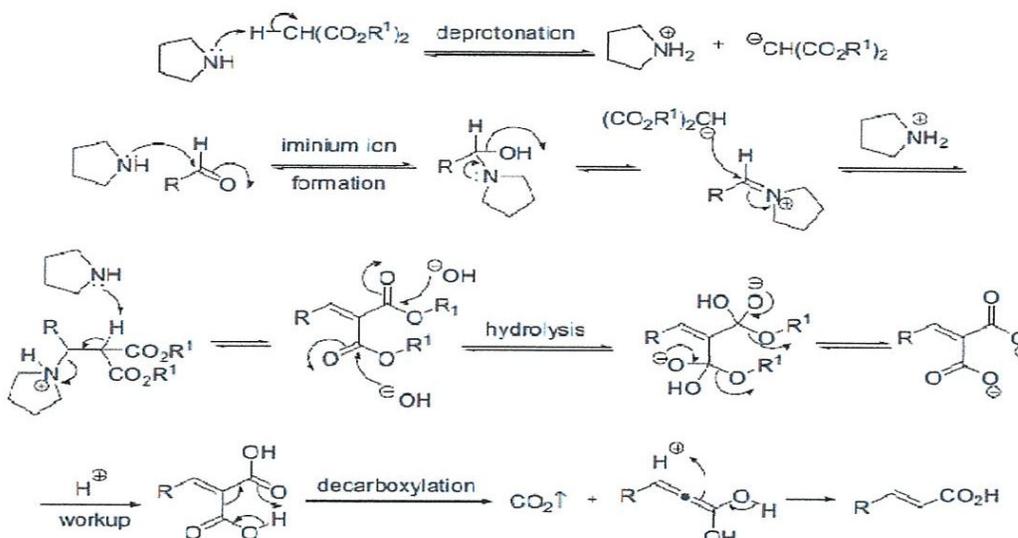


Figure (I-12) : réaction de Knoevenagel.

-La condensation de Knoevenagel [12]. est une réaction organique utilisée pour convertir un-aldéhyde ou une cétone et un groupe méthylène activé à une oléfine substituée en utilisant une base amine comme catalyseur. La réaction commence par déprotonation du méthylène activé par la base pour donner un énolate stabilisé par résonance. Le catalyseur amine réagit également avec l'aldéhyde ou cétone pour former un ion iminium intermédiaire, qui est ensuite attaqué par l'énolate. Le composé intermédiaire formé se déprotoné par la base pour donner un autre énolate pendant que l'amine protoné de l'intermédiaire se libère. Un réarrangement qui libère la base de type amine, régénère le catalyseur et on obtient le produit insaturé final.

- **Mécanisme de la réaction :**



- **Synthèses de la coumarine par la réaction de Knoevenagel**

On expose dans ce mémoire quelques réactions de synthèse des coumarines récemment cité dans la littérature utilisant la méthode de Knoevenagel.

En 1998 D. Bogdal [13], a effectué la condensation de salicyaldehyde ou de ses dérivés avec divers dérivés de l'acétate d'éthyle en présence de pipéridine pour conduire à la synthèse des coumarines, par une réaction sans solvant sous irradiation par micro-ondes. Les rendements vont de 75 à 94 % entre 1 à 10 mn.

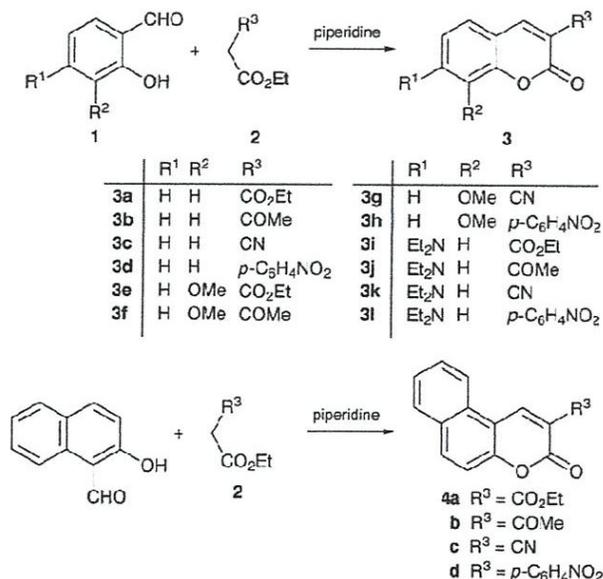


Figure (I-13) : Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel sous micro-ondes.

En 2003 B. Weiliang et al [14], ont synthétisé plusieurs coumarines par la condensation de Knoevenagel en présence d'un mélange de pipéridine/ acide acétique (HOAc) dilué à température ambiante dans un liquide ionique IL (IL : [Émim]⁺ BF₄⁻) stable dans l'humidité. Le rendement de la réaction est bon et le milieu réactionnel peut être recyclé.

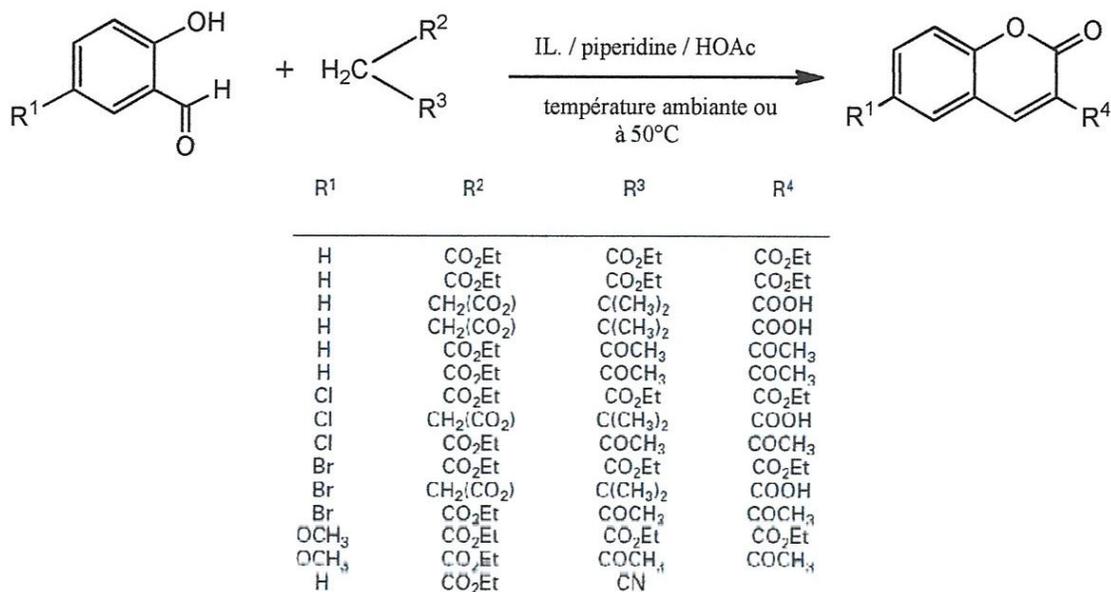


Figure (I-14) : Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel en présence d'un liquide ionique.

En 2009 A. Shaabani et al [15], ont synthétisé des dérivés de la coumarine avec des rendements relativement élevés par la réaction de Knoevenagel en partant de la condensation d'un aldéhyde ortho hydroxyaryl et un acide β-dicarbonylé possédant un CH activé en présence d'un liquide ionique recyclable le 1,1,3,3-N, N, N', N'-tétraméthylguanidinium trifluoroacétate (TMGT) dans des conditions soit de chauffage classique ou par irradiation de micro-ondes. L'application du rayonnement micro-ondes réduit la durée requise par un facteur d'environ 200. Le liquide ionique peut être recyclé plusieurs fois sans perte d'efficacité en ce qui concerne les temps de réaction et les rendements.

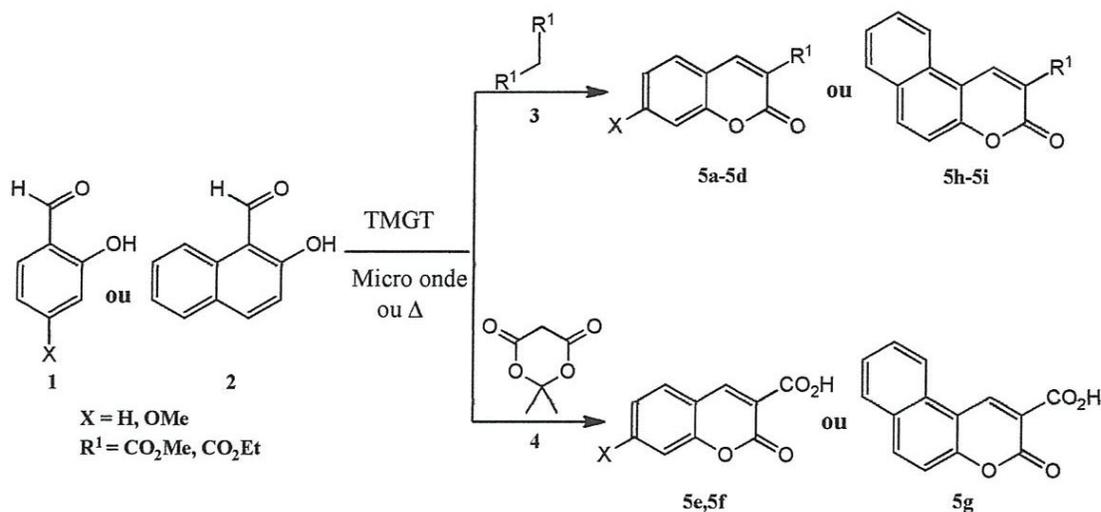


Figure (I-15) : Synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel en présence de liquide ionique et sous irradiation de micro-ondes.

P. Verdía et al [16] en 2011, ont synthétisé des dérivés de la coumarine par la réaction de Knoevenagel en utilisant un liquide ionique le sulfate de méthyle 1,3-diméthylimidazolium, [MMIM] [MSO₄], conjointement avec une petite quantité d'eau (la quantité absorbée par le liquide ionique lors d'une exposition à l'air), agit efficacement comme solvant et comme catalyseur à la fois suivant la réaction de condensation de Knoevenagel de malononitrile avec les benzaldéhydes 4-substitués, sans la nécessité de tout autre solvant ou de promoteur, les rendements obtenus varient de 92% à 99% entre de 2 à 7 min à température ambiante. Quand la L-proline est utilisée en tant que promoteur supplémentaire pour obtenir des coumarines de o-hydroxybenzaldehydes, la réaction se déroule également avec des rendements élevés. Le traitement final est très simple et le liquide ionique peut être réutilisé plusieurs fois. Certaines des coumarines obtenues sont décrites pour la première fois.

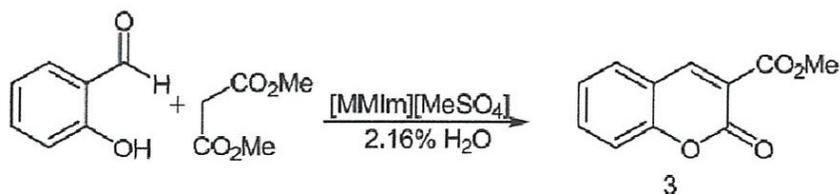


Figure (I-16) : Synthèse de la 3- (méthoxycarbonyl) coumarine (3) non sèche en présence du liquide ionique [MMIM] [MSO₄] avec ou sans L-proline en tant que promoteur.

N. Hosanagara et al [17] quant à eux, ont étudié l'influence de liquide ionique du chlorure de choline / urée en phase solide sur la condensation de Knoevenagel. Les composés de méthylène actifs tels que de l'acide de meldrum, diéthylmalonate, cyanoacétate d'éthyle, de

I-7-3 La réaction de Pechmann :

- **Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann :**

La synthèse de la coumarine pourra s'effectuer par la réaction de Pechmann. Il s'agit d'une condensation entre un phenol et un β -cétoester en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur (AlCl_3).

