REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

N° : ……., Série : BV/2020

DOMAINE : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE: BIOTECHNOLOGIE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique
Spécialité : Biotechnologie végétale

Par

: **OTMANI Kenza & FETAYAH Assia**

Intitulé

Screening phytochimique et biologique des plantes à coumarine

Soutenu devant le jury composé de:

Président : MERABTI Karim	**MAA**	**UMB de M'Sila**
Encadreur : SMAILI Tahar	**MCA**	**UMB de M'Sila**
Examinateur : SAOUDI Warda	**MAA**	**UMB de M'Sila**

Année universitaire : 2019 /2020

Remerciement

Tout d'abord on remercie Allah tout puissant de nous avoir donné la volonté, et la patience pour réaliser ce mémoire.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire. Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté Sciences de la Nature et de la Vie, Juridiques et sociales, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous offrons nos remerciements et notre respect aux membres du jury , chacun a son nom :

***Dr**. SAOUDI Warda*	*MAA*	*Université de M'Sila*	*Présidente.*
***Dr.** SMAILI Tahar*	*MCA*	*Université de M'Sila*	*Rapporteur.*
***Dr.** MRABTI Karim*	*MAA*	*Université de M'Sila*	*Examinateur.*

***** *Dr. SMAILI Tahar d'avoir accepté d'encadrer ce travail, ainsi que pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses conseils constructifs, et son attention.*

*****Dr. SAOUDI Warda, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

***** *Dr. MRABTI Karim d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

A toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

Assia et Kenza.

Dédicace

Je dédie ce travail a :

Très cher père et ma très chère mère qui son toujours soutenu et encouragé dans les moments difficiles je leurs témoigne ici affection et gratitude.

Comme je dédie aussi ce travail a tous mes chers frères et mes soeurs.

A mon binôme Kenza avec qui j'ai partagé les bons et les durs moments.

À mes amies :Hadjira ,Khawla , Amira , Amel et Nadia .

Et toutes me amies

De la promotion du Master

« Biotechnologie végétale » 2019-2020

A tous ceux qui m'ont encouragé et m'ont

Apporté leur soutien.

Assia

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parentset l'esprit de ma cher grand-mère qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes chères soeurs KARIMA et CHAIMA

A mes frères HAMZA , ANWAR et OUSSAMA

A la femme de mon frère HAYAT

A tout ma famille OTMANI

A mes chères amis ASSIA, HADJIRA, AMIRA, KHAWLA, NADIA, DJIHAD , AMEL , ILEHAM , SABRINA , NADJWA et NORA

Je fais une dédicace très spéciale à mon cher professeur LAILA BENDIF qui m'a beaucoup donné.

A tous mes amies.

Kenza

Liste des tableaux

Tableau 01 : Structure chimique des coumarines simples hydroxylés en C6, C7 ou C8……. 9

Tableau 02 : Coumarines simples avec hydroxyle méthylé ……...…… 9

Tableau 03 : Coumarines simples à structure hétérosidique ..……...… 10

Tableau 04: Structure des coumarines simples prénylées et leur intérêt thérapeutique……..10

Tableau 05: Propriétés antimicrobiennes des composés Coumarine ……..32

Tableau 06 : Évaluation de la phototoxicité de diverses coumarines et furocoumarines …...34

Tableau 07 : Effet de la structure sur les activités antioxydantes, inhibitrice d'enzyme et cytotoxique des coumarines …….....41

Table des Figures

N°	Titre	page
1	Structure de polyphénols	06
2	structure des coumarines	07
3	Squelette de base des coumarines	07
4	Isomères de la benzopyrone	08
5	Structures de quelques Pyranocoumarines	11
6	Structure de la visnadine	11
7	les différentes formes des furanocoumarines (linéaire et angulaire) avec quelques exemples	12
8	Structures de quelques furanocoumarines	12
9	structures des quelques Dicoumarines	13
10	Structures de quelques des Tricoumarines	13
11	Origine des coumarines par l'actinisation des acides "cinnamiques"	14
12	Organigramme de l'extraction des furanocoumarines des feuilles de la plante *Angélica arch Angélica (Ambéllifères)* .	16
13	Organigramme de l'extraction des coumarines et furanocoumarines des écornes de *Ruth pumata (Rutacées).*	17
14	Organigramme de l'extraction des furanocoumarines des graines *Amma major (Ambéllifères).*	18
15	Exemples des fragmentations en spectrométrie de masse des coumarines	21
16	le traitement du benzène-1,3-diol par le 3-oxobutanoate d'éthyle en présence d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique (ou acide paratoluènesulfonique, APTS) pour la synthèse de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine A.	22

Table des figures

17	La réaction de Perkin	22
18	Réaction de Knoevenagel	23
19	réaction de Reformatsky	24
20	Exemple de réaction de Wittig	24
21	Photophytodermatoses chez des patients ayant été en contact ou ayant ingéré des furocoumarines et s'étant exposés au soleil	33
22	structure chimique du khella	34
23	Structure chimique des dérivés de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine	35
24	Structure des principaux composés warfarine et dicoumarol	37
25	structure chimique de quelques coumarines à activité antibiotique	37
26	Fèves Tonka	43
27	*Glycyrrhiza glabra* L.	44
28	Les différents organes de *Medicago sativa.*L	45
29	*Melilotus officinalis*	45
30	Photographies de (a) plante bael avec les fruits, (b) feuille et (c) fruit	46
31	*Citrus auranium* L. var. amara Link.	47
32	*Citrus limon* (L.)**.**	48
33	(a) Arbrisseau de *Ruta graveolens* L. à l'état sauvage. (b) planche botanique de rue	49
34	*Ammi visnaga*	50
35	*Ammi majus linneaus*	51
36	*Angelica officinalis* L	51
37	*Anthum graveolens* L.	52

Table des figures

38	l'appareil végétatif d'*Apium gravelons* L.	53
39	*Foeniculum vulgare mill.*	54
40	*Petroselinum crispum* Mill.	55
41	*Peucedanum ostruthium* (L.) Koch.	55
42	la plante et graines d'anis vert.	56
43	*Arnica montana*	57
44	La piloselle	58
45	*Chrysanthemum Segetum* L**.**	59
46	*Fraxinus excelsior* L	60
47	Quelques images de *Daphne gnidium* L	60
48	Le Marronnier d'Inde :**(a)** Planche d'herbier d'*Aesculus hippocastanum* L. **(b)** l'arbre d'*Aesculus hippocastanum* L.	61
49	*Ocimum basilicum*	62
50	*Ficus carica* L.	63
51	*Passiflora incarnata* L.	64
52	*Calophyllum inophyllum* Linné	65

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicace

Liste des tableaux

Table des figures

Introduction 01

Chapitre I : Les coumarines

i. Généralités sur les métabolites secondaires et les composés phénoliques :

1. Les métabolites secondaires. …….. 05

2. Les composés phénoliques. …… 05

ii. Les coumarines :

1. Définition …….. 06

2. Historique…….08

3. Classification structurelle …….....09

3.1 Coumarines Simples…… 09

3.2 Pyranocoumarines……...10

3.3 Furanocoumarines……...11

3.4 Dicoumarines (coumarines dimériques) …… 13

3. 5 Tricoumarines (coumarines trimériques) …… 13

4. Caractérisations et propriétés des coumarines ……13

5. L'origine et formation des coumarines dans la plante …… 14

6. Extraction des coumarines ……...……15

7. Analyse structurale des coumarines……. 18

8. Méthodes de synthèse des coumarines…… 21

8.1. La réaction de Pechmann ……...…… 21

8.2. La réaction de Perkin ……...……... 22

8.3. Réaction de Knoevenagel ……...…… 23

Table des matières

2.4 Ruta graveolens L. ……... 48

3. Apiaceés

3.1Ammi visnaga ……... 49

3.2Ammi majus L. ……... 50

3.3Angelica officinalis L. ……... …51

3.4Anthum graveolens L. ……... 52

3.5Apium gravelons L ……... 53

3.6Foeniculum vulgare Mill. ……... 54

3.7Petroselinum crispum mill . ……... 54

3.8Peucedanum ostruthium ……... 55

3.9Pimpinella anisum L. ……... 56

4. Astéracées

4.1 Arnica montana ……... 57

4.2 Hieracium pilosela ……... 58

5.Compositae

- Chrysanthemum Segetum L. ……... 58

6.Oleaceae

- Fraxinus excelsior L. ……... 59

7.Thymelaeacea

-Daphne gnidium L. ……... 60

8. Hippocastanacae

- Aesculus hippocastanum ……... 61

9. Lamiaceae

- Ocimum basilicum ……... 62

10. Moracée

-Ficus carica L. ……... 63

11. Passifloraceae

-Passiflora incarnata L. ……...…… 64

12.Clusiaceae

-Calophyllum inophyllum Linné ……...…… 64

Conclusion ……...……. …… 67

Bibliographie ……...……...68

Résum

ملخص

Abstract

Introduction

Introduction

Au cours des dernières années, plusieurs raisons ont mené au rétablissement de l’usage des plantes médicinales, source essentielle de médicaments. Elles sont d’abord d’un coût inf

environnementaux. Ces composés ont fait beaucoup de plantes aussi utiles pour les humains, par exemple comme des épices, des médicaments, *etc* **(Tiina, 2001).**

La coumarine constitue l'une des grandes classes de composés d'origine naturelle, et intérêt pour la chimie se poursuit sans relâche en raison de son utilité en tant que biologiquement active agents. Il représente également la structure de base de plusieurs molécules de produits pharmaceutiques importance **(Djemoui, 2012).** Compte tenu de leur faible toxicité établie, de leur bon marché relatif, de leur présence dans l'alimentation et de leur présence dans divers remèdes à base de plantes, il semble important d'évaluer les propriétés et les applications des coumarines en utilisant une approche ethnobotanique.

L'objectif principal de notre travail est de faire un screening phytochimique et biologique sur les plantes à coumarine c-à-d déterminer et citer les différentes familles des végétaux contenants les composées coumariniques bien sure après donner le maximum des informations sur la coumarine et leur caractéristiques importants.

Notre travail porte sur trois chapitres:

- La première traitant une étude généralisée sur les coumarines : leur structure, les différentes méthodes de synthèse, l'analyse structurelle,…etc.

-Le deuxième chapitre sera consacré aux Activités biologiques et intérêts pharmacologiques des coumarines, la relation structure activité … etc.

- Le troisième chapitre concerne la distribution des coumarines dans le règne végétale.

Enfin, on va terminer cette étude par une conclusion générale.

Chapitre 01 : Les coumarines

Chapitre 01 :Les coumarines .

i. Généralités sur les métabolites secondaires et les composés phénoliques :

1. Les métabolites secondaires :

Tous les êtres vivants ont un métabolisme primaire qui fournit les molécules de base: acides nucléiques (ARN, ADN), lipides, protéines, acides aminés et carbohydrates .Ces métabolites primaires sont produits en quantités élevées par les plantes et sont à faible prix de revient. Il existe aussi un métabolisme secondaire, chez les plantes : c'est une exclusivité du monde végétal. Ces substances ne paraissent pas essentielles à la vie de la plante. Elles sont produites en très faible quantité et sont à des prix élevés. On les appelle, les métabolites secondaires**.** Ce sont des produits, à structures chimiques souvent complexes. Selon les espèces, ces métabolites sont très dispersés et très différents **(Coste, 1901)**. Plus de 8500 métabolites secondaires sont déjà connus **(Boudjerda, s. d)**.

Les métabolites secondaires ne jouent pas un rôle fondamental pour les plantes comme les métabolites primaires, mais qui sont impliqués dans l'adaptation des plantes à leur environnement, notamment dans les interactions biotiques **(Naik et al-Khayri, 2016**). Une grande variété de métabolites secondaires est synthétisée par les plantes supérieures à partir des métabolites primaires (par exemple carbohydrates, lipides et acide aminés) et sont le résultat d'une co-évolution entre les plantes et leur environnement biotique. Connus comme principes actifs pour la production de médicaments, d'additifs alimentaires et d'arômes, ou de parfums, ils contribuent notamment à la formation des odeurs et des couleurs chez les plantes **(Murthy et *al*., 2014).**

Les métabolites secondaires des plantes se répartissent en 3 groupes chimiques : les alcaloïdes, les terpénoïdes et les composés phénoliques. Parmi eux, les polyphénols constituent une vaste diversité de composés bioactifs impliqués dans de nombreux processus d'interactions biotiques depuis la symbiose jusqu'à la résistance aux maladies **(Cheynier et *al*., 2013).**

2. Les composés phénoliques :

Les polyphénols ou composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne

Végétale **(Bruneton, 1993) .** Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui constituent un des groupes le plus représenté et largement distribué dans le monde végétal avec plus de 8000 structures phénoliques. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupement hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester, hétéroside **(Šaponjac et *al.*, 2016**).

La figure 01 présente la structure de polyphénols :

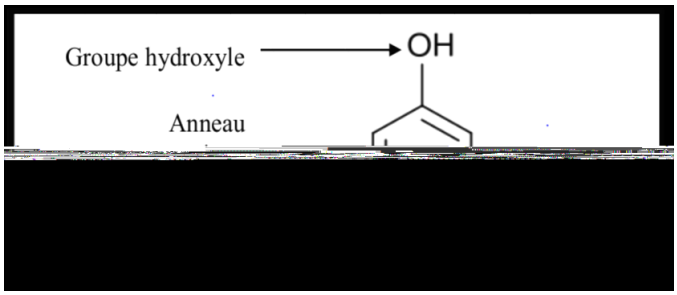


Figure 01 : Structure de polyphénols **(Boros et *al.*, 2010).**

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits et légumes, les boissons (vin rouge, thé, café, jus de fruits), les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs. Les fruits et légumes contribuent environ pour moitié à notre apport en polyphénols, les boissons telles que jus de fruits et surtout café, thé ou vin apportant le reste **(Middleton *et al.*, 2000) .** Les effets bénéfiques des polyphénols intéressent particulièrement deux domaines : la phytothérapie et l'hygiène alimentaire **(Leong et Shui, 2002).**

Les principales classes de composants phénoliques sont : les acides phénoliques (acide caféique, acide hydroxycinnamique, acide chlorogénique), les flavonoïdes qui représentent plus de la moitié des polyphénols, les tanins, et les coumarines **(King et Young, 1999).**

ii. Les coumarines :

1. Définition :

Le nom de **coumarine** vient de « coumarou », nom vernaculaire de la « fève Tonka » qui est le fruit d'un arbre de la Guyane (*Dipteryx odorata* Willd, syn. *Coumarouna odorata* Aubl., Fabaceae). De ce fruit fût isolée en 1820 pour la première fois une substance cristalline odorante appelée **coumarine (Hostettmann, 1992)**. Les coumarines sont des hétérocycles

oxygénés ayant comme structure de base benzo-2-pyrone (C6-C3) **(Muanda, 2010)**, que l'on peut considérer, en première approximation, comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-Z-cinnamiques **(Bruneton , 1999).** Ces composés sont très importants et diversifiés car, beaucoup d'entre eux, existant à l'état naturel. En effet, aujourd'hui, près d'un millier de coumarines ont été décrites dans plus de 800 espèces de plantes et dans des micro-organismes **(Murray et *al*., 1982) .**

La figure 02 représente la structure des coumarines :

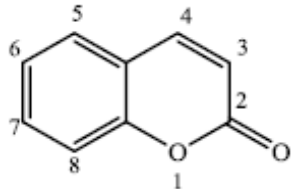


Figure 02 : structure des coumarines **(Iwueke et Nwodo, 2008)**

Selon **Ford et *al.*(2001) ,** le squelette de base des coumarines est constitué de deux cycles accolés avec neuf atomes de carbone**)**.