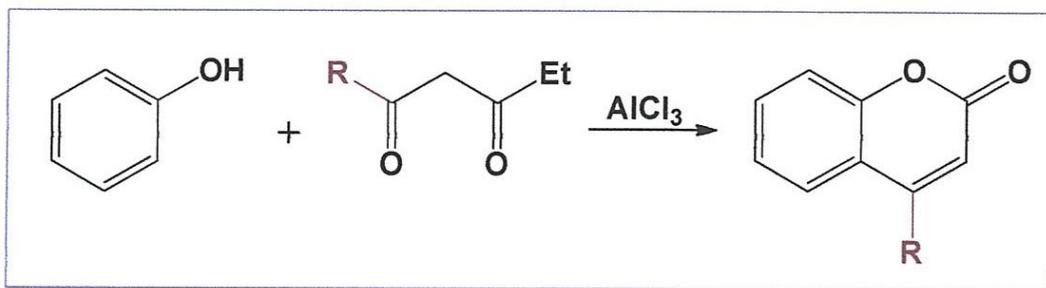
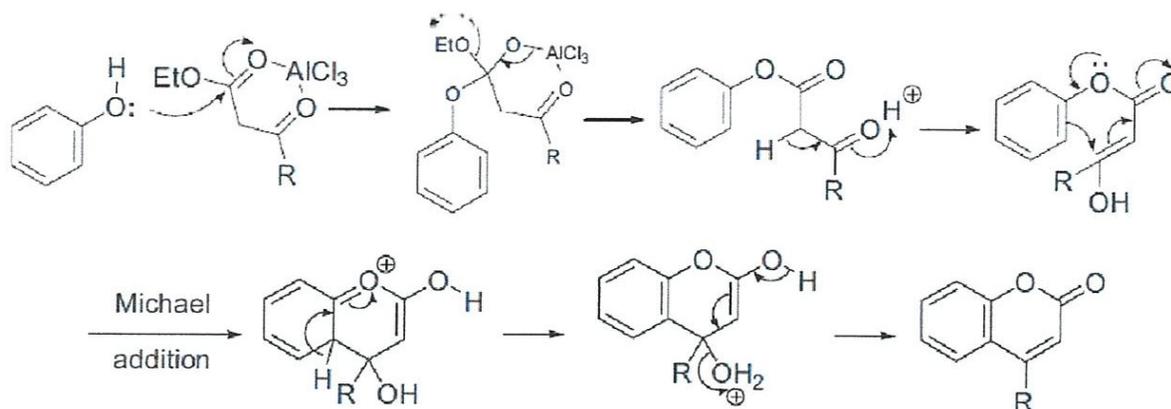


Figure (I-19) : Réaction de Pechmann.

- **Mécanisme de la réaction :**



- **Exemples de réactions de Pechmann :**

M.C. Laufer et al [18] en (2003) , ont étudié la réaction de Pechmann du résorcinol avec l'acétoacétate 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 [19,20] . 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 [21].

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 (-CF₂CF₂-) ainsi que des sites hydrophiles (-SO₃H) [22,23]. 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.

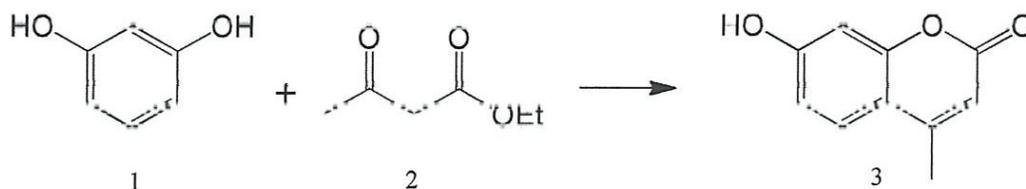


Figure (I-20) : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol.

M. Maheswara et al [24] (2006) 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 (HClO₄ • SiO₂) 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.

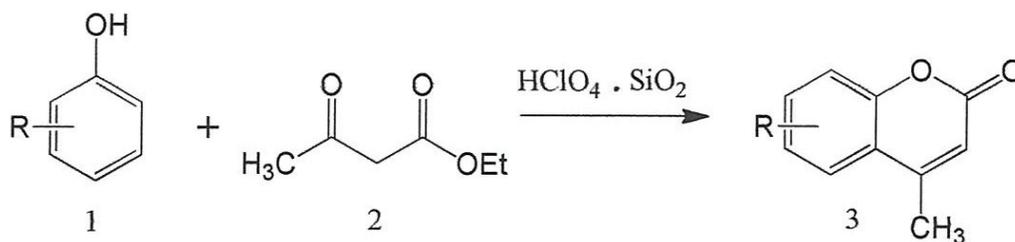


Figure (I-21) : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et le résorcinol utilisant catalyseur hétérogène (HClO₄ • SiO₂).

B. Rajitha et al [25] (2006) 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.

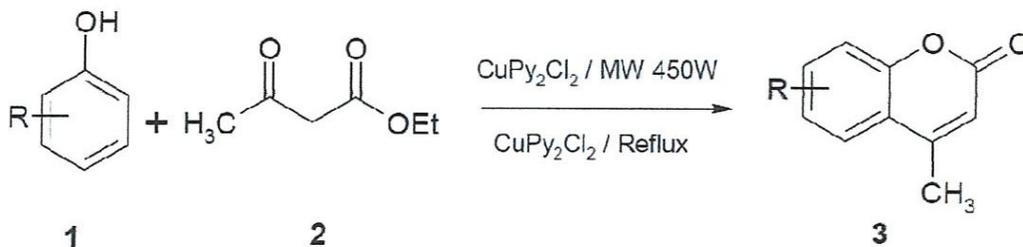


Figure (I-22) : Réaction de Pechmann entre l'acétoacétate d'éthyle et les phénols substitués utilisant comme catalyseur le chlorure de cuivre de dipyridine.

M. Benjaram et al [26] en 2009, 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.

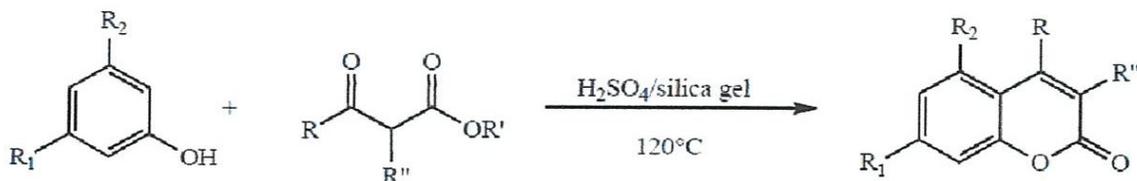
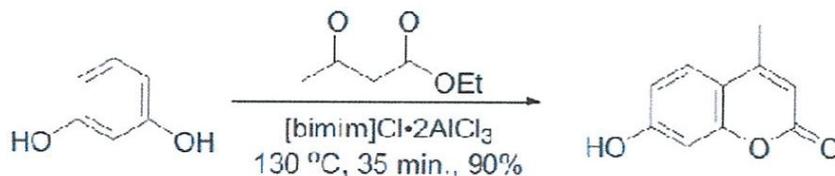
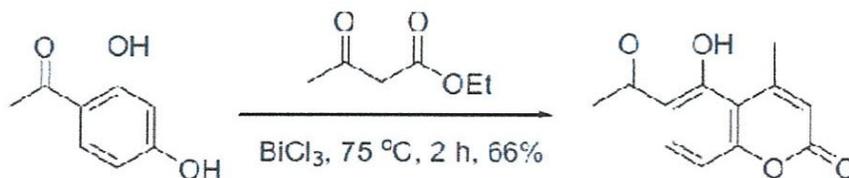


Figure (I-23) : réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -céto-esters substitués .

▪ Exemple 1[27]



▪ Exemple 2[28]



I-7-4 Réaction de Reformatsky :

Dittmer et al[29] ont utilisé le tellure de sodium TeNa pour déclencher la cyclisation du bromoacétate de salicylaldehyde 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 [schéma I-24].

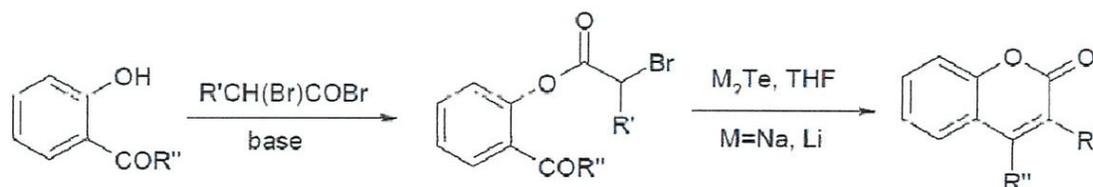


Figure (I-24) : synthèse des coumarines par la réaction de Reformatsky modifiée.

I-7-5 Réaction de Wittig :

Upadhyay [30] 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 triphénylène (α -carboxyméthylène) phosphorane imidazolide [schéma I-25].

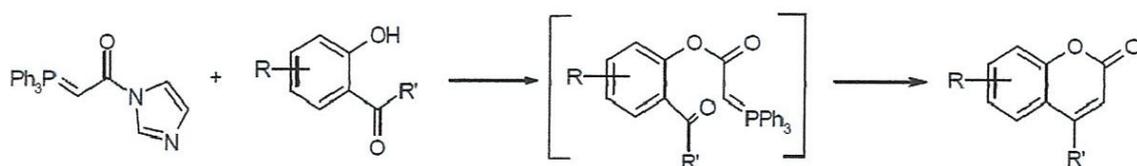


Figure (I-25) : synthèse des coumarines par la réaction de Wittig.

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 savoir, les phénols et les β -céto-esters ou des acides carboxyliques α, β -insaturés en utilisant divers catalyseurs, tels que l'acide sulfurique l'acide [31], l'acide trifluoroacétique [32], le pentoxyde

de phosphore [33], [34] $ZrCl_4$, $TiCl_4$ [35] et les liquides ioniques [36]. Cependant, la plupart de ces procédures exigent un temps de réaction assez long (24 h [37], 20 h [38]), à haute température (150 ° C) [39] et l'irradiation aussi micro-ondes [40]. Il ya également eu quelques tentatives pour trouver des voies de synthèse alternatives, respectueuses de l'environnement. Par ces lignes, Nafion-H [41], la zéolite H-BEA, de la zircone modifiée [42], Amberlyst 15 [43], l'argile montmorillonite [44] 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 [45] permet de convertir le polystyrène (VPS - polystyrène vierge, ou EPS - polystyrène expansé) dans un polymère flocculant soluble dans l'eau.

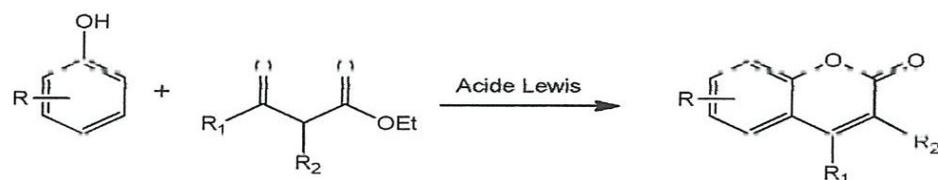
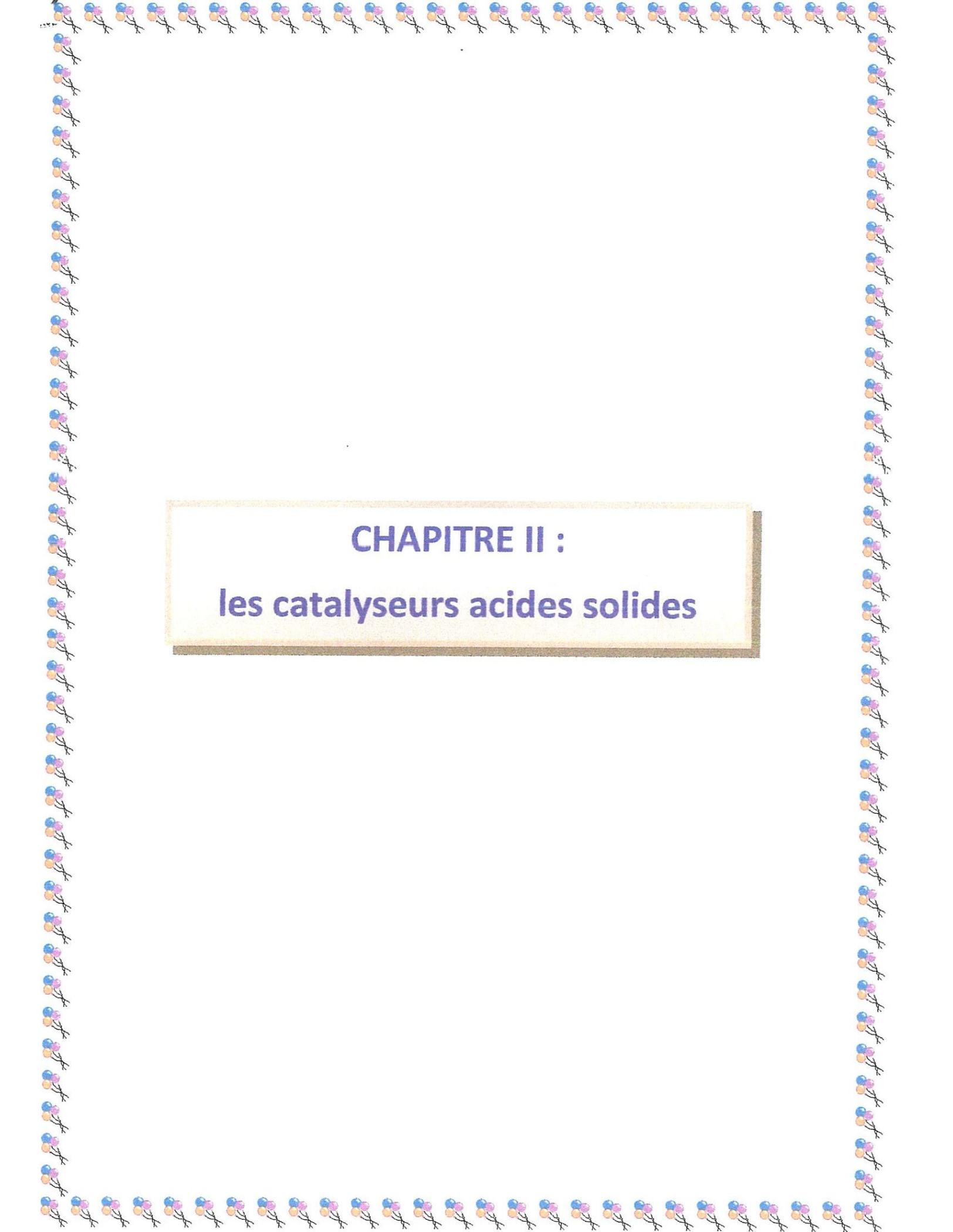


Figure (I-26) : réaction de condensation de Pechmann entre des phénols et des β -céto-esters substitués .



CHAPITRE II :

les catalyseurs acides solides

II - Les catalyseurs acides solides :

Les principales transformations d'hydrocarbures sont catalysées par des acides. Dans les procédés industriels correspondants (du raffinage du pétrole et de la pétrochimie), la catalyse hétérogène a largement supplanté la catalyse homogène. Les **catalyseurs acides solides** présentent en effet des avantages incontestables sur les solutions d'acide protonique (HF, H₂SO₄, etc.) ou de Lewis (AlCl₃, BF₃, etc.) qui sont difficilement extraits du milieu réactionnel. Les **catalyseurs acides solides** souvent non corrosifs, régénérables et peuvent être retirés du milieu réactionnel par simple filtration dans un réacteur fermé ou d'être fixés dans le flux d'un réacteur ouvert. Cela permet de limiter les quantités de catalyseur utilisées et d'éviter des étapes de purification des produits. Ces avantages, essentiels du point de vue environnemental, restent cependant insuffisants pour que les catalyseurs solides remplacent les solutions acides dans la Synthèse des molécules fonctionnelles.

Ils peuvent également être conçus pour donner une activité accrue, la sélectivité, la vie du catalyseur plus longue, et leur utilisation répétée est possible [46,47].

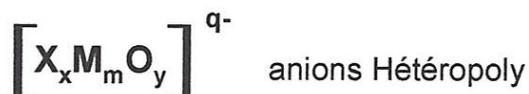
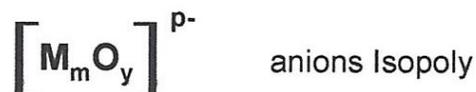
II-1 Exemples de catalyseurs acides-solides :

II-1-1 Les polyoxométalates :

Les polyoxométalates sont nanométriques métal-oxygène anions de cluster et la forme par un processus d'auto assemblage généralement dans une solution aqueuse acide. Ces anions peuvent être équilibrés par un contre-cation approprié tel que H⁺ ou NH₄⁺ pour donner des composés d'hétéropolyacides solides. Il existe généralement deux types de polyoxométalates:

1) des anions isopoly.

2) des anions hétéropolyacides.



M est connu comme l'atome d'additifs, avec des atomes d'addenda les plus courantes étant du tungstène et molybdène et moins fréquemment de niobium et de vanadium. X est l'hétéroatome mais est également connu en tant qu'atome central, il se trouve.

II-1-2 Les argiles montmorillonites :

L'argile est le terme général utilisé pour décrire les minéraux naturels de silicate qui ont une taille inférieure à 2 mm [48]. Les caractéristiques communes à tous les minéraux argileux proviennent de leur composition chimique, la structure en couches, et sa taille. Ils sont considérés comme un groupe de magnésium hydraté ou couches aluminosilicates appelés phyllosilicates, et sont constitués de tétraèdres de base (SiO_4) et feuilles octaédriques (AlO_6). Les montmorillonites naturelles ont une activité catalytique intrinsèque, mais peuvent être grandement améliorée par l'activation de l'acide qui les convertit en catalyseurs utiles. Lorsqu'ils sont traités avec des acides minéraux forts, il provoque l'attaque chimique de la structure de l'argile.

II-1-3 Les zéolithes

Les zéolithes sont parfaitement cristallin, matériaux ordonnés avec des structures ouvertes et bien défini, et avec de vastes systèmes de pores. Un certain nombre de blocs de construction de base composée de tétraèdres liés par différentes combinaisons de manières à former les différents types de zéolite. Ce sont des matériaux complexes constitués des groupes de structure tétraédrique [SiO_4] et [AlO_4]. L'acidité et la force de l'acide peuvent être modifiés par échange des cations et en modifiant le rapport Si / Al [49,50].

II-1-4 Les polystyrènes sulfonées (résines échangeuses d'ions) :

Les polymères ont joué un rôle important dans le domaine des résines échangeuses d'ions et ont permis la mise au point de résines nouvelles et améliorées. Ceux présentant un intérêt dans le domaine de la catalyse acide solide sont les résines échangeuses de cations fortement acides, en particulier ceux d'origine styrénique qui sont synthétisés par une polymérisation.

- **Polystyrènes sulfonés : (Résines échangeuses d'ions) :**

Les monomères miscibles, éthylbenzène (styrène) et éthylbenzène (divinylbenzène) subissent par un réaction radicalaire de copolymérisation induite libre, qui est initiée par un catalyseur à base de peroxyde de benzoyle pour créer le poly (styrène-divinylbenzène), qui présente une structure semi-rigide, voir la Figure (II-1) , le produit A ci-dessous.

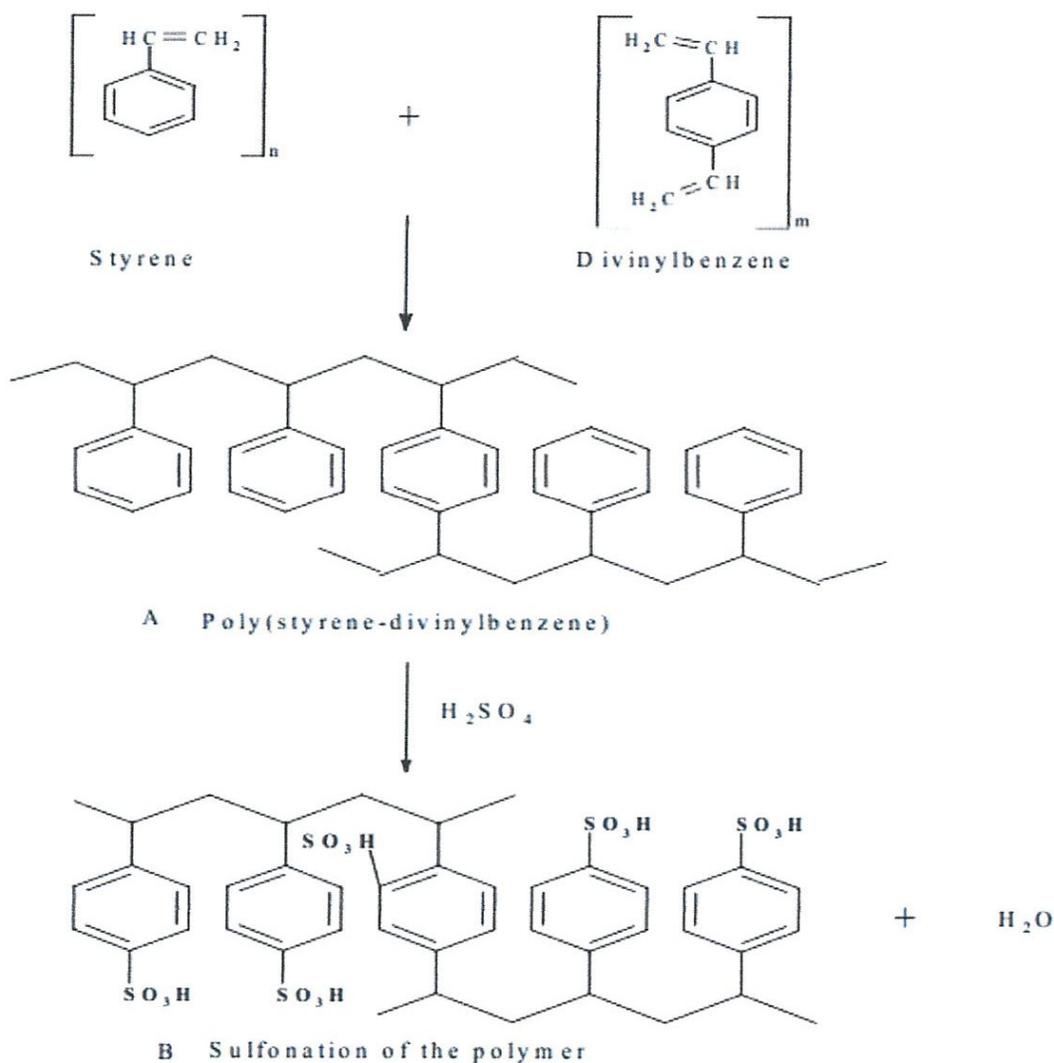


Figure (II-1): Synthèse de polymérisation par addition d'un polystyrène sulfoné ; résine échangeuse d'ions [51].