La figure 03 représente la fève Tonka avec le squelette de base des coumarines :

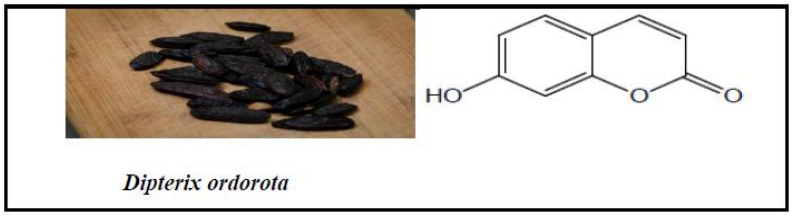


Figure 03: Squelette de base des coumarines **(Djemoui, 2012).**

D'autre coté : d'après **Sethna et Shah (1945) ;** La fusion du cycle pyrone avec le noyau benzénique donne naissance à une classe de composés hétérocycliques connus sous le nom de benzopyrone, dont deux types distincts sont connus et ne diffèrent l'un de l'autre que par la position du groupe carbonyle dans l'anneau pyronique : Les benzo-α -pyrones communément appelées coumarines, benzo-γ -pyrone communément appelées chromones.

La figure 04 représente les isomères de la benzopyrone :

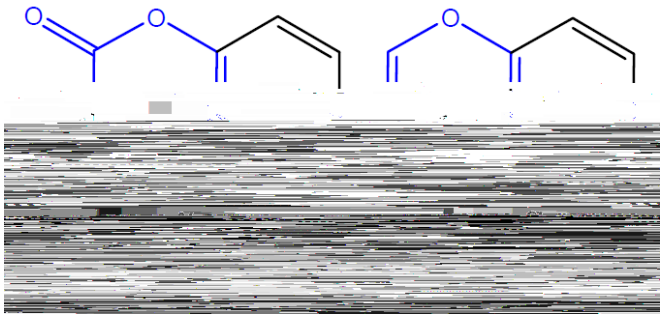


Figure 04 : Isomères de la benzopyrone **(Saher, s.d.)**

Les coumarines constituent une classe importante de produits naturels, elles donnent une odeur caractéristique semblable à celle du foin fraichement fauché. A l'exception des algues, ces composés sont les constituants caractéristiques du règne végétal chlorophyllien. Les familles les plus riches en coumarines sont : *Légumineuse*, *Rutacées*, *Apiécées* et *Thymeleacées*. Elles se trouvent dans toutes les parties de la plante et notamment dans les fruits et les huiles essentielles des graines **(Berkal et Bouchama , 2016)**

2. Historique :

Selon **Ojala (2001),** L'étude des coumarines a commencé il y a plus de 200 ans **.** Tell que :

- En 1936, Von Werder a qualifié les coumarines comme d'agents thérapeutiques.

- En 1958, Bose a résumé la plupart des propriétés biologiques des coumarines naturelles.
- En 1964, Soin a publié une révision sur les effets biologiques et pharmacologiques des coumarines connus à ce jour, avec un accent particulier sur l'activité associée aux produits naturels.
- Plus récemment, en 1972, Scheel a publié une revue sur l'action biologique des coumarines.
- Depuis les années 1980, il y a eu un certain nombre d'excellentes revues sur les coumarines, principalement en ce qui concerne l'occurrence et les activités biologiques qui ont été publiées par Murray et al, et d'autres auteurs **(Borges et *al* ., 2005)**. La présente étude vise à donner un aperçu de la recherche sur les coumarines simples et leurs analogues, et à décrire les progrès réalisés dans ce domaine au cours des dernières années, isolément. Ou

	Synonyme	R6	R7	R8
Skimmine	7-O-glucosylombéliférone	**H**	**OGluc**	**H**

* **Etre prénylées** :

Se sont surtout les éthers de coumarines sesquiterpènes, des farnésyle coumarines cycliques. Ces molécules peuvent aussi être associées avec des chaines isopréniques en C5, C10 (mono terpènes) ou plus rarement C15 (sesquiterpènes). Un élément structural commun à beaucoup de coumarines est la prénylation : O-prénylation, ou prénylation en C6 ou en C-8 de l'ombellifère ou de l'herniaire. (**Rezine et Fedaouche , 2017)**

Le tableau suivant détaille la structure de deux coumarines prénylées à intérêt thérapeutique, établie sur la base de la figure 02 :

Tableau 04 : Structure des coumarines simples prénylées et leur intérêt thérapeutique. (**Rezine et Fedaouche , 2017)**

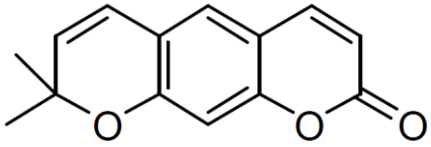
3.2 - Pyranocoumarines :

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

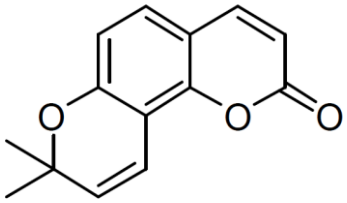
1- soit dans le prolongement (forme linéaire) : xanthylétine

2- soit latéralement (forme angulaire) comme les séseline, visnadine **(Harkati, 2011).**

Les figures 5 et 6 présentent des exemples de pyranocoumarines :



Xanthylétine



Séseline

Figure 05 : Structures de quelques Pyranocoumarines **(Tosun et *al* ., 2005) .**

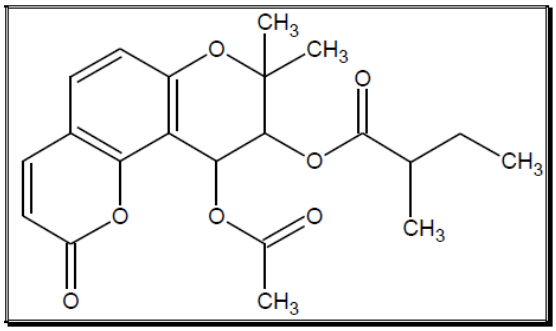


Figure 06 : Structure de la visnadine **(Redoyal et *al*., 2005) .**

3.3-Furanocoumarines :

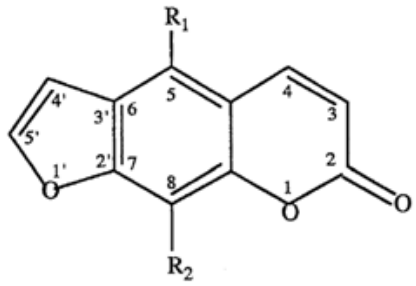
Les furocoumarines (appelées encore furanocoumarines) , sont les dérivés de l'ombelliférone **(Deiana et al .,2003)** .

Les furocoumarines sont des molécules tricycliques, produites par la combinaison de deux hétérocycles (coumarine et furane). Ils constituent une classe abondante où chaque membre se distingue par la présence de divers groupements (hydroxy, alkoxy, géranyloxy…) sur les carbones 2, 5,6 et 8 **(Merzoug, 2003)**.

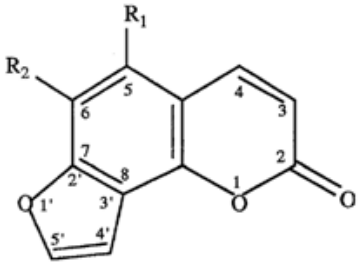
On distingue deux types de furocoumarines en fonction de la position du noyau furane sur l'hétérocycle coumarine. Le premier groupe est celui des furocoumarines linéaires qui comprend le psoralène et ses dérivés. Le second groupe, celui des furocoumarines angulaires , est quant à lui, représenté par l'angélicine et ses dérivés **(Doerper, 2008).**

La plupart des furocoumarines ont cependant des dénominations reprenant le nom des plantes dans lesquelles elles ont été décrites pour la première fois (le bergaptène présent dans *Citrus bergamia*, la rutarétine ou la rutarine dans *Ruta graveolens*), ou bien encore liées à leurs propriétés (la xanthotoxine pour sa couleur et son activité biologique) **(Harkati, 2011).**

La figure 07 représente les différentes formes des furanocoumarines (linéaire et angulaire) avec quelques exemples :



Furocoumarines linéaires

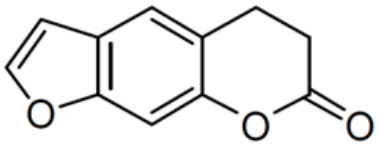


Furocoumarines angulaires

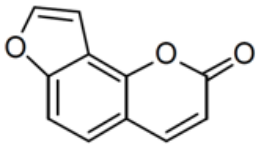
Rl=R2=H psoralène	angélicine
Rl=OCH3, R2=H bergaptène	isobergaptène
Rl=H, R2=OCH3 xanthotoxine	sphondine
Rl=R2=OCH3 isopimpinelline	pimpinelline

Figure 07 : les différentes formes des furanocoumarines (linéaire et angulaire) avec quelques exemples **(Bouque, 1997)**

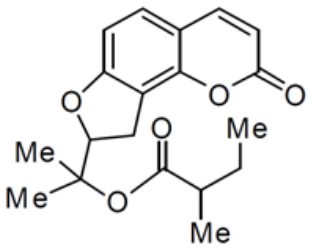
Aussi ; la figure 08 présente structures de quelques furanocoumarines



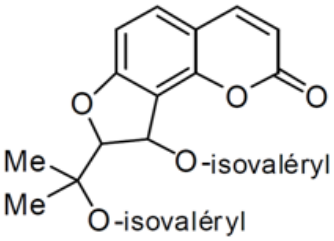
Psoralène



Anégélicine



Columbianadine



Athamantine

Figure 08 : Structures de quelques furanocoumarines **(Riveiro et *al* ., 2010)**

3.4-Dicoumarines (coumarines dimériques) :

Les dicoumarines sont des composés formés par la liaison de deux unités coumariniques simples . **(Harkati, 2011)**

La figure suivante présente des exemples des structures de dicoumarines :

Figure 09 : structures des quelques Dicoumarines **(Borges et *al.*, 2005)**

3. 5 -Tricoumarines (coumarines trimériques) :

Ce sont des composés issus de l'union de trois entités coumariques. **(Harkati, 2011)**

La figure suivante présente un exemple de structure des tricoumarines :

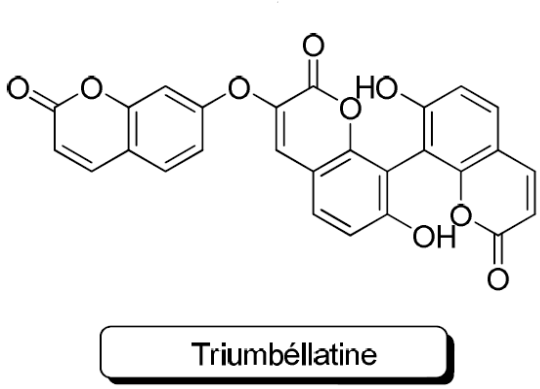


Figure 10 : Structures de quelques des Tricoumarines **(Borges et *al.*, 2005) .**

4. Caractérisations et propriétés des coumarines :

*Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et dans les solvants organiques ou les solvants chlorés alors que les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau **(Bruneton, 1999)**.

* **Caractères organoleptiques :**

* les coumarines se présentent sous formes de cristaux orthorhombiques de couleur jaunatre.
* saveur généralement amère.
* ces molécules dégagent une odeur agréable, rappelant la vanilline et l'odeur de foin fraichement coupé, on l'utilise comme parfum et aromate **(Clark, 1995).**

*** Point de fusion / point d'ébullition :**

*Les coumarines sont caractérisées par un point de fusion élevé, vu leur structure importante.