La réaction exothermique est effectuée dans une suspension aqueuse de sorte que les monomères ne sont pas miscibles mixtes dispersé sous forme de gouttelettes sphériques à travers le milieu réactionnel, ce qui entraîne des perles de copolymère en cours de formation.

Les conditions de réaction et l'utilisation de stabilisants de suspension permettent la distribution de taille des particules du copolymère à être étroitement contrôlée. La mesure dans laquelle le copolymère est réticulé dépend de la quantité d'agent de réticulation (divinylbenzène) disponible dans la synthèse et a un effet prononcé sur le comportement à la fois mécanique et chimique de la résine (généralement des résines macroporeuses entre 15 à 30%). L'activation du copolymère pour former la résine acide est obtenue par sulfonation de la matrice avec de l'acide sulfurique chaud. Cela introduit des groupes fonctionnels acide sulfonique et forme une résine échangeuse de cations fortement acide (figure II-1B). La plupart des résines commercialement disponibles de polystyrène sulfonés sont préparés en utilisant un mélange d'acide sulfurique (H_2SO_4) et les unités de monomère à base de polymère. Cette sulfonation du polymère à un niveau équivalent à un groupe d'acide sulfonique par le styrène ou une unité de monomère de divinylbenzène et est connu comme sulfonation "stoechiométrique", qui est représentée sur la figure (II-1) produit B. Cette méthode souvent suppose que tous les résidus phényle présent est sulfoné, mais il est important de réaliser que la sulfonation peut ne pas se produire de cette manière déjà mentionnée, ce qui entraîne une certaine sulfonation et, éventuellement, la formation de ponts sulfone. Ceux-ci sont présentés ci-dessous sur la figure (II-2).

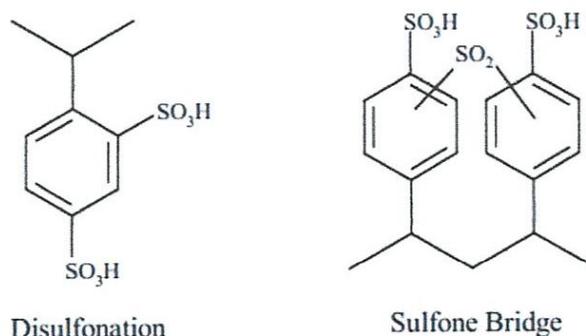


Figure (II-2): Caractéristiques pouvant survenir au sein d'une résine échangeuse d'ions sulfonée.

Certaines résines commerciales sont préparées en utilisant plus que la quantité stoechiométrique d'acide sulfurique, et sont appelés « persulfonated ». L'idée derrière cela est que la disulfonation ou même la trisulfonation des cycles phényle se traduira par la résine contenant des sites d'acides forts en raison du groupe attracteur d'électrons d'acide sulfonique, SO_3H à faire d'autres groupes SO_3H sur un noyau phényle un meilleur donneur

proton. Il a également été proposé que la formation de ponts sulfone est partiellement responsable du contrôle de la force de l'acide et de l'activité catalytique des groupes acide sulfonique.

La réticulation par le divinylbenzène est nécessaire pour donner une intégrité structurelle pour les groupes de résines sulfonées, et il est également important dans la stabilité des groupes sulfoniques de résine à l'hydrolyse, et sa stabilité thermique, qui diminue généralement avec l'augmentation réticulation. Les "résines de gel" moyenne peuvent contenir 4-10% en poids de divinylbenzène, tandis que les résines macroporeuses ($\sim 40 \text{ m}^2$) contiennent typiquement 15% ou plus. La mesure dans laquelle les résines gonflent dans l'eau (et d'autres solvants de gonflement) est dicté en partie par la teneur en divinylbenzène. Les résines résultantes sont produites dans le commerce sous la forme de billes ayant un diamètre généralement compris entre 0,5 et 1,0 mm, et peut être d'un type simple de gel non poreux ou de celui qui a été convenablement manipulée pour en faire une "résine macroporeuse" hautement poreuse. Cette porosité permanente est obtenue par incorporation d'un solvant organique inerte (porogène) lors de l'étape de polymérisation. Un exemple d'un "agent porogène" est le xylène. Ce solvant est chassé des particules polymères suivants synthèse sortant porosité permanente.

Comme les résines échangeuses d'ions de polystyrène sulfonée ne présentent pas une surface catalytiquement active au sens classique, la taille des pores est une propriété importante car elle est directement liée l'accessibilité au site de l'acide. Leur activité est dépendante de réactifs diffusant dans le cordon de polymère pour accéder aux sites. La facilité avec laquelle il peut se produire dépend de la mesure dans laquelle le solvant solvate et gonfle le polymère. Par exemple, les résines de gel sont utilisées principalement dans l'eau parce que leurs groupes internes ne sont accessibles que par des réactifs lorsque la structure de résine est gonflée. Le processus catalytique a alors lieu dans ce qui est décrit comme une «solution interne» concentrée d'acide sulfurique [52].

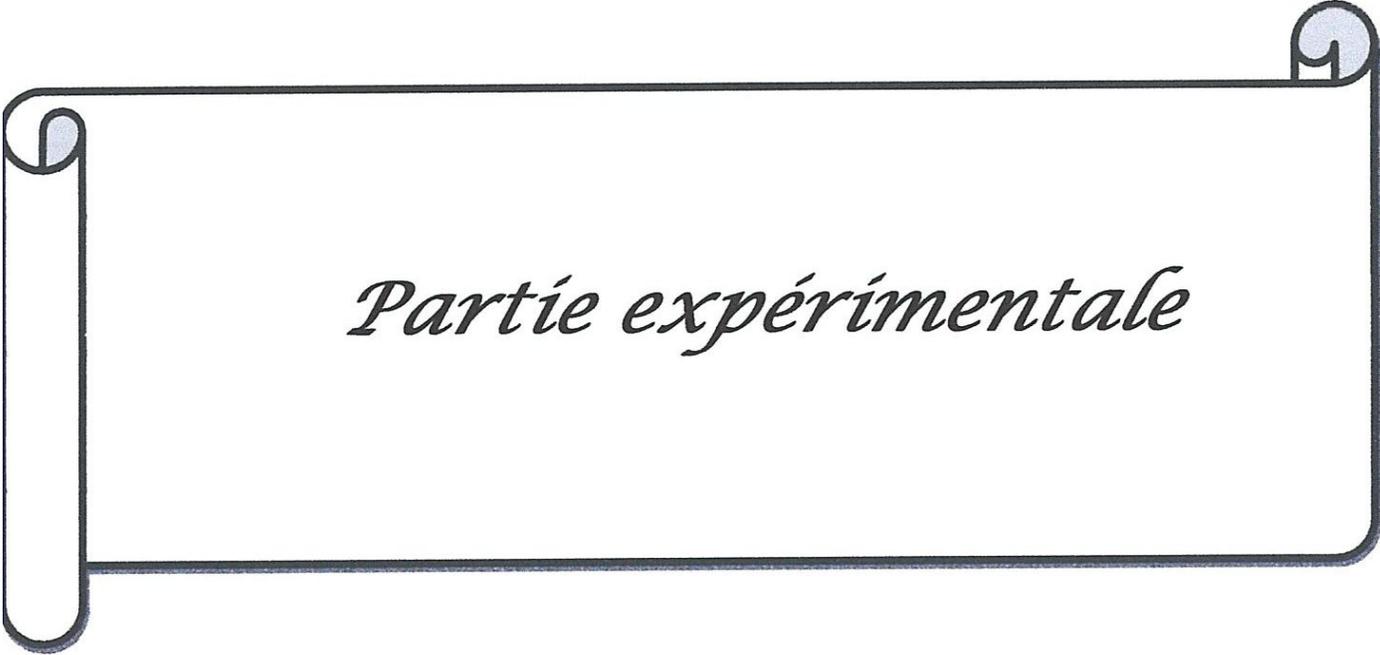
Les résines macroporeuses d'autre part, peuvent être produites avec une gamme de porosités et des surfaces importantes où le transport des réactifs se fait par les pores et par la diffusion à travers le gel de polymère. La mise au point de résines macroporeuses a été motivée par la nécessité d'utiliser de la résine dans des solvants qui ne solvotent pas et gonflent la résine, de sorte que l'accès aux groupes acides peut être obtenue sans la nécessité d'une diffusion étendue à travers le gel de la résine.

-Les applications catalytiques commerciales de résines échangeuses d'ions sulfonée de polystyrène ont inclus [53] :

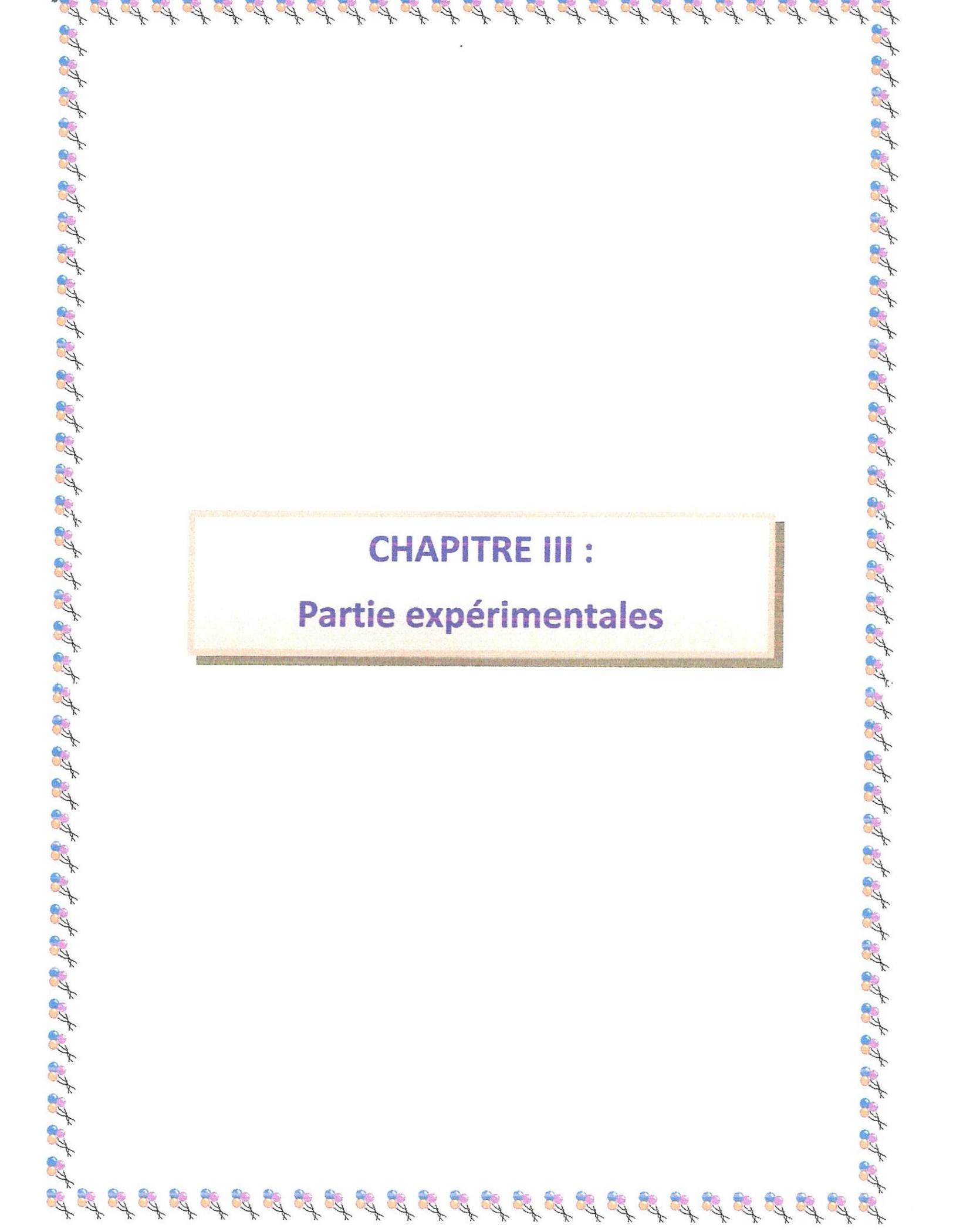
1. L'estérification d'oléfines avec des alcools, par exemple, le couplage de l'isobutane avec le méthanol pour former l'éther méthyl-t-butyle (MTBE). Ceci est actuellement la plus vaste application de résines échangeuses d'ions acide, mais il semble probable qu'il sera éliminé en raison de la contamination des sources d'eau souterraine,
2. Déséhydratation des alcools en oléfines ou des éthers par exemple la déséhydratation de t-butanol pour former isobutyle,
3. Alkylation de phénols d'alkyle phénols,
4. Les réactions de condensation, tels que la fabrication de bisphénol-A à partir de phénol et acétone,
5. hydratation d'oléfines pour former des alcools, par exemple, l'hydratation du propène pour former le 2-propanol,
6. La purification du courant de phénol après la décomposition de l'hydroperoxyde de cumène au phénol et d'acétone,
7. Hydrolyse des esters