*Le point de fusion de la coumarine se situe vers 68-70°C et son point d'ébullition est de 303°C **(Egan et *al*., 1990).**

***Autres :**

La présence des groupements phénoliques fait que les produits peuvent être identifier par:

* Le perchlorure de fer

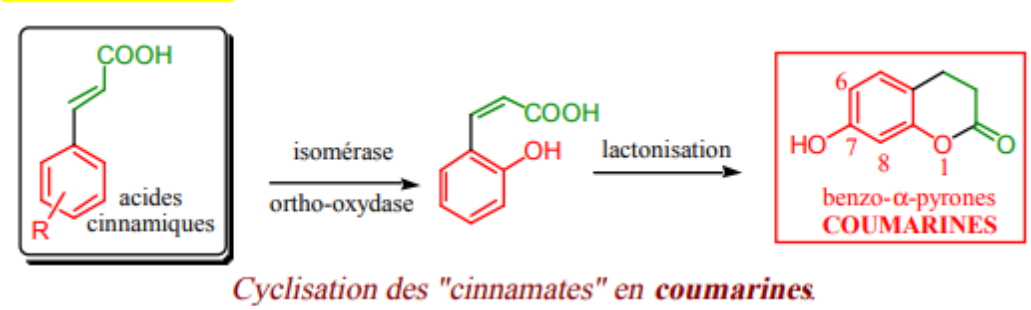
* para nitroaniline azotée. **(Ahmed, 2002).**

5. L'origine et formation des coumarines dans la plante :

Les coumarines peuvent être obtenues à partir des acides organiques dans la plante ; les acides cinnamiques, les acides ρ-coumarique, les acides caféiques, les acides féruliques **(Ahmed, 2002).**

D'après **Krieger(2014)**, Le noyau phénol de l'acide *t*-cinnamique et de ses dérivés peut être hydroxylé en différentes positions. Les hydroxylations en position 4 de l'acide *t*-cinnamique, en position 5 de l'acide férulique et en position 3 de l'acide *p*-coumarique sont des réactions dépendantes de P450s (Les cytochromes P450 ou P450 sont une superfamille d'hémoprotéines multigéniques présentant des activités enzymatiques très variées. Leur nom est dû à : P pour pigment, et 450 est dû à la capacité de ces hémoprotéines à absorber à 450nm lorsqu'elles fixent une molécule de monoxyde de carbone en présence de dithionite sodium . **(Deorper, 2008)**

La figure suivante présente un exemple de formation de coumarine (voie de l'acide cinnamique) :



*Cyclisation des "cinnamates" en **coumarines***

Figure 11 : Origine des coumarines par l'actinisation des acides "cinnamiques" **(Saouli, 2019)**

Les structures simples des coumarines dérivées de l'acide cinnamique *via* l'acide aminé phénylalanine, par exemple la coumarine et l'umbelliférone, sont trouvées dans plusieurs plantes . **(Djamoui ,2012)**

L'hydroxylation en ortho de l'acide *trans*-cinnamique est la voie directe qui conduit aux coumarines simples. D'autres coumarines qui ont subi un changement dans leurs structures de base, se rencontrent dans peu de familles. En effet, la participation du précurseur est possible pour donner des dérivés mixtes de l'acide chikimique et mévalonique que sont les furano et pyranocoumarines **(harkati , 2011)** .

6. Extraction des coumarines :

D'aprés **Ahmed (2002)**, l'extraction des coumarines libres en général, peut se faire à parties de la plante Fraîche, en utilisant Des solvants de plus en plus polaires. Dans le cas des grains contenants des lipides, l'éther de pétrole qui entraîne les lipides entraînera en même temps les coumarines, et comme elles sont peu solubles dans l'éther de pétrole, elles précipitent. Après on se trouve en présence de plusieurs composés.

Les organigrammes suivants montrent quelques méthodes d'extractions des coumarines à partir des produits naturels :

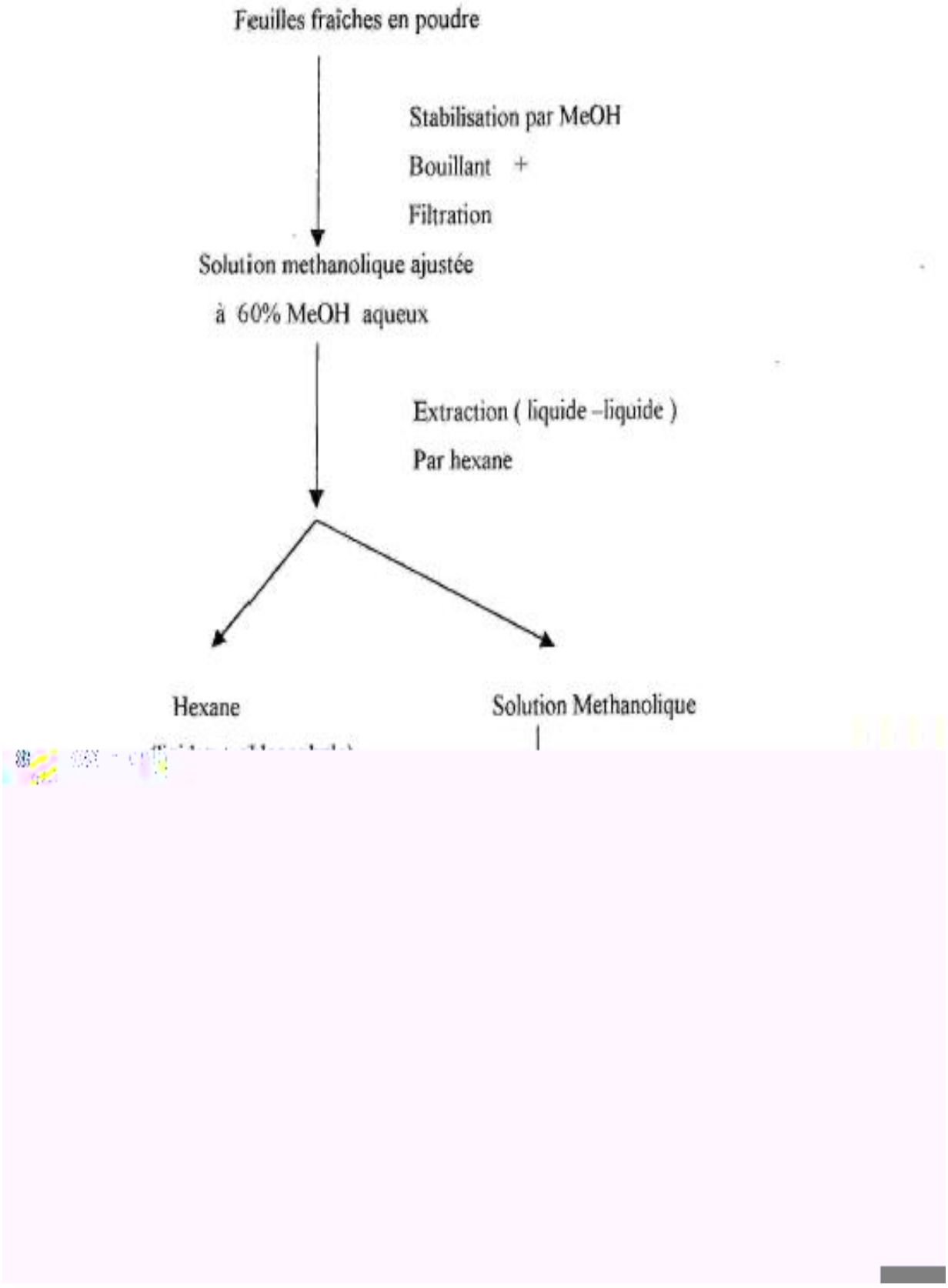


Figure 12: Organigramme de l'extraction des furanocoumarines des feuilles de la plante *Angélica arch Angélica (Ambéllifères)* . **(Ahmed ,2002)**

Figure 13 : Organigramme de l'extraction des coumarines et furanocoumarines des écornes de *Ruth pumata (Rutacées)* . **(Ahmed ,2002)**

Cette fluorescence est intensifiée sur le chromatogramme, observée sous la lumière UV

- par les vapeurs de NH_3,
- par pulvérisation du chromatogramme
- par le réactif de Bornträger
- l'acétate de plomb. **(Harbone , 1984; Wagner et *al*., 1984).**

La présence des cycles aromatiques chez les furocoumarines confère une forte absorbance

pour des longueurs d'ondes comprises entre 270 et 300 nm.(**Rezine et Fedaouche , 2017)**

b – Spectroscopie infrarouge IR :

Cette technique fournit des informations sur les groupements fonctionnels d'une molécule. Pour les coumarines :

▪ L'absorption C=O de la lactone conjuguée apparaît pratiquement dans la région (1550-1750 cm -1) **(Kostova et *al*., 2007).**

▪ L'absorption OH du phénol est observée à 3550 cm -1.

c – Spectroscopie ultraviolette UV *:*

Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituants, profondément modifié en milieu alcalin : KOH, NaOH, NaOCH3 et en présence d'AlCl3. AlCl3 forme un complexe avec les hydroxyles portés par des carbones adjacents, ce qui induit un déplacement bathochrome **(Bruneton , 1999).**

Pour la coumarine, les absorptions maximales sont présentées dans deux bondes en 276 cm -1 et 311 cm -1.

La présence des substituants alkylés induit par des modifications des valeurs de la bande en 311cm-1 vers 325 cm-1 **(Shults et *al*., 2003**). Selon la position de OH, le déplacement est plus au moins fort **(Bruneton, 1999).**

d – Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN :

Définition : La résonance magnétique nucléaire ou RMN est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules chimiques. Elle sert principalement à la détermination structurale des composés organiques. Les principaux noyaux étudiés sont le proton 1H, le carbone 13C, le phosphore 31P, et l'azote 15N. Cette méthode repose essentiellement sur le phénomène de magnétisme **(Boutaoui, 2012)**.

L'allure des spectres RMN 1H des coumarines est caractéristique ,les protons oléfiniques H-3 et H-4 apparaissent respectivement sous forme de deux doublets à :

δ (ppm) [6,10 – 6,40] , [7,50 – 7,90] pour les coumarines simples et les furanocoumarines **(Xiao et *al.*, 2007).**

e – La spectrométrie de masse des coumarines :

Définition : selon **Mekkiou (2005)** la spectrométrie de masse est une technique qui permet de la détermination du pic moléculaire des aglycones qui donne globalement le nombre et la nature des substituants hydroxyles ou méthoxyle , elle trouve diverses applications grâce au couplage avec les techniques chromatographiques. Ces techniques de couplage permettent des analyses très rapide et très rigoureuses.

Les composés cycliques fortement insaturés tels que la « coumarines », et mêmes les ions qui ont formés par fragmentation α au niveau d'un groupement carbonyle, ont la propriété de pouvoir perdre un groupement CO (28 uma). S'il y a plusieurs groupements CO dans une molécule, ils peuvent être éliminés les uns après les autres **(Harbone, 1984).**

La figure 15 présente des exemples des fragmentations en spectrométrie

de masse des coumarines :

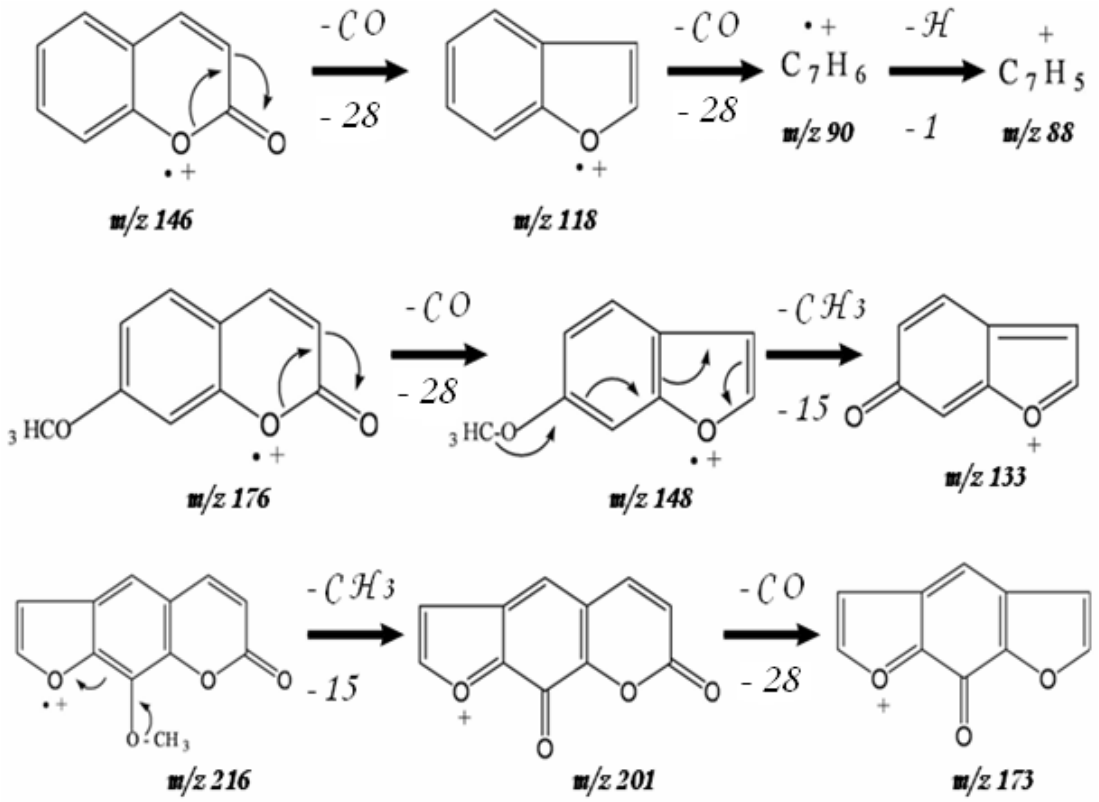


Figure 15 : Exemples des fragmentations en spectrométrie

de masse des coumarines.**(Hamimed ,2009)**

8. Méthodes de synthèse des coumarines :

Vu l'importance biologique de dérivés de la coumarine et leur fort potentiel chimique , plusieurs voies de synthèse ont décrites dans la littérature ,parmi lesquelles on peut citer :

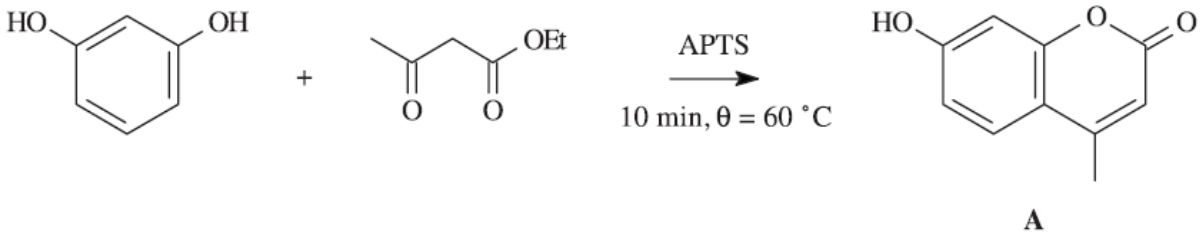
* La réaction de *Pechmann*
* La réaction de perkin
* La réaction de Knoevenagel
* La réaction de Reformatsky
* La réaction de Wittig **(Benbekreti , s .d)**

Ces réactions nécessitent souvent des conditions de réaction fortement acides ou fortement basiques et une température élevée pour des temps de réaction plus longs, ce qui les rend moins adaptées à la synthèse des coumarines avec des motifs de substitution complexes **(Shaabani et *al* . ,2011)**

8.1. La réaction de *Pechmann* :

la réaction de Pechmann est la méthode la plus utilisée dans la préparation des coumarines en raison de son importance dans l'obtention soit du tri ou du tétrahydroxycoumarine (benzopyran-(2 ou 3)-ones) (figure I-3), ceci implique la condensation des substituants de phénols avec les β-cétoesters en présence de catalyseurs acides tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique et l'acide fluoro-acétique sans oublier les acides de Lewis tels que : ZnCl2, FeCl3, SnCl4, TiCl4, et AlCl3. Cette méthode nécessite des équipements très simples et offre d'excellents rendements. **(Dridi ,2015)**

Exemple : le traitement du benzène-1,3-diol (ou résorcinol) par le 3-oxobutanoate d'éthyle (ou acétylacétate d'éthyle) en présence d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique (ou acide paratoluènesulfonique, APTS) conduit à la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine **A** . **(Lalande** et **Parenty, 2003)** . Le schéma suivant va expliquer cette réaction :



A

Figure 16: le traitement du benzène-1,3-diol par le 3-oxobutanoate d'éthyle en présence d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique (ou acide paratoluènesulfonique, APTS) pour la synthèse de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine A. **(Lalande et Parenty, 2003).**

8.2. La réaction de Perkin :

La réaction de Perkin est une réaction organique utilisée pour convertir un aldéhyde aromatique et un anhydride à un acide carboxilique 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 carboxilique 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 (le schéma 17). **(Azzouz et Naili, 2016)**

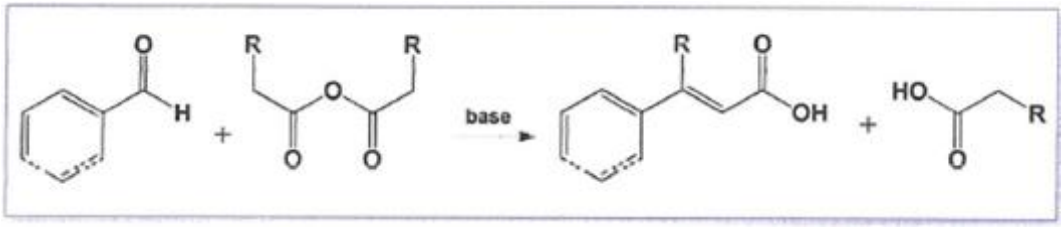


Figure 17: La réaction de Perkin **(Azzouz et Naili, 2016)**

8.3. Réaction de Knoevenagel :

Knoevenagel a développé une méthode pour la synthèse des dérivés de la coumarine à partir de l'o-hydroxyaldéhyde en les condensant avec les malonate d'ethyle, acétoacétate d'ethyl ,cyanoacetate d'ethyle, en présence de la piperidine, pyridine, et autre base organique. **(Battach,2015) .**

La figure suivante a illustrée un réaction de Knoevenagel :

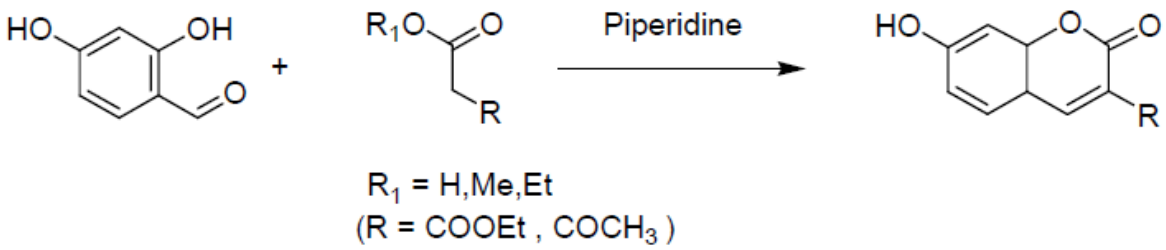


Figure18 : Réaction de Knoevenagel **(Battach, 2015)**

8.4. La réaction de Reformatsky :

La réaction Reformatsky implique la condensation d'aldéhydes (ou cétones) avec des esters a-halogénés en présence de zinc métallique pour former des β-hydroxyesters . Elle a été réalisée par Sergei Nikolaevich Reformatskii. la réaction de Reformatsky entre un a-haloester et un composé carbonyle constitue l'un des les méthodes les plus utiles pour la formation de liaisons carbone-carbone en synthèse organique. Les coumarines 3,4-dialkyl-substituées non synthétisées par les méthodes habituelles peuvent être synthétisé à l'aide de la réaction Reformatsky, o-hydroxy aryl / alkyl cétones, dans le conditions de la réaction Reformatsky, sont finalement convertis en dérivés de la coumarine. **(Shamala, 2015).**

Un schéma de réaction pour la synthèse de la coumarine par réaction de Reformatsky est présenté à la figure suivante :

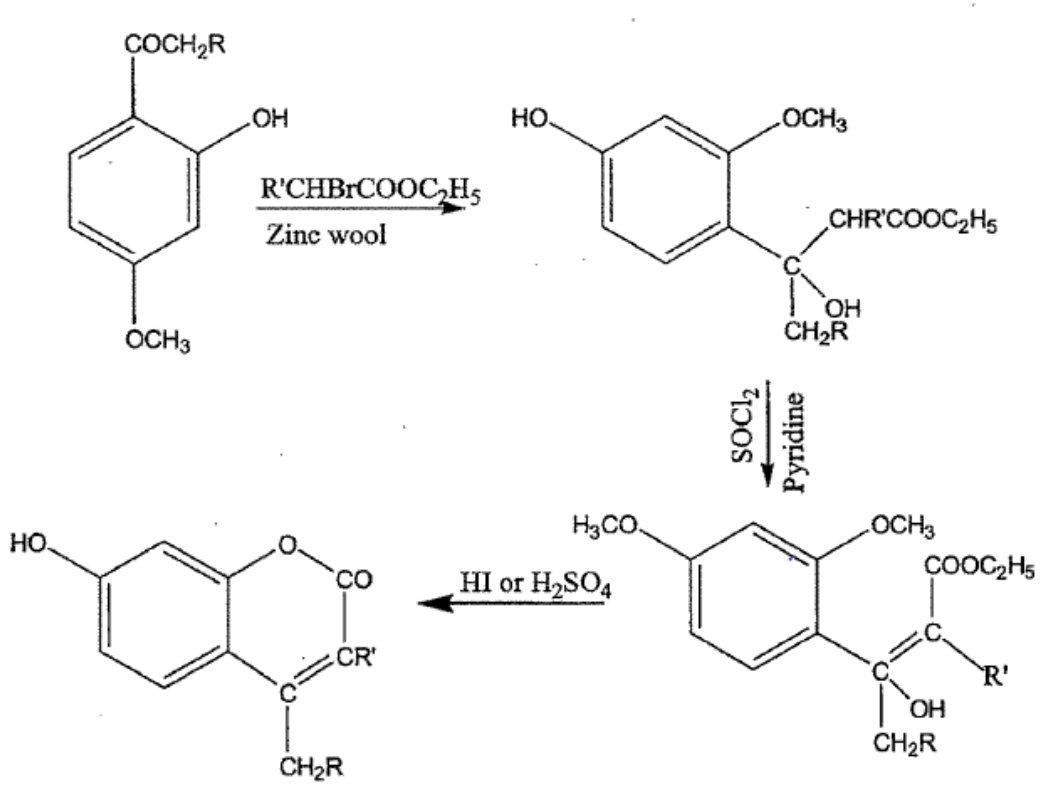


Figure19 : réaction de Reformatsky . **(Shamala, 2015).**

8.5. La réaction de Wittig :

La réaction de Wittig offre un autre procédé pratique pour la préparation des coumarines. Par exemple, les coumarines peuvent être produites avec des rendements décents par la réaction du salicylaldéhyde et du chloroacétate d'éthyle facilitée par la triphénylphosphine. **(Qazi, 2020) .**

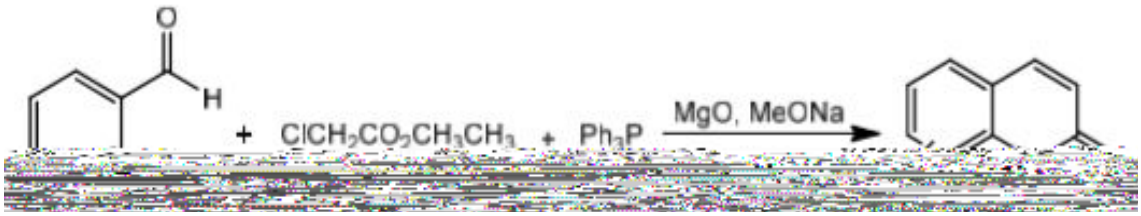


Figure20 : exemple de réaction de Wittig. **(Qazi, 2020)**

à la fois des activités anti-inflammatoires et analgésiques à 10 mg / kg chez la souris **(Chen et *al* ., 1995).**

L'ostéole et la xanthotoxine n'ont révélé qu'une activité anti-inflammatoire, et l'isoimperatorine uniquement un effet analgésique. Il est intéressant de coumarines peuvent également posséder pro-inflammatoires effets: des doses plus faibles de psoralène et impératorine ont montré un effet anti - inflammatoire , mais à des doses plus élevées , ils ont un pro-inflammatoire effet **(Garcia-argaez et *al* . , 2000).** L'inflammation chronique induite par le granulome à granules de coton a été inhibée par des extraits à l'éthanol d' *Apium graveolens* et de *Ruta graveolens* **(Atta et Alkofahi, 1998)** et *R. chalepensis* **(Al-said *et al* ., 1990).** Ces extraits ont également montré un effet anti-nociceptif contre les torsions induites par l'acide acétique et la stimulation thermique induite par la plaque chaude chez la souris, indiquant des effets centraux et périphériques. Selon **Piller (1997),** la coumarine, ou ses produits métaboliques, ont le potentiel de devenir le traitement des échaudures et d'autres formes de blessures thermiques car elle facilite l'élimination des protéines extravasées par dégradation protéolytique par les macrophages stimulés.

2. Propriétés antimicrobienne

Il y a eu une augmentation spectaculaire de la résistance des agents pathogènes aux agents antimicrobiens pharmaceutiques et agrochimiques. De nouveaux composés prototypes sont nécessaires pour remédier à cette situation. La découverte réussie de nouveaux produits antimicrobiens naturels a nécessité le développement de nouvelles techniques et protocoles de bioessais permettant de détecter de petites quantités de produits chimiques biologiquement actifs, qui devraient être suffisamment sélectifs pour déterminer les pathogènes cibles optimales. Les activités antimicrobiennes ont été évaluées dans divers contextes souvent difficiles à comparer. Il existe des rapports sur l'efficacité des coumarines pures contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives ainsi que les champignons, également des extraits ont montré des activités, *par exemple* . extrait de méthanol de *Mitracarpus scaber* contre *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* et extrait *aqueux* de *Pelargonium sisoides* contre *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae* , *Pseudomonas aeruginosa* , *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* **(Kayser et Kolodziej, 1997).** Le 6-OH libre dans le noyau de la coumarine s'est avéré important pour l'activité antifongique, tandis que le groupe hydroxyle libre en position 7 est important pour l'activité antibactérienne **(Sardari et *al* , 1999)**. De

manière intéressante, les coumarines ont également un effet inhibiteur sur l'ADN gyrase qui peut être lié à l'activité anti-VIH (virus de l'immunodéficience humaine), par exemple le calanolide A isolé de *Calopyllum lanigerum* var. *austrocoriaceum* **(Fuller et *al* , 1994)** et une coumarine apparentée, la costatolide, provenant du latex de *C. teysmanii* var. *inophylloide* . Récemment, la collinine, isolée de *Zanthoxylum schinifolium* , a présenté une activité anti-HBV (virus de l'hépatite B) **(Tsai *et al* , 2000)**. L'activité antipaludique a été adressée à la daphnétine, extraite *par exemple* . des plantes du genre *Daphné,* ainsi que de la dentatine et de la clausarine, isolées de *Clausena harmandiana* **(Yenjai *et al* , 2000).**

L'utilisation de plantes supérieures et de préparations à partir de celles-ci pour traiter lesinfections est une pratique séculaire et peut-être dans le passé la seule méthode disponible. Des méthodes de diffusion et de dilution ont été utilisées pour étudier l'activité antimicrobienne des plantes médicinales. Un certain nombre de modifications ont été apportées à la technique afin d'obtenir de meilleurs résultats. Étant donné que les informations fournies dans de nombreux rapports sont très variables, par exemple la quantité de l'échantillon sur la gélose **(Lamikanra *et al* , 1990)** ou les résultats du contrôle négatif ne sont pas mentionnés**,** il est difficile de comparer ces méthodes. Par conséquent, une certaine normalisation des tests antimicrobiens serait avantageuse, comme l'ont déjà suggéré Brantner et ses collaborateurs **(Brantner *et al* , 1994)**. Dans ces études, la méthode de diffusion d'agar décrite dans la pharmacopée européenne a été développée plus avant pour servir de procédure de dépistage lors de la recherche d'agents antimicrobiens. Sur la base des tests de tolérance aux solvants, le mélange 40:60 de méthanol et de solution tampon phosphate 0,1 M pH 8,0 utilisé dans la pharmacopée européenne a été remplacé par du méthanol ou de l'acétone selon le type d'extraits de plantes et de composés examinés. Ces solvants sont fréquemment utilisés dans les extraits de plantes, la quasi-totalité des composants identifiés de plantes actives contre les micro-organismes sont des composés organiques aromatiques ou saturés et en tant que tels le