II-2 Propriétés générales des catalyseurs acides solides :

Les propriétés qui doivent être considérés pour caractériser complètement les propriétés acides des catalyseurs acides solides comprennent la nature de leurs sites acides de Bronsted ou de Lewis, la concentration de sites acides disponibles, et les forces et accessibilités de sites acides. D'autres caractéristiques qui doivent également être pris en considération dans le choix d'un acide solide pour une application catalytique comprennent sa stabilité thermique, sa capacité à se régénérer et sa durée de vie globale.



Partie expérimentale



CHAPITRE III :
Partie expérimentales

Motivation :

Notre but que nous allons exposer dans la partie expérimentale est de chercher les meilleures conditions d'utilisation de notre catalyseur la résine IRN-77 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 méthodes :

III-1-1 Point de fusion :

La prise du point de fusion d'un solide au banc Kofler, c'est-à-dire la mesure de sa température de fusion, est rapide et simple à mettre en œuvre. C'est pourquoi cette mesure est un critère de pureté très répandu au laboratoire. En effet, un produit pur présente un point de fusion bien net : la transition solide liquide a lieu sur un intervalle de moins de un degré. En revanche, un produit impur présente une transition moins nette, à une température toujours différente de la température de fusion du produit pur.

Présentation du banc Kofler :

Le banc Kofler est une plaque constituée d'un alliage métallique recouvert d'un acier anticorrosion. L'alimentation électrique permet le chauffage d'une des extrémités à environ 260°C. L'autre extrémité n'est pas chauffée, il s'établit donc un gradient de température le long de la plaque .



Figure III.01 : banc Kofler

III-1-2 Chromatographie sur couche mince CCM :

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.

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 la disparition du composé phénolique et l'apparition uniquement de la coumarine produit de la réaction.

Le schéma du chromatogramme est présenté dans la figure III.02.

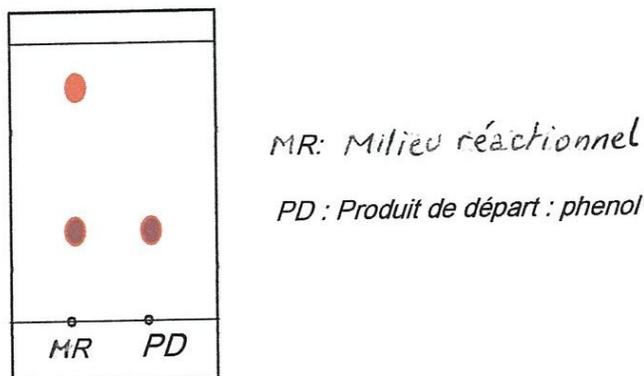


Figure III.02 : schéma du chromatogramme

III-1-3 Spectroscopie infrarouge :

Les analyses spectroscopiques infrarouge ont été effectuées grâce à un appareil de Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed InfraRed spectroscopy) de marque Perkin Elmer qui est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

III-2 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 Pechmann. 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.

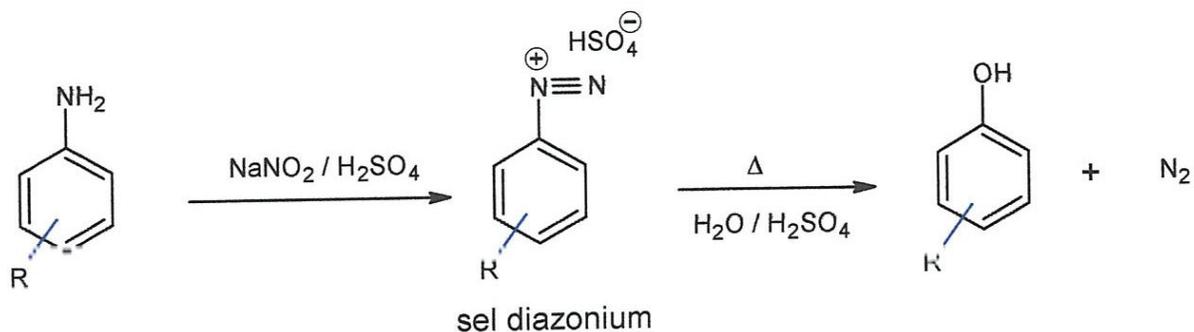


Figure III.03 : synthèse d'un composé phénolique

III-2-2 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 4 g correspondant à un rendement de 37%.

III-3 Synthèse de la coumarine :

III-3-1 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 amberlite IRN-77 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.

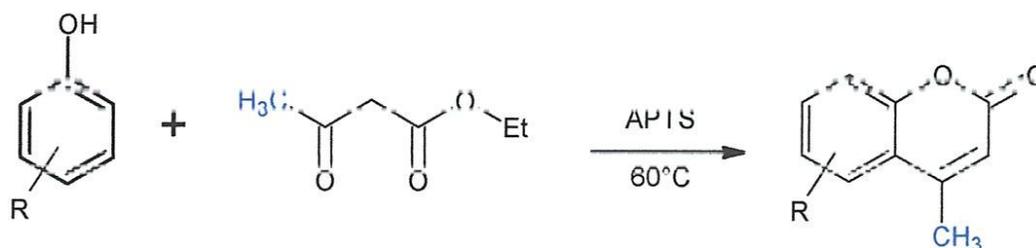


Figure III.06 : synthèse de la coumarine utilisant l'APTS comme catalyseur

Matières premières :

- Composé phénolique
- Acétylacétate d'éthyle
- APTS

Mode opératoire :

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

- 2,52 g (20 mmol) de pyrogallol, quantité pré-pesée,
- 2,60 g (20 mmol) de 3-oxobutanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle), quantité pré-pesée,
- 0,18 g d'APTS, quantité pré-pesée.

Le ballon contenant le mélange ainsi obtenu est introduit dans un bain marie de 250 ml d'eau chauffé entre 60 et 70°C et bien mélangé avec une baguette de verre. Le mélange est chauffé pendant un certain temps sous agitation magnétique, le milieu devient liquide homogène.

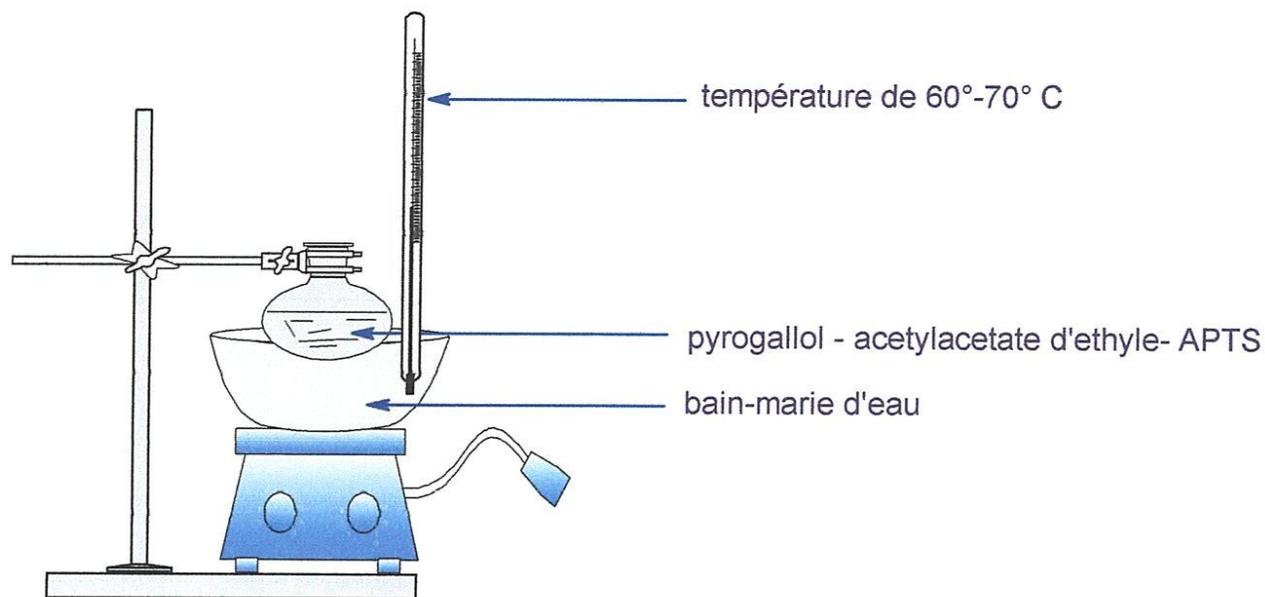


Figure III.07: montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans l'APTS

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 15 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 essaye 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 : 3g ce qui correspond à un rendement de 78%

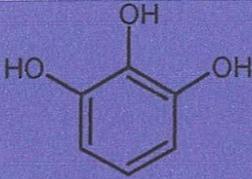
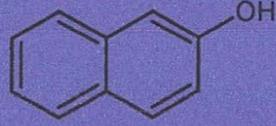
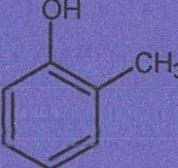
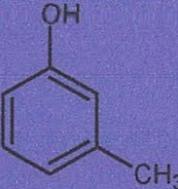
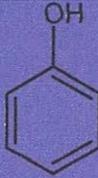
Point de fusion : 243°C

R_f : 0,77 (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 phénol et le 2-naphtol. Sauf que dans le cas du l'*o*-crésol, le *m*-crésol et le 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
 <p>Pyrogallol</p>	3,00	3h	78	0,77	243
 <p>2-naphtol</p>	2,77	3h	66	0,68	135
 <p><i>o</i>-crésol</p>	1,64	3h	41	0,71	--
 <p><i>m</i>-crésol</p>	1,90	3h	55	0,57	--
 <p>Phénol</p>	1,92	3h	60	0,66	--

III-3-2 Synthèse de la coumarine par la réaction de Pechmann utilisant la résine amberlite IRN-77 comme catalyseur acide :

Notre but est donc de trouver les meilleures conditions permettant d'obtenir une coumarine avec de bons rendements via la réaction de Pechmann, utilisant un nouveau catalyseur la résine amberlite IRN-77. Nous avons commencé à étudier tout d'abord l'influence de la quantité de résine dans la réaction.