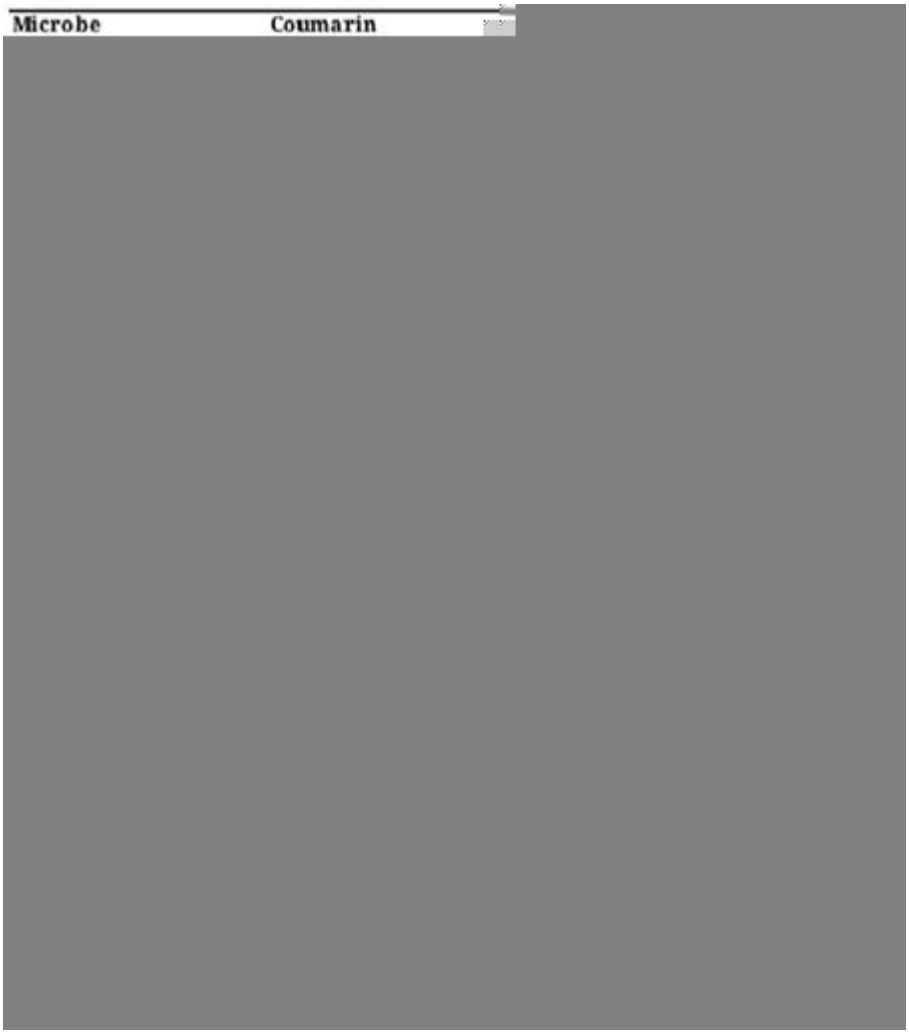
plus souvent obtenus par extraction à l'éthanol ou au méthanol **(Cowan, 1999)**, et ils ne différaient pas significativement de la solution tampon en ce qui concerne les propriétés antibactériennes. Cependant, dans les tests sur les champignons phytopathogènes, les échantillons devaient être absorbés sur des disques en papier et laissés à sécher correctement avant application sur la boîte de Pétri afin d'éviter la toxicité du solvant. L'avantage des grands volumes de la méthode de diffusion à plaque perforée utilisée pour les bactéries, les levures et les moisissures était nécessaire pour les composés faiblement solubles . La méthode utilisée dans cette étude est qualitative, mais nécessite beaucoup de composé. Cependant, il

est discriminatoire pour l' isolement des composants actifs dirigé par un essai biologique . Il servira de méthode de référence lorsque nous viserons plus d'efficacité en utilisant des plaques à micropuits. Les coumarines sont considérées comme des phytoalexines car elles sont produites par la plante comme mécanisme de défense contre les attaques d'autres organismes **(Weinmann, 1997)**. Les espèces végétales sélectionnées avaient une teneur totale en coumarine comprise entre 5 et 834 μg / ml dans leurs extraits de feuilles de méthanol calculés à partir de la courbe standard du bergaptène et déterminés **(Vuorela et *al*., 1989)**, et, comme eux et les coumarines pures étudiées étaient simplement actifs contre les agents pathogènes des plantes, Le rôle des coumarines et des furanocoumarines comme composés défensifs. L'extrait de *P. palustre* possédait une inhibition contre le plus large spectre de champignons phytopathogènes. Il est suggéré que les extraits de *P. crispum* et de *R. graveolens* possèdent un bon pouvoir antimicrobien ou contiennent des principes actifs, qui pourraient appartenir au groupe des coumarines, des huiles essentielles ou des flavonoïdes. Des substances pourraient également être présentes dans l'extrait qui stimulent la croissance des micro-organismes, comme cela était particulièrement évident dans le cas de *Phytophtora (cactorum)* , neutralisant ainsi l'effet des substances inhibitrices.

Le psoriasis est une maladie cutanée courante affectant ~ 2% de la population **(Disepio *et al* , 1999)**. Bien que l'apparence de la peau psoriasique puisse varier, chaque forme de psoriasis est caractérisée par une hyperprolifération épidermique des kératinocytes, une différenciation anormale des kératinocytes et une infiltration de cellules immunitaires . Le psoriasis est souvent difficile à traiter en raison de son évolutionsporadique, de sa réponse variable aux traitements et de ses effets indésirables **(Ashcroft *et al* , 2000)**. Lors de la recherche de thérapies appropriées pour une maladie aussi complexe, l'efficacité de la méthode de dépistage est de la plus haute importance. La furanocoumarine xanthotoxine linéaire purifiée à partir d' *Ammi majus a* été introduite pour la première fois dans le traitement du vitiligo il y a plus de 50 ans. Les investigations des dermatologues ont conduit au développement de cette

thérapie pour le traitement du psoriasis. L'administration de psoralènes oraux ou topiques (tels que la xanthotoxine) suivie d'une irradiation avec un rayonnement UV à ondes longues dans la gamme 320-400 nm est maintenant un traitement systémique

largement utilisé, fréquemment pratique et efficace du psoriasis avec des effets secondaires bien caractérisés et contrôlables **(Mcneely et Goa, 1998).** PUVA supprime la prolifération accélérée des kératinocytes, un autre mécanisme d'action dans le psoriasis serait le résultat de



3. Phototoxicité des coumarines et furocoumarines

Si le phénomène de photocycloaddition des furocoumarines sur l'ADN est détourné dans le cadre de la P-UVA thérapie pour traiter les maladies de peau, il se révèle aussi problématique chez des personnes saines exposées à des furocoumarines et aux UV. En effet, une telle exposition peut entraîner dans les 24 heures des dermatites **(figure 21),** parfois graves,telles que des brûlures, des gonflements, une hyperpigmentation de la peau ou encore des cloques **(Abramowitz et al., 1993)**. Ces phénomènes de phototoxicité peuvent aussi bien se produire suite à un contact cutané**,** que suite à l'ingestion de furocoumarines présentes dans des plantes, comme les chénopodes parfois cuisinés et mangés frais **(Calka et al., 2005).**

Figure21: Photophytodermatoses chez des patients ayant été en contact ou ayant ingéré des furocoumarines et s'étant exposés au soleil **(Audray et Dugrand ,2015).**

(A) Brûlures et cloques sur la main d'un homme ayant pressé cinq douzaines de limes pour préparer des Margaritas ; (B) Sévères brûlures et œdèmes sur le visage d'un enfant ayant mangé des chénopodes ; (C) Brûlures sur la main d'une mère et le tronc de son enfant, la mère ayant préparé un repas à base de fruits de mer et de jus de citron puis ayant étalé de la crème solaire sur son enfant.

De nombreuses furocoumarines ont été montrées comme étant phototoxiques **(tableau1)**. Concernant les coumarines, une étude a montré que le citroptène l'était également **(Raquet et Schrenk, 2014).** Chez l'homme, cette phototoxicité n'intervient qu'à partir d'une dose seuil de furocoumarines ingérées. Une première étude a montré que l'ingestion de 14 mg de xanthotoxine (correspondant à environ à 0,23 mg/kg de poids corporel pour un adulte de 60kg) combinée à une exposition à des UVA, est suffisante pour détecter les premiers effets phototoxiques **(Brickl et al., 1984).** Plus tard, il a été montré qu'une dose de furocoumarines combinant 10 mg de xanthotoxine et 10 mg de bergaptène (0,25 mg/kg de poids corporel pour un adulte de 60 kg) est équivalente à une dose de 15 mg de xanthotoxine vis-à-vis des effets phototoxiques observés **(Schlatter et *al*., 1991).** Très peu d'études ont permis de vérifier si ces doses peuvent être atteintes dans le cadre de notre alimentation. En 2010, une équipe de recherche concluait que dans le cadre d'un régime alimentaire occidental, la premièresource d'exposition aux furocoumarines provenait du jus de pomelo et qu'il faudrait en consommer 1,2 L par jour pour dépasser la quantité de 20 mg de furocoumarines **(Gorgus et *al*., 2010).**

Tableau 06: Évaluation de la phototoxicité de diverses coumarines et furocoumarines**(Tiina,2001).**

	Phototoxicité	Référence
Coumarines		
Umbelliférone	Non	(Ojala *et al.*, 1999)
Osthol	ND	-
Auraptène	ND	-
Epoxyauraptène	ND	-
Citroptène	Oui	(Raquet et Schrenk, 2014)
5-géranyloxy-7-méthoxycoumarine	ND	-
Furocoumarines		
Psoralène	Oui	(Pathak *et al.*, 1960 ; Raquet et Schrenk, 2014)
Bergaptol	Non	(Messer *et al.*, 2012 ; Raquet et Schrenk, 2014)
Bergaptène	Oui	(Naganuma *et al.*, 1985 ; Messer *et al.*, 2012)
Isoimpératorine	ND	-
Oxypeucédanine	Oui	(Naganuma *et al.*, 1985)
Oxypeucédanine hydrate	Oui	(Raquet et Schrenk, 2014)
Bergamottine	Oui	(Messer *et al.*, 2012)
Epoxybergamottine	Oui	(Raquet et Schrenk, 2014)
6',7'-dihydroxybergamottine	Oui	(Messer *et al.*, 2012 ; Raquet et Schrenk, 2014)
Xanthotoxol	Non	(Raquet et Schrenk, 2014)
Xanthotoxine	Oui	(Pathak *et al.*, 1960)
Impératorine	Oui	(Colombain *et al.*, 2001; Raquet et Schrenk, 2014)
Héraclénine	Oui	(Raquet et Schrenk, 2014)
Héraclénol	Oui	(Colombain *et al.*, 2001)
8-géranyloxypsoralène	ND	-
5-hydroxy-xanthotoxine	ND	-
Isopimpinelline	Non	(Lohr *et al.*, 2010 ; Raquet et Schrenk, 2014)
Phelloptérine	Non	(Raquet et Schrenk, 2014)
Byakangélicol	ND	-
Byakangélicine	Non	(Raquet et Schrenk, 2014)
Cnidiline	ND	-
Cnidicine	ND	-

4. Activité antispasmodique

Certaines substances végétales douées de propriétés hypotensive et antispasmodique sont capables d'inhiber la contraction spasmodique du muscle lisse gastro-entérique et urogénital associée à des crampes ou des coliques, elles sont extraits à partir ces coumarines Viburnum prunifolium(Scopolétine) et Angelica (huile essentielle extraite des racines).

La figure suivante présente la structure du khella: Cette coumarine est connue par leur propriété anti angineuse, et concentrent leur action spasmolytique au niveau du muscle lisse des vaisseaux coronaires. **(Rezine et Fadaouche,2017)**

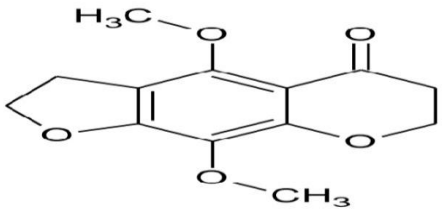


Figure 22: structure chimique du khella **(*Ammi visnaga*. L)(Rezine et Fadaouche,2017)**

5. Activité anti-tumorale

Les coumarines ont un potentiel cytotoxique (propriété chélatante, anticoagulante et antioxydante) pouvant s'avérer intéressant dans le cas d'un traitement anti tumoral Elles ont été classées parmi les molécules potentiellement cytotoxiques,Cette cytotoxicité est dépendante de la cellule ciblée **(Kostova, 2005)**.

Des études faites au niveau de l'institut de Fels pour la recherche sur le cancer. Des

chercheurs ont synthétisé des composés coumariniques dérivés de la 3-(N-aryl) carboxamide coumarine **(cf figure 23**) et évalué leurs activités cytotoxiques sur des cellules tumorales. Ils ont trouvé que ces composés empêchent d'une manière sélective la croissance des cellules cancéreuses **(Reddy, 2005) .**

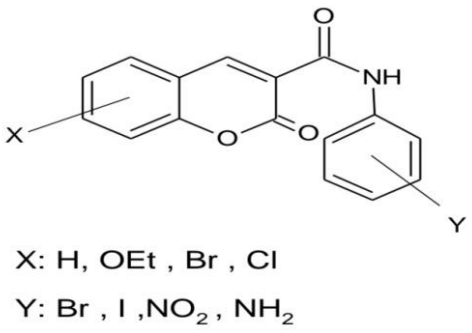


Figure 23 : Structure chimique des dérivés de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine**(Reddy, 2005) .**

En effet, une première étude a montré que l'Auraptène, une coumarine géranylée,

intervenait dans la prévention de la tumorigénèse de la peau chez la souris et cela de façon plus efficace que l'umbelliférone qui ne possède pas de groupement géranyl. L'activité

anticancéreuse a aussi été vérifiée par des chimistes, qui ont pu exalter le pouvoir antitumoral de la Geiparvarin **(Chimichi, 2002)**.

6. Photosensibilisation

Les furocoumarines, surtout linéaires, ont des propriétés photosensibilisantes. Ces propriétés sont liées à des processus photochimiques induits par les furocoumarines en présencevvd'oxygène,sous l'influence du rayonnement UV solaire.

Ces processus photochimiques conduisent à la formation de la mélanine et donc à lapigmentation cutanée. En effet après stimulation par des rayonnements ultra-violets de grande longueur d'onde (365 nm), certaines furocoumarines ont la propriété de stimuler la synthèse de mélanine en provoquant une prolifération des mélanocytes cutanées, à travers une augmentation de leur activité mitotique. Cette propriété a été exploitée par les égyptiens pour le traitement de la dépigmentation **(Bruneton, 1993).** Une utilisation de cette propriété dans des crèmes bronzantesa été développée par les laboratoires Bergaderm pour un certain temps, puis abandonnée depuis lesannées 90 suite aux soupçons concernant la carcinogénicité de ce type de traitement **(Stern et al.,1997).**

L'utilisation des furocoumarines est retrouvée dans le cadre des nouveaux développementsdans divers domaines thérapeutiques, qui constituent des pistes de recherche pour le traitement comme le traitement symptomatique de multiples scléroses, la dépression **(Veselovskaya et al., 2006),** la photochimiothérapie de lymphome à cellules T **(Plumas et al., 2003)** et la chimiothérapie de tumeurs résistantes à la polychimiothérapie **(Kawase et al., 2005).**

Des activités antimitotiques sur des cellules mammifères ont été également décrites ainsi qu'une action bloquant la germination et l'élongation des entre-nœuds (mérithalle), des coléoptiles et des racines pour plusieurs plantes non productrices de furocoumarines comme Lactuca sativa, Lycopersicum esculentum ou Avena sp. **(Baskin et al., 1967).**

7. Anticoagulant et cardiovasculaire

La warfarine est considérée, même aujourd'hui, comme l'anticoagulant coumarinique dominant, en raison de son excellente puissance et bon profil pharmacocinétique. Alors que sa forme de marché est le sel de sodium racémique, l'anticoagulant sait que l'activité de l'énantiomère (S) - (-) est six fois plus élevée que celle de l'énantiomère (+). Néanmoins, il a

été démontré que les dérivés de 4-hydroxycoumarine possèdent uneffet anticoagulant supérieur à celui de la wafarine **(Verhoef, 2014).**

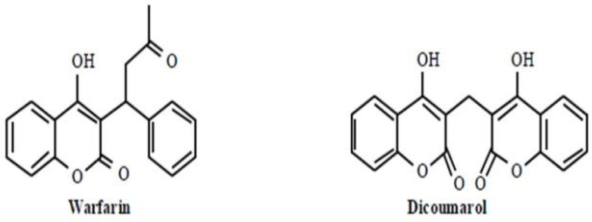


Figure 24 : Structures des principaux composés warfarine et dicoumarol **(Verhoef, 2014).**

Il est bien connu que plusieurs dérivés de la coumarine possèdent des propriétés ccardiovasculaire.Carbochromème(3–diéthylaminoéthoxycarbonylméthoxy-4-méthyl coumarine), est un vasodilatateur coronarien puissant spécifique, qui a été utilisé pendant de nombreuses années dans le traitement de l'angine de poitrine. Bien que le mécanismed'action reste inconnu, il a été rapporté que les effets coronariens carbochromen pourraient être médiés par une libération accrue de prostaglandines **(Verhoef, 2014).**

8. Activité Antibiotique

Le Novobiocine, le Clorobiocine et le Novenamine **(cf. Figure 25) (Tamotsu, 2000 ., David, 2005).** sont des antibiotiques à base de coumarine. Ils présentent un large spectre d'activité contre les bactéries Gram positif, surtout la méthiciline qui résiste aux souches de type staphylocoque.

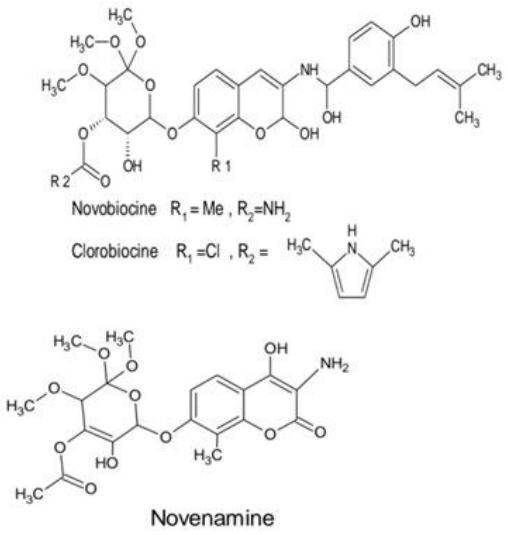


Figure 25: structure chimique de quelques coumarines à activité antibiotique**(Tamotsu, 2000).**

9. Antivirale

L'activité antivirale des coumarines simples se concentre essentiellement sur l'inhibition de la protéase du VIH-1 (VIH-PR) et de l'intégrase du VIH-1. Les avancées récentes dans le développement de dérivés de la coumarine en tant qu'agents anti-VIH puissants, concernant la découverte, la modification structurelle et les études de relations structure-activité, ont fait l'objet de différentes revues ou articles mis à jour **(Kontogiorgis, 2012).**

De cela, phenprocoumon, La warfarine et les dérivés de 4-hydroxy-2-pyrone substitués sont, en fait, appelés la première génération d'inhibiteurs du VIHPR. En outre, certains dérivés de la coumarine ont été testés pour leur activité contre le virus de l'herpès simplex (HSV). De ces études, la 5,7,4'-trihydroxy-4 styrylcoumarine s'est avérée présenter une activité antivirale significative. Il est intéressant de noter que la collinine naturelle, greveal, possède une importante activité de réplication de l'ADN anti-VHB **(Detsi, 2017).**

10. Propriétés antioxydantes des coumarines

Les antioxydants sont des composés qui peuvent retarder, entraver ou empêcher l'oxydation des composés sensibles par différents mécanismes comme les radicaux libres, les enzymes prooxydants ou chélation des ions métalliques actifs en fonction de la nature des agents oxydants**(Nordberg et Arner, 2001).** Ce sont des composés très divers qui regroupent des protéines àactivité enzymatique (superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase, catalase) et nonenzymatique (séquestrant des métaux) et des petites molécules liposolubles (vitamine E,β- carotène) ou hydrosolubles (vitamine C, acide urique). L'oxygène est essentiel à notre survie, cependant son utilisation par les cellules de notre corps n'est pas sans danger. Une partie significative (1-2 %) de l'oxygène que nous respirons esttransformée en dérivés toxiques appelés radicaux libres **(Boveris et Chance, 1973).** qui sont desdérivés du fonctionnement normal du corps mais qui sont aussi produits en plus grand nombrelorsque le corps est agressé (cigarette, pollution, infections, etc.). A cause de leur réactivité (ilspossèdent un ou plusieurs électrons libres), les radicaux libres peuvent réagir et endommager lescomposantes cellulaires comme les protéines, les lipides et l'ADN **(Evans et Halliwell, 1999)**. L'oxydation des biomolécules par les radicaux libres est impliquée dans plusieurs pathologies comme les maladies cardiovasculaires (artériosclérose)**,** la cancérogenèse **(Klaunig et Kamendulis, 2004),** l'arthrite, l'asthme, les maladies neurodégénératives

(Parkinson, Alzheimer, le mongolisme**)**, l'arthrose, le cataracte, le diabète, la chute de cheveux et le vieillissement **(Pastre et priymenko, 2007).** Au cours du vieillissement, la génération de radicaux libres augmente et leur quantité devient supérieure à la capacité des défenses des antioxydants de notre organisme. Bien que le corps soit capable de produire ses propres antioxydants, ils ne suffisent souvent pas à neutraliser toute la quantité de radicaux libres. Ce déséquilibre appelé stress oxydatif va mener l'organisme vers un état pathologique **(Wickens, 2001).** Donc le vieillissement et le mauvais fonctionnement du système circulatoire sont souvent le résultat des dommages causés par des radicaux libres. Les radicaux libres sont capables de favoriser des dommages et l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour les cellules **(Aravodis, 2005).** Les cibles biologiques les plus vulnérables à cet endommagement oxydatif sont : l'ADN (modification des bases, cassure des brins**),** les protéines (modification structurales et fonctionnelles) et les lipides (peroxydation lipidique) (**Hu et *al.*, 2005).** L'incapacité des antioxydants systémiques d'atténuer l'aggravation de la formation de radicaux libres à partir des polluants environnementaux réclame d'urgence l'identification et la conception de nouvelles entités chimiques ayant une activité antioxydante. Au cours des deux dernières décennies, il ya eu un nombre croissant de publications sur les activités antioxydantes des coumarines naturelles ou de synthèse. L'étude de la relation structure-activité (QSAR) de l'activité antioxydante a été réalisée sur des coumarines naturelles isolées à partir de plantes médicinales coréennes **(Thuong et *al.*, 2010)** et à partir de Haplopappus multifolius. Les résultats obtenus ont révélé que certaines coumarines; scopolétine, aesculetin, fraxetin, umbelliférone et daphnétine possédaient des activités antioxydantes considérables **(Torres, 2006).** Les résultats ont également démontré que l'anneau α-pyrone de coumarines a considérablement amélioré leur capacité d'inhibition des réactions d'oxydation et que le groupe catéchol contribue significativement aux activités antioxydantes des coumarines. Dans le même contexte (relation structure-activité de l'activité antioxydante) il a été établi que la 7,8-dihydroxy-et 6,7-dihydroxy-4-méthylcoumarines ont montré d'excellentes propriétés réductrices du fer **(Koleckar et al., 2013).** Les hydroxy-coumarines constituent un groupe important de composés phénoliques ayant un faible poids moléculaire et ont largement été utilisées pour la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, de l'infarctus du myocarde et de la maladie de strokes **(Voora et *al.*, 2005).** Dans le cas des composés phénoliques, l'activité antioxydante est fortement liée à leur structure moléculaire, plus précisément à la présence, la localisation et le nombre de groupes hydroxyles, et les effets de conjugaison et de résonance **(Rice-Evans et *al.*, 1996).** Les propriétés antioxydantes des hydroxycoumarines ont suscité un grand intérêt de plusieurs

groupes de recherche en raison de leur bioactivité et de leurs propriétés pharmacologiques prometteuses. Cependant, leur extraction à partir de sources naturelles, comme les plantes, est parfois gênante car cela prend du temps et nécessite un équipement de haute technologie. Par conséquent, les méthodes de synthèse pour obtenir des dérivés de la coumarine ont fortement été encouragées ces dernières années. Différentes familles d'hydroxycoumarines ont déjà été synthétisées et leurs propriétés antioxydantes ont permis de conclure que le nombre et la position des groupes hydroxyles sont essentiels pour leur activité **(Cavar et *al.*, 2009).** Toutefois, seules les structures de base ont été étudiées et la relation entre la présence de substituants et leur réactivité envers différents agents oxydants n'a pas encore été complètement élucidée. La plupart de ces études sont consacrées aux dérivés de la coumarine portant les groupes hydroxyles en positions 5, 6, 7 et / ou 8, ce qui signifie que ce sont des groupes phénoliques et, dans certains cas, des groupes catéchol. Bien que leurs propriétés médicinales aient été reconnues, les 4-hydroxycoumarines ont été peu étudiées comme des antioxydants. Récemment, ont rapporté l'activité antioxydante in vitro d'une série de dérivés de la 4-hydroxycoumarine différemment substituées. Les 4- hydroxycoumarines ont été testées pour l'activité de piégeage des radicaux libres par le test DPPH **(Kirkiachiarian et *al.*, 1999).** Dans une étude récente, l'activité de piégeage de radicaux libres, l'action antioxydante et l'inhibition de l'enzyme prooxidante de six dérivés de laC3-aryl-4-hydroxycoumarine ont été évaluées **(Sergio et *al.*, 2011).**

11. Divers

L'activité hépato protectrice des coumarines de Morus alba L. (Moraceae) a été étudiée. En outre, le mécanisme de l'hépatotoxicité induite par la coumarine a été étudié, en utilisant différents substrats de la coumarine **(Kostova, 2007).**

Osthol, une coumarine naturelle isolée des fruits séchés de Cnidium monnieri (Umbelliferae), révèle posséder une activité antiallergique. Certaines coumarines simples montrent la capacité de moduler les réponses au calcium évoquées par l'agoniste dans les cellules thyroïdiennes FRTL-5, une lignée cellulaire non excitable, et de stimuler l'acide aminé endogène libéré par les synaptosomes **(Asif, 2015).**

i. Relation entre structure et activité biologique

Le mode d'action des coumarines sont similaires à ceux rapportés pour les flavonoïdes, toutes fois l'impact structurale sur leurs activités est différent **(Tableau 07).** Les

différents substituant dans le noyau coumarine influencent fortement l'activité biologique des dérivés qui en résulte. **Kaneko et ses collaborateurs (2003) et Zhang et Wang (2004)** ont étudié en particulier l'influence de la structure des coumarines sur leur activité antiradicalaire. Ils ont mis en évidence que la structure caractéristique des coumarines, c'est-à-dire la 1,2 pyrone, affecte peu l'activité antioxydante de ces molécules. Par contre, la présence d'une fonction catéchole a un rôle important pour les propriétés antiradicalaire.

Tableau 07 : Effet de la structure sur les activités antioxydantes, inhibitrice d'enzyme et cytotoxique des coumarines **(Zhang and Wang, 2004).**

Activité	Facteurs accroissant l'activité
antiradicalaire	Nombre de groupements OH libres Présence d'une partie catéchole
Inhibition de la xanthine oxydase	Absence de groupement en C5 Présence de la double liaison C4-C3 Groupements OH libres en C7, C6 La petite taille des groupements substituant la position C4
Cytotoxique	Présence d'une partie catéchole 2 groupements phénoliques en position 6,7 ou en 6,8

Chapitre 03 : Distribution des coumarines dans le règne végétal

Chapitre 03 : Distribution des coumarines dans le règne végétal .

Les coumarines ont été répertoriées chez près de 30 familles de plantes différentes comprenant environ 150 espèces, ils sont présentes dans toute la plante, mais certains compartiments en contiennent plus que d'autres. Les organes ou tissus comportant le plus de composés sont : les fruits, les graines, les racines et les feuilles. La plupart de ces tissus ou organes fortement producteurs de coumarines et furocoumarines sont ceux exposés aux prédateurs (ex : feuilles, racines) ou voués à la survie de l'espèce (ex : fruits contenant les graines). Mais la localisation des coumarines et furocoumarines au sein des plantes est aussi soumise aux conditions environnementales et peut donc varier au cours du temps **(Dugrand-Jadek, 2015).** Dans ce chapitre on présente quelques plantes à coumarines (le nom scientifique et vernaculaire de chaque espèce , sa famille , les composés coumariniques identifies …etc.)

1. Fabacées :

1.1. *Dipteryx odorata* Willd .

*Nom vernaculaire : Fève Tonka.

*Nom scientifique **:** *Dipteryx odorata* Willd syn. *Coumarouna odorata*.

*La famille : Fabacées. **(Bouakkaz, 2013).**

*La figure suivante représente fèves tonka :

Figure26 : Fèves Tonka **(Rezine et Fedaouche ,2017)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

Dans les graines : les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine **(Bruneton ,1999) .**

1.2. *Glycyrrhiza glabra* L.

*Nom vernaculaire en Français : Réglisse. **(Souilah, 2018)**

*Nom vernaculaire en Anglais : Licorice

*Nom scientifique **:** *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glabra*

*La famille :Fabaceae. **(Shabani et *al*., 2009)**

* La figure suivante représente la plante de *Glycyrrhiza glabra* L. :

Figure27 : *Glycyrrhiza glabra* L. **(Souilah, 2018)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **Neu (2011)**, la plante de réglisse contient l'ombellifférone , herniarin et licocoumarone dans la partie souterraines .