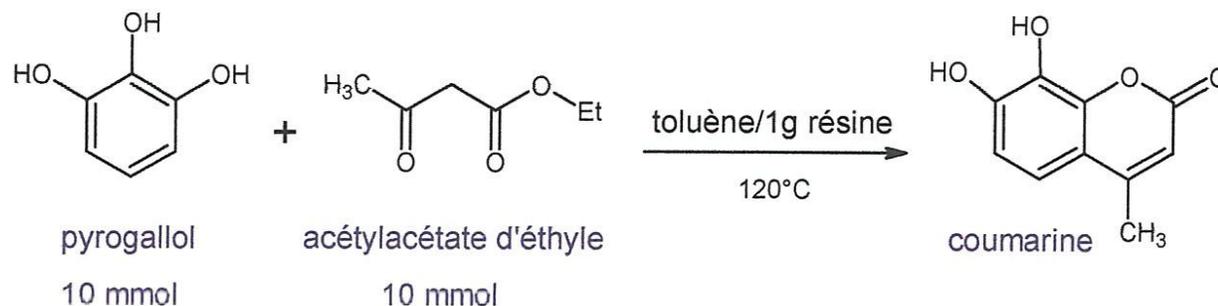


Figure III.08 : Synthèse de la coumarine utilisant la résine amberlite IRN-77 comme catalyseur acide

Procédé général de synthèse de la coumarine :

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant on introduit 1,26g de pyrogallol et une certaine masse x de résine auquel on ajoute 1,3g d'acétylacétate d'éthyle et 7,5 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 3 heures.

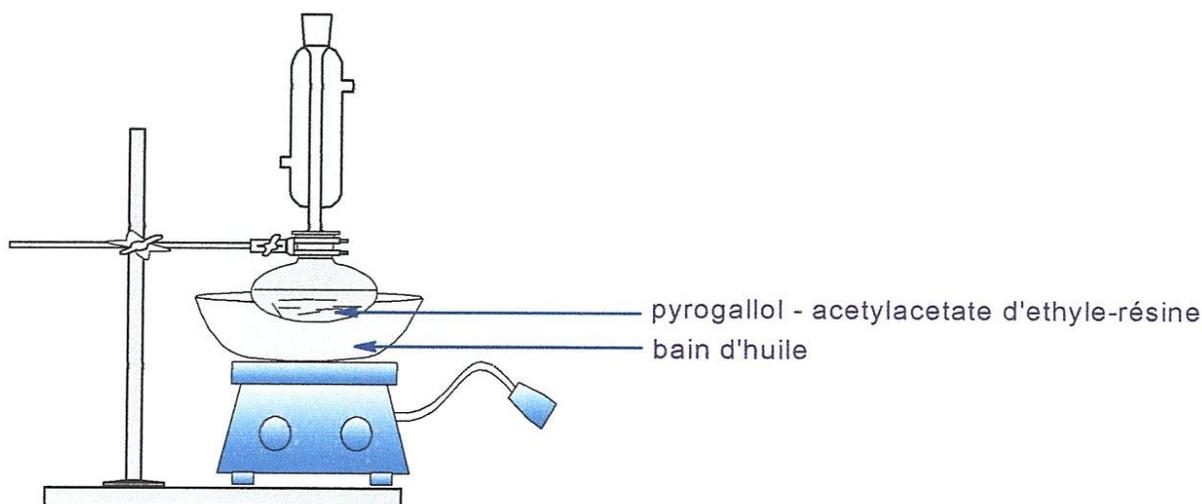


Figure III.07 : montage de la réaction de synthèse de la coumarine dans la résine

On laisse refroidir le mélange, on obtient un produit solide qu'on dissout à chaud dans 10 à 20 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, les masses du produit obtenu variant selon la quantité de résine utilisée sont présentées dans le tableau III.2 .

Tableau III-2 : influence de la quantité de résine amberlite IRN-77

Masse de la résine en g	Masse du produit obtenu en g	Rendement %	Facteur de rétention
0,5	0,12	10	0,77
1	0,4	32	0,77
1,5	0,28	22	0,77
2	0,32	25	0,77
2,5	0,18	14	0,77

On constate que le meilleur rendement est rencontré quand on utilise 1g de résine, correspondant à 32%, mais il reste toujours un rendement très faible par rapport celui obtenu par la méthode utilisant l'APTS comme catalyseur. Si on laisse la réaction continuer jusqu'à 6h on obtient un rendement de 33% qui reste toujours faible et proche de celui obtenu à 3h de temps.

III-3-2-1 Etude de l'influence du solvant :

La réaction que nous avons effectuée précédemment était en présence de toluène comme solvant, qui est utilisé généralement dans la réaction de Pechmann qui nécessite une température de 120 °C. Le déroulement de la réaction avec d'autres solvants s'effectue de la même façon que celle utilisant le toluène comme solvant en présence de 1g de résine, pendant

3h. Nous avons choisit comme solvants le dichloromethane et un solvant polaire l'éthanol et aussi une réaction en absence de solvant. Les résultats sont présentés dans le tableau (III-3) .

Tableau III-3 : influence du solvant.

Solvant utilisé	Masse du produit obtenu en g	Rendement %	Facteur de rétention
Toluène	0,4	32	0,77
Dichloromethane*	0,43	34	0,77
Ethanol	Pas de réaction	--	--
Sans solvant	0,15	12	0,77

▪ Chauffage à reflux

On constate qu'en présence de dichlorométhane le rendement est proche de celui utilisant le toluène comme solvant. En présence d'un solvant polaire comme l'éthanol la réaction n'a pas eu lieu et en absence de solvant le rendement est très faible.

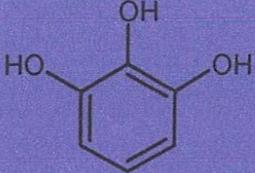
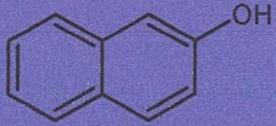
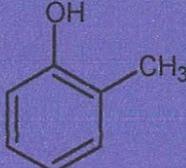
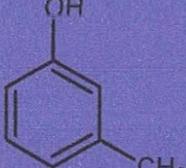
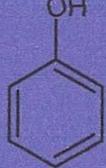
Les meilleurs conditions sont celles utilisant une quantité de résine égale à 1g et comme solvant soit le toluène ou bien le dichlorométhane.

Nous avons appliqué ces conditions pour la synthèse des coumarines à partir d'autres phénols, où nous avons choisit comme solvant : le toluène et le dichlorométhane. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux (III-4) et (III-5) .

III-4 Synthèse des coumarines à partir d'autres phénols :

III-4-1 Synthèse des coumarines dans le toluène comme solvant :

Tableau (II-4) : Synthèse des coumarines : *dans* le toluène comme solvant

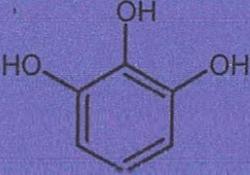
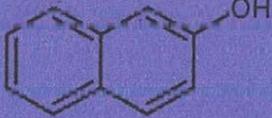
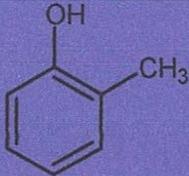
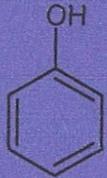
Composé phénolique utilisé	Masse (g) de la coumarine obtenue	Rendement %	Facteur de rétention	Température de fusion °C
 Pyrogallol	0,40	32	0,77	243
 2-naphtol	1,40	66	0,68	135
 o-crésol	0,89	51	0,71	--
 m-crésol	1,20	69	0,77	--
 Phénol	1,43	89	0,66	--

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 dans l'ensemble aussi moyennement satisfaisant et un peu plus meilleurs que ceux obtenus en présence de l'APTS comme catalyseur. Ce qui est très intéressant car ça nous permettra de conclure que notre méthode est plus intéressante que celle obtenue avec l'APTS surtout de point de vue traitement

des produits de la 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. Par contre le seul avantage rencontré en utilisant l’APTS c’est que cette méthode s’effectue en absence de solvant.

III-4-2 Synthèse des coumarines dans le dichlorométhane comme solvant :

Tableau III-5 : Synthèse des coumarines dans le dichlorométhane comme solvant

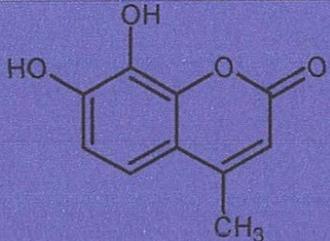
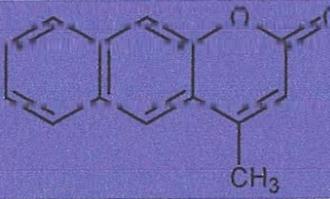
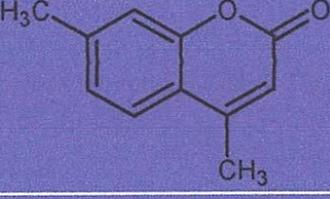
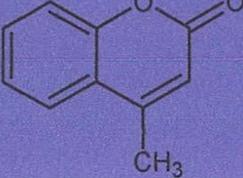
Composé phénolique utilisé	Masse (g) de la coumarine obtenue	Rendement %	Facteur de rétention	Température de fusion °C
 Pyrogallol	0,43	34	0,77	243
 2-naphtol	1,33	63	0,68	135
 o-crésol	0,70	40	0,71	--
 Phénol	0,94	59	0,66	--

En utilisant le dichlorométhane comme solvant, les résultats obtenus avec l’ensemble des phénols sont aussi moyennement satisfaisants mais plus faibles que ceux obtenus en présence de toluène comme solvant, à part le rendement obtenu avec le pyrogallol qui est assez faible. L’inconvénient dans l’utilisation du solvant dichlorométhane est de point de vue écologique,

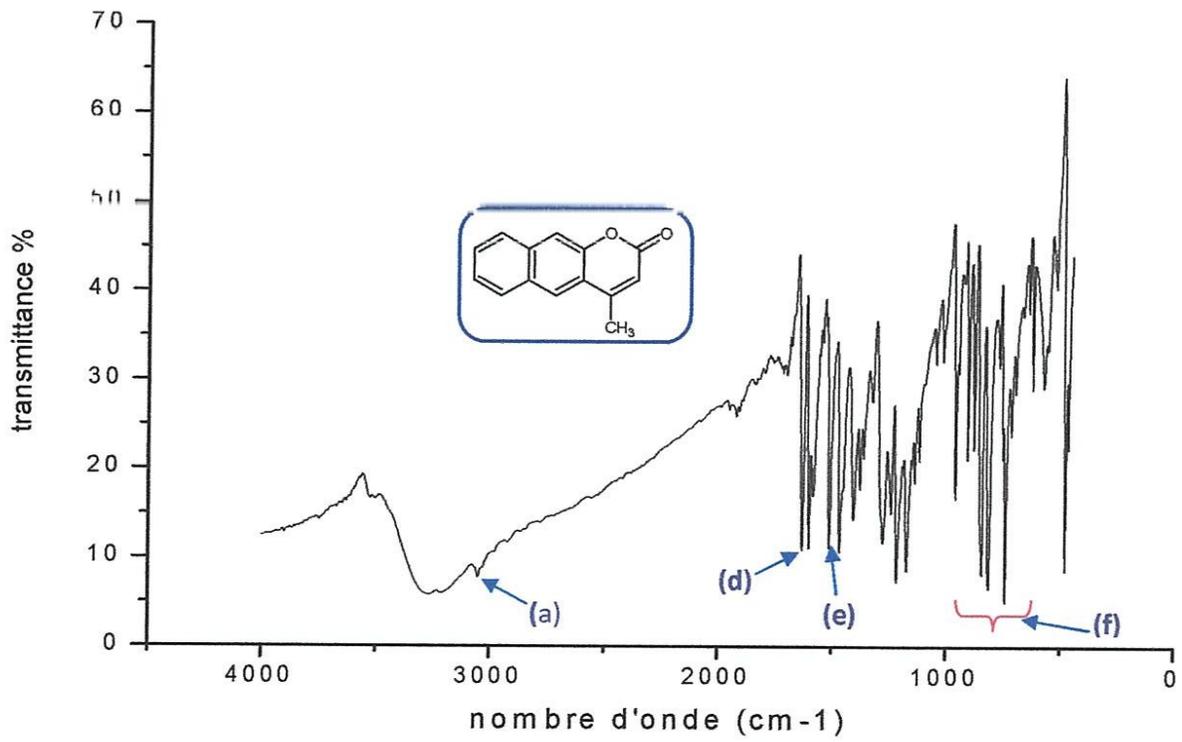
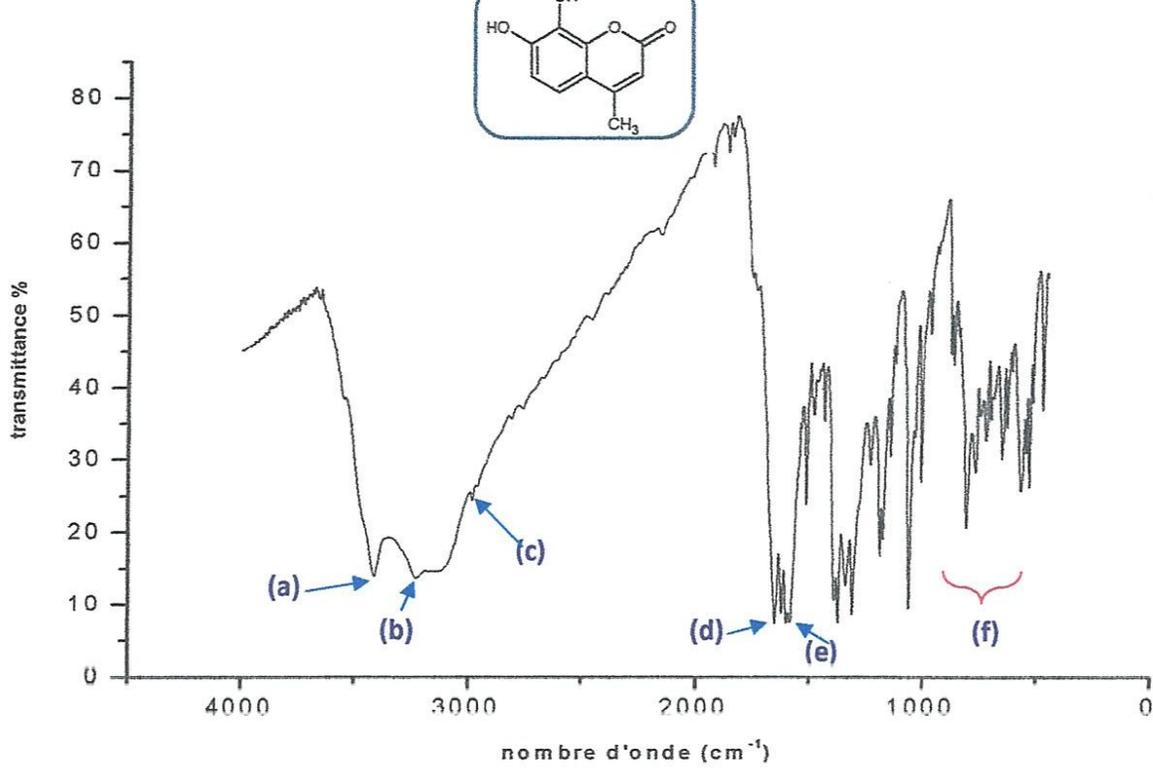
en effet les solvants chlorés comme le dichlorométhane sont de plus en plus évités en manipulation dans la synthèse organique en raison de leur toxicité.

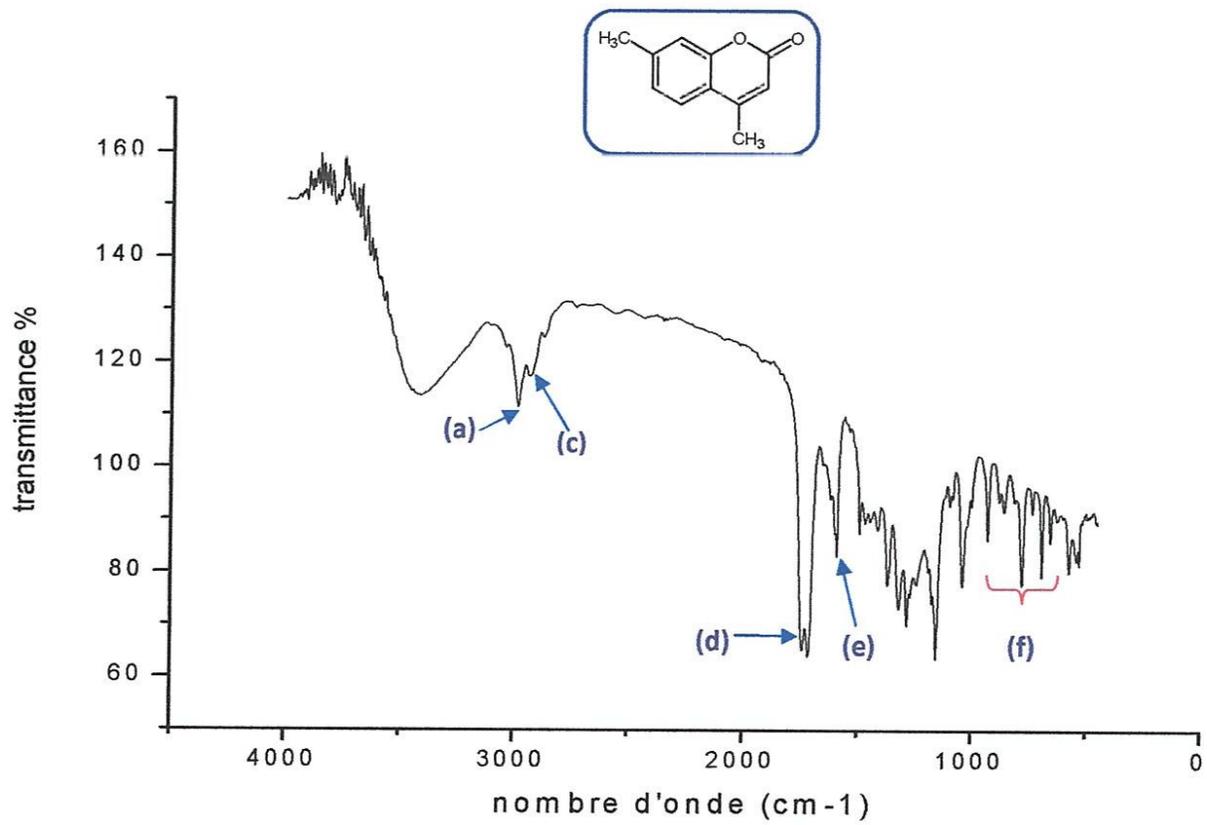
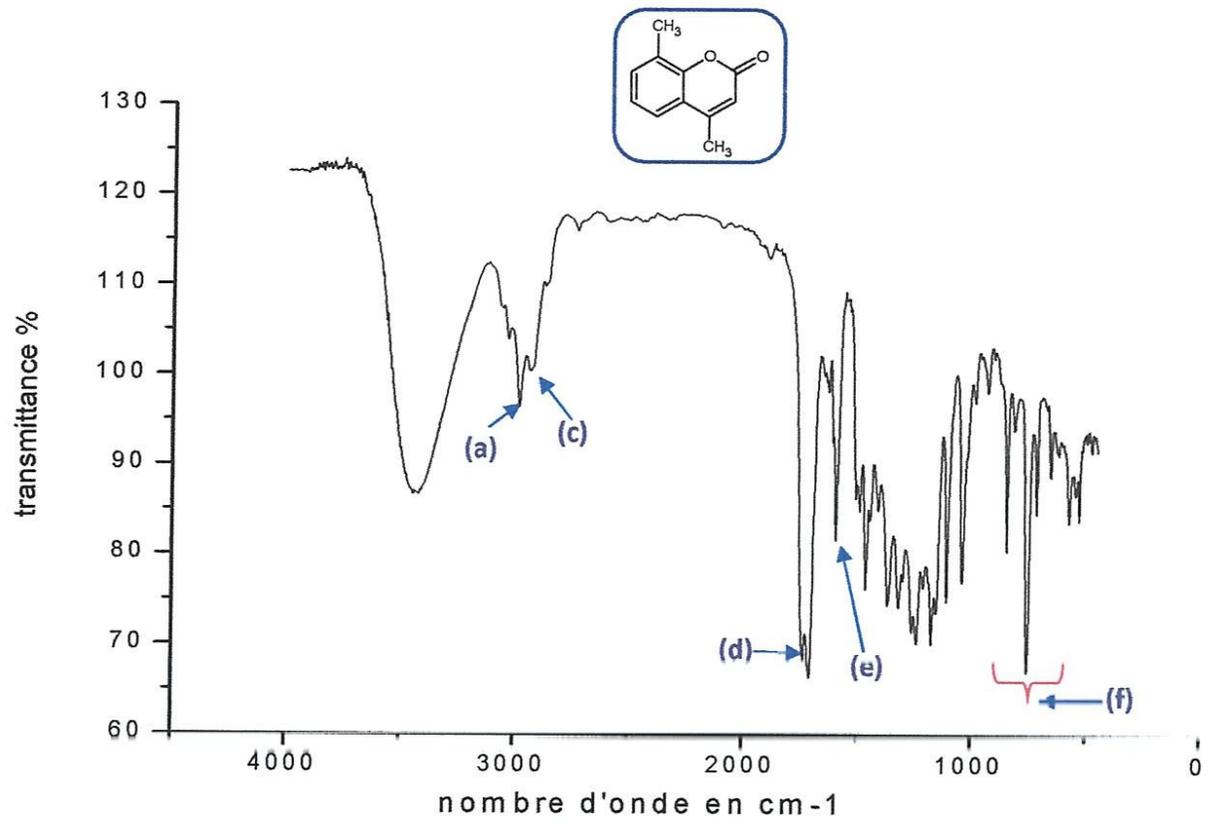
III-5 Analyse spectroscopique par infra rouge :