1.3. *Medicago sativa :*

*Nom vernaculaire : la luzerne, l'alfalfa, grand trèfle.

*Nom scientifique **:** *Medicago sativa* .

*La famille : *Fabaceae* **(Neu** ,**2011)**.

*La figure suivante représente les différents organes de *Medicago sativa.L*

Figure28 : Les différents organes de *Medicago sativa*.L **(Messioughi ,2015).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **João Matos et *al*. (2015),** la plante de luzerne contient les composants coumariniques suivants : Cumestrol, medicagol, sativole, trifoliole, luciole, dafnorétine

1.4. *Melilotus officinalis :*

*Nom vernaculaire : Mélilot.

*Nom scientifique **:** *Melilotus officinalis* (L.) Pall.

*La famille : *Fabaceae* **(Urbain ,2007)**.

*La figure suivante représente l'appareil végétatif de *Melilotus officinalis :*

Figure29 : *Melilotus officinalis* **(Mekkiou, 2005)**

*La distribution des coumarines dans la plante : la plante de mélilot contient de 0.4 à 1% Coumarine tell que :

- dans les jeunes feuilles : il y a le mélilotoside et le dicoumarol **(Mekkiou, 2005 ; Urbain ,2007)**.

2. Rutaceae :

2.1. Aegle marmelos :

*Nom vernaculaire : arbre de bael .

*Nom scientifique : *Aegle marmelos* .

*la famille : *Rutaceae* .

La figure suivante représente : (a) la plante d'*Aegle marmelos* avec les fruits, (b) feuille et (c) fruit :

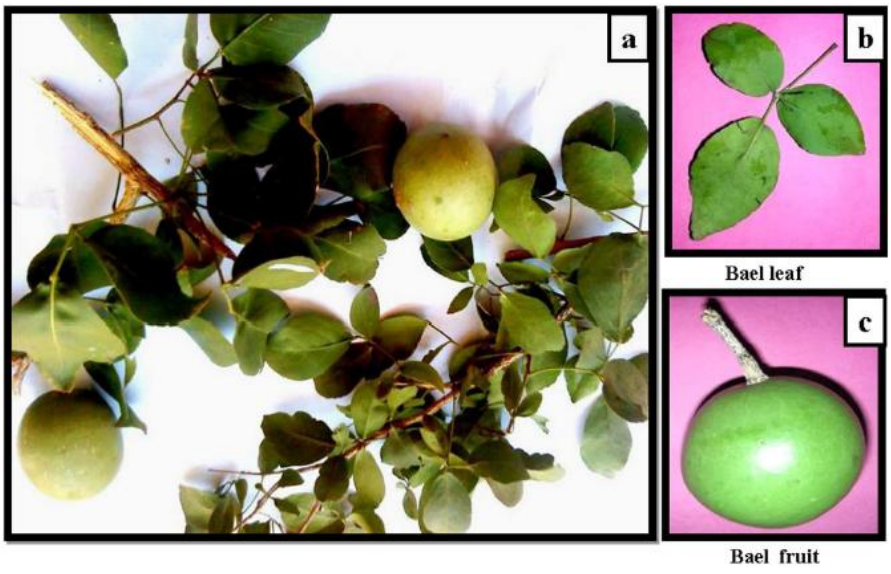


Figure30 : Photographies de (a) plante bael avec les fruits, (b) feuille et (c) fruit

(Baliga et al., 2012)

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **João Matos et *al.* (2015)** *Aegle marmelos* contient : Éthers de coumarine sesquiterpéniques, diterpéniques éthers de coumarine, éthers de coumarine triterpéniques, éthers de coumarine sesterterpéniques, auraptène, époxyauraptène, marmin.

2.2. *Citrus aurantium* L. :

*Nom vernaculaire commune : Oranger Amer, Bigaradier, oranger sauvage

*Nom scientifique : *Citrus auranium* L. var. amara Link. *; Citrus vulgaris* Risso-*Citrus bigaradia* Duhamel.

*Nom vernaculaire en arabe : Narandj

*Nom vernaculaire en anglais : Sevilla orange / Bitter orange

*la famille *Rutaceae* . **(Cerdagne, 2004)**

* La figure suivante représente l'appareil végétatif de *Citrus auranium* L. :

Figure31 : *Citrus auranium* L. var. amara Link. **(Cerdagne, 2004)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Dans Les feuilles : 4 coumarines identifiées : méranzine, limettine, ombelliférone, osthole) et 2 furanocoumarines (bergaptène, bergaptole) **(Cerdagne, 2004)**

2.3. *Citrus limonum :*

*Nom scientifique : *Citrus limonum.*

*Nom commun en français : Citron.

*Nom vernaculaire en arabe : الليمون **(Souilah, 2018).**

*Famille : *Rutaceae*. **(Himed, 2017) .**

*La figure suivante représente *Citrus limonum **:***

Figure32 : *Citrus limon* (L.)**. (Souilah, 2018).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **João Matos et *al*. (2015)**, *Citrus limon* (L.) contient l'oscopolétine, l' ombelliférone, le bergamotine, bergaptène, bergaptol, et citroptène .

2.4. *Ruta graveolens* L. :

*Nom vernaculaire : rue fétide, rue des jardins, herbe de grâce, rue officinale ou rue commune.

*Nom scientifique **:** *Ruta graveolens* L.

*la famille : *Rutaceae* **(Krieger, 2014)**

*La figure suivante représente l'arbrisseau de *Ruta graveolens* L. à l'état sauvage et la planche botanique de rue :

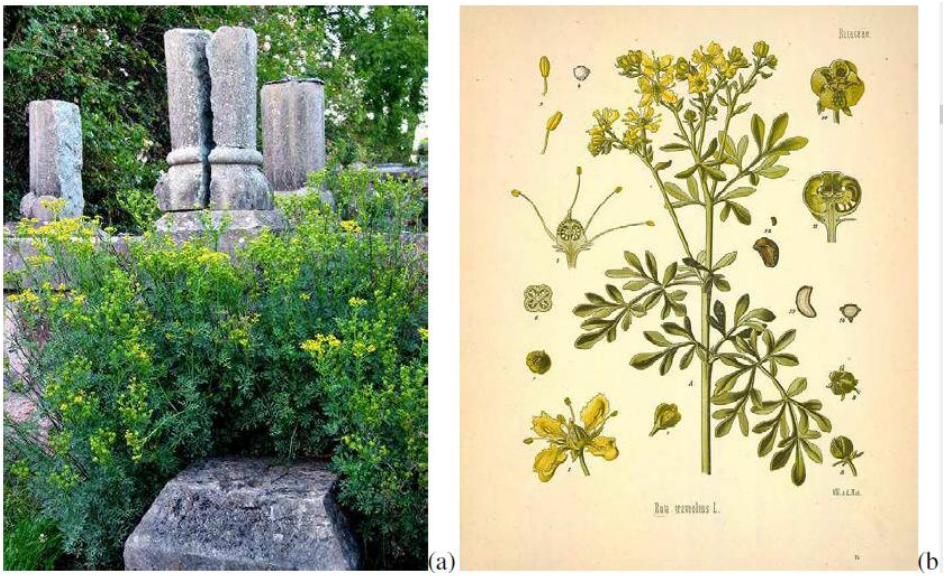


Figure33 : (a) Arbrisseau de *Ruta graveolens* L. à l'état sauvage. (b) planche botanique de rue **(Deorper, 2008)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Dans les racines : Columbianadine, Marmesinine , Pangeline , Rutacultine , Suberenone, Rutamarine , Umbélliferone, Xanthyletine **(Lièvre, 2004)** , Dophnorine , Gravelliferone : (Gravelliferone methyl ether , Graveolone) , (-)-Byakangelicine **(Kostova , 2005)** , Imperatorine **(Shults *et al.*, 2003) .**
- Dans les tiges et feuilles : Bergaptene , Xanthotoxine **(Lièvre, 2004)**
- Dans parties aérienns : Daphnoretine methyl ether . **(Kostova , 2005) ,** Rutamarine **(Lièvre, 2004)**
- Dans les tiges et racines : Isopimpinelline **(Steck *et al.*, 1969)** , Psoralene **(Lièvre, 2004)**

3. Apiaceés :

3.1. *Ammi visnaga :*

*Nom vernaculaire : Khella.

*Nom scientifique **:** *Ammi visnaga.*

*la famille : *Apiaceae* **(Filliat, 2012).**

*La figure suivante représente *Ammi visnaga* :

Figure34 : *Ammi visnaga* **(Kadri ,s.d) .**

* Les coumarines dans la plante :

- Dans les fruits : selon **Bruneton (1999)** ; khella contient des furanochromones de pourcentage (2-4%) : khellin (0, 3-1,2%), visnagine (0,05-0,3) , khellol , Khllinol, et des pyrano-coumarines (0,2-0,5 %) : , visnadine , samidine , et dihydrosamidine .

3.2. Ammi majus L. *:*

*Nom vernaculaire : Fleur de l'évêque.

*Nom scientifique **:** *Ammi majus* L.

*La famille : *Apiaceae* **(Bruneton 1999)**

La figure suivante représente la plante d'*Ammi majus linneaus* :

Figure35 : *Ammi majus linneaus* **(Mahha, 2016)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

Dans les fruits : xanthotoxine **(Bruneton 1999) ,** psoralène , bergaptène **(Esseid,2018)** Imperatorine, oxypeucedanine, pabulenol, marmesine, isopimpinelline et heraclenine **(João Matos et *al.* ,2015) .**

3.3. *Angelica officinalis* L. :

*Nom vernaculaire : Angélique des jardins, angélique de Bohême, archangélique, herbe du Saint-Esprit, herbe aux anges.

*Nom scientifique **:** *Angelica archangelica* L. ; *Archangelica officinalis* Hoffm.

*la famille : *Apiaceae* **(Filliat, 2012).**

La figure suivante représente l'*Angelica officinalis* L. :

Figure36 : *Angelica officinalis* L. **(Souilah, 2018).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Dans les racines : 2'-Angeloyl-3'-isovaleryl , Apterine **(Mulier *et al*., 2004) ,** Archangelicine , Archangeline, Isoimperatorine , 5-Methoxy-heraclenol **(Steck *et al*., 1969),** Byakangelicin-2'-O-isovalerate , Chalepensine **(Kostova , 2005)** Herniarine 8-Hydroxybergaptene , Imperatorine , Psoralene **(Lièvre, 2004)**.
- Dans les fruits, feuilles et racines : Angelicine , Bergaptene , Isooxypeucedanine , Marmesinine , Xanthotoxine **(Steck *et al*., 1969) ,** Isobyakangelicine angelate **(Shults *et al*., 2003)**
- Dans les fruits : Isobergaptene **(Shults *et al*., 2003)** Phellopterine **(Steck *et al*., 1969)** Pimpinelline **(Lièvre, 2004) .**
- Dans les fruits et racines : Oroselone ,Osthenole , Osthole **(Lièvre, 2004),** Umbélliferone , Xanthotoxole **(Steck *et al*., 1969).**

3.4.*Anthum graveolens* L.

*Nom vernaculaire : Aneth odorant, faux anis, fenouil bâtard, fenouil puant.

*Nom scientifique **:** *Anethum graveolens L.* (= *Peucedanum graveolens* Benth. et Hook.)

*la famille : Apiaceae **(Kasouri, 2017)**

*La figure suivante représente l'appareil végétatif de *Anthum graveolens* L.

Figure37 : *Anthum graveolens* L. **(Filliat, 2012)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Dans les fruits : Aesculetine , Bergaptene , Umbelliprenine , Xanthotoxine **(Kostova , 2005)**
- Dans parties aériens : Heraclenol-2'-O-isovalerate **(Kostova , 2005)**
- Dans les fruits et racines : Umbélliferone **(Steck *et al*., 1969)**
- Dans les fruits, feuilles et racines : Scopoletine **(Lièvre, 2004)**.

3.5. *Apium gravelons* L :

* Nom commun en français : Ache, Persil des marais, Karafs , Céleri

* Nom vernaculaire en arabe : لكرافس **(Souilah, 2018) .**

*Nom scientifique : *Apium gravelons* L

*la famille : *Apiaceae* (**Azdia et Tayeb pacha, 2015)**

La figure suivante représente l'appareil végétatif d'*Apium gravelons* L *:*

Figure38 : l'appareil végétatif d'*Apium gravelons* L. **(Souilah, 2018).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **João Matos et *al*. (2015)** ; la plante de Céleri contient des plusieurs types de coumarines comme : Apigravin, apiumetin, apiumoside, bergaptene,

celerin, celereoside, isoimperatorin, isopimpinellin, osthenol, rutaretin, seseline, umbelliferone, 8-hidroxy-5-methoxypsoralen.

3.6. Foeniculum vulgare Mill. :

*Nom vernaculaire : fenouil sauvage

*Nom scientifique : *Foeniculum vulgare* Mill. **(Filliat, 2012)**

*Nom vernaculaire en arabe : البسباس

*Famille : *Apiaceae*.

La figure suivante représente *Foeniculum vulgare* Mill. :

Figure39 : *Foeniculum vulgare* Mill. **(Souilah, 2018).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **Filliat (2012)**, la plante de fenouil sauvage contient des furanocoumarines comme : psoralène, bergaptène, xanthotoxine , aussi l'ombelliferone, esculetine et seseline d'après **João Matos et *al*. (2015).**

3.7. *Petroselinum crispum mill* .

*Nom vernaculaire : Persil, persil des jardins , persil odorant .**(Filliat, 2012) .**

*Nom scientifique **:** *Petroselinum crispum (Mill.)* Nyman, syn *Petroselinum sativum* Hoffm.

*la famille : *Apiaceae*. **(Neu, 2011)**

La figure suivante représente le persil :

Figure40 : *Petroselinum crispum mill* **. (Ouis, 2015)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Dans les tiges : Heraclenol-2'-O-seneciote **(Shults *et al*., 2003)** ,
- Aussi ; selon **Filliat (2012).** la plante de persil contient des furanocoumarines de : psoralène, bergaptène, xanthotoxine **.**

3.8. *Peucedanum ostruthium* :

*Nom vernaculaire : L'impératoire.

*Nom scientifique **:** *Peucedanum ostruthium* (L.) Koch (syn. *Imperatoria ostruthium* L.)