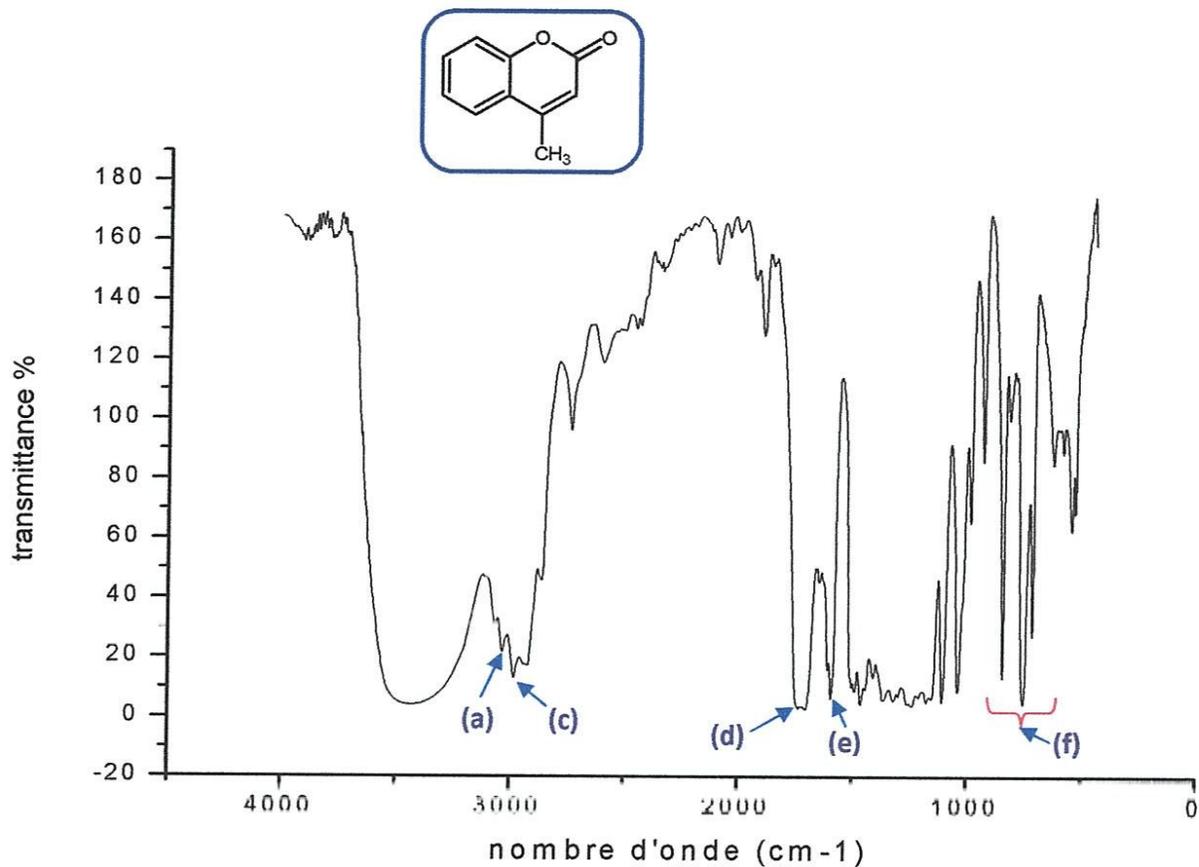
Tableau III-6 : Fréquences d'absorption infra rouge des coumarines

coumarine	Bande (a) en cm^{-1}	Bande (b) en cm^{-1}	Bande (c) en cm^{-1}	Bande (d) en cm^{-1}	Bande (e) en cm^{-1}	Bandes (f) en cm^{-1}
	3410 OH	3112 OH	2963 CH ₃	1646 C=O	1595 C=C	660-850 CH arom
	3047 CH ₃	--	--	1630 C=O	1512 C=C	660-850 CH arom
	2979 CH ₃	--	2953 CH ₃	1733 C=O	1594 C=C	660-850 CH arom
	2980 CH ₃	--	2922 CH ₃	1734 C=O	1588 C=C	660-850 CH arom
	3043 CH ₃	--	2981 CH ₃	1718 C=O	1606 C=C	660-850 CH arom

La bande la plus caractéristique des coumarines est la bande C=O de la fonction ester, dont la fréquence se trouve aux alentours de 1700 cm^{-1} .







CONCLUSION

Le travail que nous avons effectué était sur la synthèse des coumarines par la réaction de Pechmann utilisant comme catalyseur la résine IR-N77 qui est utilisé en général en chimie analytique, mais dans notre cas nous l'avons utilisé en synthèse organique comme catalyseur acide solide. Les résultats obtenus comparés à ceux obtenues dans la littérature notamment avec l'APTS comme catalyseur montre que notre méthode donne des résultats moyennement satisfaisant avec l'avantage que notre catalyseur peut être séparé du milieu réactionnel par simple filtration, il reste encore du travail à faire pour améliorer cette méthode et serait intéressant de faire son étude de point de vue cinétique.

Références bibliographiques :

- [1] Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales, 3 ème Edition, Tec et Doc, Paris.
- [2] Alignan, M. (2006). Thèse de doctorat : Phoma du Tournesol : déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie, Toulouse.
- [3] Bruneton, J. (2001). Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux, 2 ème Edition, Tec et Doc, Paris
- [4] Barnard, D.L., Xu, Z.Q., Stowell, V.D., Yuan, H., Smee, D.F., Samy, R., Sidwell, R.W., Nielsen, M.K., Sun, L., Cao, H., Li, A., Quint, C., Deignan, J., Crabb, J et Flavin, M.T. (2002). Coumarins and pyranocoumarins, potential novel pharmacophores for inhibition of measles virus replication. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 13, 39–59.
- [5] Kostova, I. (2005). Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents*, 5, 29-46.
- [6] Sarker, S.D., Nahar, L., Rahman, M.N., Siakalima, M et Kumarasamy, Y. (2005). Bioactivity of umbelliprenin, the major component found in the seeds of *Angelica sylvestris*. *Ar3 Pharm*, 46, 35 41.
- [7] Kostova, I., Ralva, S., Genova, P et Argirova, R. (2006). Structure Activity Relationships of Synthetic Coumarins as HIV-1 Inhibitors. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 68274, 1-9.
- [8] Lièvre, K. (2004). Thèse de doctorat : Modification de la composition en molécules pharmaceutiques (furocoumarines) de la Rue officinale (*Ruta graveolens*) par transformation génétique, Strasbourg.
- [9] Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat, R., Doerper, S., Gontier, E., Kellner, S et Matern, U. (2006). Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochem Rev*, 5, 293–308.
- [10] Hehn, A. (2007). Thèse de doctorat : Métabolisme secondaire : les cytochromes P 450 s acteurs de l'adaptation des plantes à leur environnement, Strasbourg.
- [11] Perkin, W. H. *J.Chem. Soc.* 1898, 21, 181
- [12] Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* (1898), 31, 2596-2619.
- [13] Dariusz Bogdal, Coumarins: Fast Synthesis by Knoevenagel Condensation under Microwave Irradiation, *J. Chem. Research (S)*, (1998), 468-469.

- [14] Weiliang Bao, Zhiming Wang and Yuxia Li, Coumarin synthesis via Knoevenagel condensation in moisture stable room temperature ionic liquids, *J. Chem. Research (S)*, (2003), 294-295.
- [15] A. Shaabani, R. Ghadari, A. Rahmati and A.H. Rezayan, Coumarin Synthesis via Knoevenagel Condensation Reaction in 1,1,3,3-*N,N,N',N'*-Tetramethylguanidinium Trifluoroacetate Ionic Liquid. *J. Iran. Chem. Soc.*, Vol. 6, No. 4, December (2009), pp. 710-714.
- [16] Pedro Verdía, Francisco Santamarta and Emilia Tojo, Knoevenagel Reaction in [MMIm][MSO₄]: Synthesis of Coumarins, *Molecules* (2011), 16, 4379-4388.
- [17] Hosanagara N. Harishkumar, Kittappa M. Mahadevan, Hittalumane C. Kiran Kumar and Nayak D. Satyanarayan, A facile, choline chloride/urea catalyzed solid phase synthesis of coumarins via Knoevenagel condensation, *Org. Commun.* 4:2 (2011) 26-32
- [18] M.C. Laufer, H. Hausmann, and W.F. Hölderich, Synthesis of 7-hydroxycoumarins by Pechmann reaction using Nafion resin/silica nanocomposites as catalysts, *Journal of Catalysis* 218 (2003) 315–320.
- [19] E.A. Gunnewegh, A.J. Hoefnagel, R.S. Downing, H. van Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 115 (1996) 226.
- [20] E.A. Gunnewegh, A.J. Hoefnagel, H. van Bekkum, *J. Mol. Catal. A: nChem.* 100 (1995) 87.
- [21] A. De la Hoz, A. Moreno, E. Vázquez, *Synlett* (1999) 608.
- [22] G.A. Olah, S.I. Pradeep, G.K.S. Prakash, *Synthesis* (1986) 513.
- [23] G.A. Olah, in: J. Fraissard, L. Petrakis (Eds.), *Acidity and Basicity of Solids*, Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, (1994), p. 305.
- [24] Muchchintala Maheswara, Vidavalur Siddaiah, Guri Lakishmi Vasantha Damu, Yerra Koteswara Rao, Chunduri Venkata Rao, A solvent-free synthesis of coumarins via Pechmann.
- [25] B. Rajithaa, V. Naveen Kumara, P. Someshwara, J. Venu Madhava, P. Narsimha Reddy, and Y. Thirupathi Reddy, Dipyrindine copper chloride catalyzed coumarin synthesis via Pechmann condensation under conventional heating and microwave irradiation, *ARKIVOC* (2006) (xii) 23-27
- [26] Benjaram M. Reddy, Boningari Thirupathi and Meghshyam K. Patil, One-Pot Synthesis of Substituted Coumarins Catalyzed by Silica Gel Supported Sulfuric Acid Under Solvent-Free Conditions, *The Open Catalysis Journal*, (2009), 2, 33-39
- [27] Khandekar, A. C.; Khandilkar, B. M. *Synlett.* (2002), 152–154.
- [28] De, S. K.; Gibbs, R. A. *Synthesis* (2005), 1231–1233.

- [29] Dittmer, D. C.; Li, Q.; Avilov, D. V. *J. Org. Chem.* (2005), 70, 4682
- [30] Upadhyay, P. K.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* (2009), 50 (2), 236
- [31] Pechmann, V.H.; Duisberg, C. *Chem. Ber.*, (1884), 17, 929.
- [32] Woods, L.L.; Sapp, J. *J. Org. Chem.*, (1962), 27, 3703.
- [33] Robertson, A.; Sandrock, W.F.; Henry, C.B. *J. Chem. Soc.*, (1931), 2426.
- [34] Sharma, G.V.M.; Janardhan, R.J.; Sree, L.P.; Radha, K.P. *Tetrahedron Lett.*, (2005), 46, 6119.
- [35] Valizadeha, H.; Shockravi, A. *Tetrahedron Lett.*, (2005), 46, 3501.
- [36] Potdar, M.K.; Mohile, S.S.; Salunkhe, M.M. *Tetrahedron Lett.*, (2001), 42, 9285.
- [37] Rodriguez-Dominguez, J.C.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.*, (2006), 47, 3279.
- [38] Selvakumar, S.; Chidambaram, M.; Singh, A.P. *Catal. Commun.*, (2007), 8, 777.
- [39] Frere, S.; Thiery, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.*, (2001), 42, 2791.
- [40] Chaudhari, D.A. *Chem. Ind.*, (1983), 568.
- [41] Naik, M.A.; Mishra, B.G.; Dubey, A. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, (2008), 317, 234.
- [42] Gunnewegh, E.A.; Hoefnagel, A.J.; van Bekkum, H. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, (1995), 100, 87.
- [43] Frere, S.; Thiery, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.*, (2001), 42, 2791
- [44] Heravi, M.M.; Ajami, D.; Ghussemzadeh, M. *Synth. Commun.*, (1999), 29, 1013.
- [45] Neihof, R. (1954). *J. Coll. Interf. Sci.*, 58, 916.
- [46] N. Besun, F. Ozkan, G. Gunduz, *App. Catal. A: Gen.*, 224 (2002) 285-297.
- [47] Akpolat, G. Gunduz, F. Ozkan, N. Besun, *App. Catal. A: Gen.*, 265 (2004) 11-22
- [48] S. Yariv & K.H. Michaelian: "Structure and surface acidity of clay minerals" in "Organo-clay complexes and interactions", Eds; S. Yariv & H. Cross, Marcel Dekker Inc. (2002) p 1.
- [49] N. Cardona-Martinez, J.A. Dumesic, *Adv. Catal.*, 38 (2002) 149-214.
- [50] A. Dyer, "An Introduction to Zeolite Molecular Sieves", John Wiley & Sons (1988).
- [51] C.E. Harland, "Ion exchange: Theory & Practice – 2nd Edition", RSC Paperbacks (1994) p 26.
- [52] P.K. Paakkonen, A.O.I. Krause, *React. Func. Polym.*, 55(2003) 139-150.
- [53] M. A. Harmer, Q. Sun, *App. Catal A: Gen.*, 221 (2001) 45-62.