*la famille : *Apiaceae.* **(Urbain, 2007)**

La figure suivante représente la plante de *Peucedanum ostruthium* (L.) Koch. :

Figure41 : *Peucedanum ostruthium* (L.) Koch. **(Urbain, 2007)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Des coumarines simples : auraptène ,ombelliférone et scopolétine (dans les fruits) ; ostruthine et 6-(3-carboxy-2-butényl)-7-hydroxycoumarine (dans les rhizomes) ; osthol et scopoline (dans les fruits et rhizomes) .
- Des furanocoumarines linéaires : anhydrobyakangélicine ,byakangélicine , néobyakangelicol , pabulénol , hydrate d'oxypeucédanine tert-O-méthylé , hydrate d'oxypeucédanine 3'-acétate , hydrate d'oxypeucédanine glucosylé , impératorine , isoimpératorine , oxypeucédanine , ostruthol , pabulénone (dans les fruits) ; isooxypeucédanine et hydrate d'oxypeucédanine (dans les fruits et rhizomes) .
- Des dihydrofurano- coumarines : marmésine (dans fruit) et marmésinine (dans fruit et rhizome) .**(Urbain,2007) .**

3.9. *Pimpinella anisum* L.

*Nom vernaculaire : Anis vert.

*Nom scientifique : *Pimpinella anisum* L.

*Nom vernaculaire en arabe : حبة حلاوة **(Souilah, 2018).**

*Famille : *Apiaceae* (ombellifères). **(Bekara, 2017)**

* La figure suivante représente la plante d'anis vert:

Figure42 : la plante et graines d'anis vert. **(Bekara, 2017)**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- les graines de *Pimpinella anisum* L ont des furanocoumarines et des hydroxycoumarines : Scopolétine, ombelliférone, ombelliprénine, bergaptène **(João Matos et *al*., 2015) .**

4. Astéracées :

4 .1. *Arnica montana*

*Nom vernaculaire : Arnica des montagnes.

*Nom scientifique **:** *Arnica montana* **.**

*La famille : *Asteraceae* . **(Couatarmanach, 2011)**

La figure suivante représente la plante d'Arnica des montagnes :

Figure43 : *Arnica montana* **(Couatarmanach, 2011)**

* Les coumarines identifiées dans la plante :

- Selon **João Matos et al. (2015),** la plante d'*Arnica montana* contient le scopolétine et l'ombelliférone .

4.2. *Hieracium pilosela :*

*Nom vernaculaire : la piloselle, Épervière piloselle, Oreille de souris.

*Nom scientifique : *Hieracium pilosella.*

*La famille : *Asteraceae* . **(Filliat, 2012).**

La figure suivante représente la piloselle :

Figure 44: La piloselle **(Filliat, 2012).**

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **João Matos et al. (2015) ,** la piloselle contient les coumarines (0,2–0,6%): Ombelliférone sous forme hétérosidique (glucosyl- 7 ombelliférone).

5. Compositae :

***Chrysanthemum Segetum* L.**

*Nom vernaculaire : /

*Nom scientifique **:** *Chrysanthemum Segetum* L.

* Les synonymes de l'espèce *Chrysanthemum segetum* L. 1753 :

- *Leucanthemum segetum* (L.)stankov., 1949
- *Chrysanthemum laciniatum* Gilib., 1782

- *Matricaria segetum* (L.) Schrank., 1789
- *Pyrethrum segetum* (L.) Moench., 1794
- *Glebionis segetum* (L.) Fourr., 1869

*La famille : *Compositae* . **(Kennouche, 2017)**.

*La figure suivante représente *Chrysanthemum Segetum* L. :

Figure45 : *Chrysanthemum Segetum* L**. (Kennouche ,2017**).

*La distribution des coumarines dans la plante :

- Selon **Kennouche (2017**) ; les parties aériennes de l'espèce *C.segetum* contient 07 composés Coumarine lesquels : Herniarine , Umbelliférone , Scopolétine , Coumarine , Aésculétine,4-Hydroxycoumarine , et dihydrocoumarine .

6. Oleaceae :

***Fraxinus excelsior* L.**

* Nom commun en français : Frêne élevé

Nom vernaculaire en arabe : الفرنان

*Nom scientifique **:** *Fraxinus excelsior* L.

*La famille *:Oleaceae* . **(Souilah,2018) .**

*La figure suivante représente *Fraxinus excelsior* L. :

Figure46 : *Fraxinus excelsior* L. **(Souilah, 2018) .**

- la plante de frêne élevé contient les composants coumariniques suivants : Fraxoside, esculoside, fraxinol, escopoletoside . **(João Matos et *al*., 2015)**

7. Thymelaeaceae

***Daphne gnidium* L. :**

*Nom vernaculaire commun : Daphne garou.

*Nom scientifique : *Daphne gnidium* L.

*Nom vernaculaire en arabe : اللزاز (Lezzaz)

*Famille : *Thymelaeaceae* . **(Amani, 2015)**

*L'appareil végétatif de la plante de *Daphne gnidium* L. est illustré dans la figure suivant :

Figure47 : Quelques images de *Daphne gnidium* L. **(Amani, 2015)**

* Les coumarines exigées dans *Daphne gnidium* L :

- Dans les feuilles : Selon **(Hadri – Belbah, 2018)**; *Daphne gnidium* L. contient des coumarines suivants : daphnétine, daphnine, acétylimbelliférone, et daphnorétine.

8. Hippocastanacae

Aesculus hippocastanum :

*Nom vernaculaire commun : Le Marronnier d'Inde.

*Nom scientifique : *Aesculus hippocastanum* L. **(Filliat, 2012)**

*Nom vernaculaire en anglais : Horse-chestnut. **(João Matos et al. ,2015)**

*Famille : *Hippocastanacae* . **(Filliat, 2012)**

*La figure suivante présente le Marronnier d'Inde : (a) Planche d'herbier d'*Aesculus hippocastanum* L. (b) l'arbre d'*Aesculus hippocastanum* **.**

(a) (b)

Figure48 : Le Marronnier d'Inde :**(a)** Planche d'herbier d'*Aesculus hippocastanum* L.

(b) l'arbre d'*Aesculus hippocastanum* L. **(Vieu, 2014)**

*La distribution des coumarines dans cette espèce :

Les études phytochimiques sur *Aesculus hippocastanum* **L.** montrent la présence des composants coumariniques suivants :

- **Dans l'écorce du marronnier d'Inde :** des glucosides coumariniques : esculoside (0,7 à 7%), fraxoside et scopoloside et leurs aglycones : esculétol, fraxétol et scopolétol ;
- **Dans la graine** esculosides et fraxosides
- **Dans la fleur** les fleurs : scopolétine (0,41%), esculétine (0,13%) et fraxétine (0,05%). **(Vieu, 2014)**

9. Lamiaceae

Ocimum basilicum :

*Nom vernaculaire : Basilic.

*Nom vernaculaire en arabe : لحبق **(Souilah, 2018)**

* Nom vernaculaire en anglais : Basil. **(João Matos et *al*., 2015)**

*Nom scientifique **:** *Ocimum basilicum.* **(João Matos et *al*., 2015; Souilah, 2018)**

*La famille :*Lamiaceae* . **(Souilah, 2018)**

*La figure suivante représente l'*Ocimum basilicum **:**

Figure49 : *Ocimum basilicum* **(Souilah, 2018) .**

*Les coumarines identifiées dans cette plante :

- Selon **João Matos et *al*. (2015),** le basilic contient les coumarines de : l'aesculetine et l'aesculine.

10.*Moracée*

***Ficus carica* L.**

* Nom commun : figuier commun, figuier de Carie, arbre à cariques .

*Nom scientifique : *Ficus carica* L.

*La famille : *Moracée* **(Bouakkaz , 2013)**

*La figure suivante représente *Ficus carica* L. :

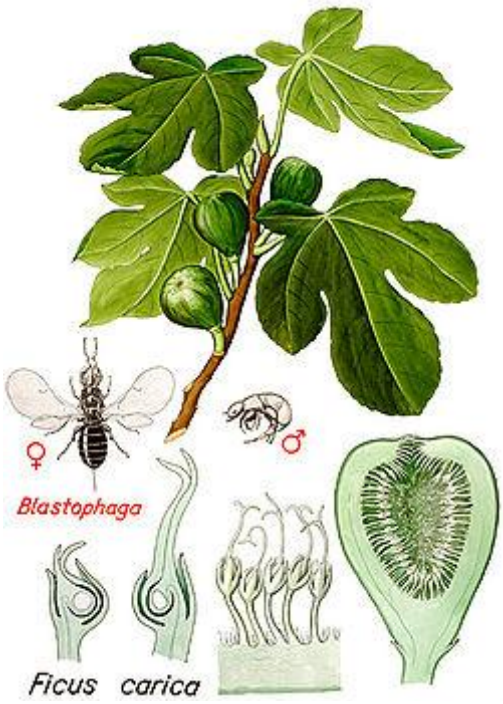


Figure50 : *Ficus carica* L. **(Bouakkaz , 2013)**

*La distribution des coumarines dans *Ficus carica* L. :

- Dans les feuilles, l'écorce ainsi que dans les graines : Les principales coumarines identifiées dans la figue sont le psoralène et le bergaptène avec des quantités négligeables. **(Bouakkaz , 2013)**

11.Passifloraceae :

***Passiflora incarnata* L.**

*Nom vernaculaire commun : Passiflore

*Nom scientifique: *Passiflora incarnata* L. **(Neu, 2011)**

*Nom vernaculaire en anglais : Passion flower . **(João Matos et *al.*, 2015)**

*Famille : *Passifloraceae*. **(Gaouiji, 2016)**

*La figure suivante représente *Passiflora incarnata* L. :

Figure51 : *Passiflora incarnata* L. **(Gaouiji, 2016)**

*Les coumarines identifiées dans cette plante :

- Selon **João Matos et *al.* (2015)**, *Passiflora incarnata* L. contient : Scopoletine et Ombelliferone.

12.Clusiaceae:

***Calophyllum inophyllum* Linné**

*Nom vernaculaire commun : Le Takamaka.**(Randevoson,2004)**

*Nom vernaculaire en anglais : Alexandrian laurel **. (Ginigini et *al.*, 2019)**

*Nom scientifique: *Calophyllum inophyllum* Linné **(Ginigini et *al*., 2019)**

*Synonymes :

- *Balsamana inophyllum* Lour
- *Calophyllum lingator* Roxb
- *Calophyllum ovatifolium* Noronha
- *Calophyllum wakamatsui* Kanch **(Randevoson,2004)**

*Famille : Calophyllaceae. **(Ginigini et *al*., 2019)**

*La figure suivante représente *Calophyllum inophyllum* Linné :

Figure52 : *Calophyllum inophyllum* Linné **(Randevoson, 2004)**

*Les coumarines identifiées dans *Calophyllum inophyllum* Linné :

- Selon **Randevoson (2004)**, cet arbre contient les coumarines suivantes : dihydro–1,2-inophyllolide, transinophyllolide, β amyrine, friedéline, calaustraline, calophyllolide, inophyllolide, inophyllum P, ponnalide, xanthoxyletin –8- (-2-methyl-; but-2-ène).

Conclusion :

Conclusion :

Les études précises de différentes espèces végétales ont portées sur un screening (ou criblage) phytochimique cette technique qui permet de déterminer les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal, quelque soit une racine, feuille , tige…etc. Parmi ces substances, on a qui appelé la coumarine (nom IUPAC: 2*H*-chromèn-2-one, et également connue sous le nom de 1-benzopyran-2-one), Leur nom vient de le nom vernaculaire de la Fève Tonka (*Coumarouna odorata* Aubl., Fabaceae). Son odeur de foin fraichement coupé a attiré l'attention des parfumeurs sur elle dés le XIX siècle.Les coumarines sont des composés poly phénoliques, de différents types, se trouvent dans de nombreuses espèces végétales et possèdent des propriétés très diverses. EIles se diffusent aux Cinq catégories principales tell que : les coumarines simples (Ex.Ombelifirone) , Furanocoumarines (Ex. psoralène**)**, Puranocoumarines (Ex. visnadine), Dicoumarines (Ex.Daphnorétine) et les Tricoumarines (Ex. Triumbilatine). L'analyse structurelle par les différentes voies montre que l'apparition d'une fluorescence bleue sous les rayons UV à 366 nm confirme la présence des coumarines ; ce composé qui se présente sous formes de cristaux a une grande importance , cette importance a amené les chercheurs à extraire ce composé de différentes parties de la plante et à l'étudier , ainsi qu'à le synthétistier en laboratoire de plusieurs manières , notamment : La réaction de *Pechmann,* la réaction de perkin, la réaction de Knoevenagel, la réaction de Reformatsky, la réaction de Wittig.

En général, les coumarines ont plusieurs applications notamment dans les domaines thérapeutiques, cosmétiques et alimentaires, et plusieurs activités biologiques, ce sont des anticoagulants (comme le dicoumarol qui a une action antivitamine), antioxydante,protectrice vasculaire et anti-oedémateuse et plusieurs autre activités. En plus, Certaines coumarines sont toxiques comme les furanocoumarines (psoralène, xanthotoxine, bergaptèn) .

Les coumarines sont réparties dans environ 150 espèces au sein de 30 familles végétales, chaque type contient de nombreux composés coumariniques stationnés dans différentes parties de la plante, que ce soit dans les tiges ou les racines,...etc. Et avec des proportions différentes. Parmi ces familles on cite : Fabacées (*Melilotus officinalis**)***, Apiaceés (*Apium gravelons L),* Astéracées (*Arnica montana*), Oleaceés (*Fraxinus excelsior* L.)…etc

Les réferences bibliographiques

1) **Ahmed A., (2002) .**Etude comparative des coumarines du Tabac Algérien .Mémoire de magister en chimie organique industrielle, Université L. Ben M'hidi, Oum El-bouaghi, Algérie, PP.7-9.

2) **Al-said M.S., Tariq M., Al-yahya M.A., Rafatullah S., Ginnawi O.T., Ageel** A**.M (1990).** Études sur *Ruta chalepensis* , une ancienne plante médicinale encore utilisée en médecine traditionnelle. *J. Ethnopharmacol* . 28 (3),pp. 305-312.

3) **Aravodis E. (2005).** Antioxydant potential of A fri ca n medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*, 4 (2),pp.128-133.

4) **Ashcroft D.M., PO A.L.W., Williams H.C., Griffiths C.E.M. (2000).** Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. British Medical Journal 320, pp.963-967.

5) **Asif M. (2012) .** Pharmacological activities and phytochemistry of various plant containing coumarin derivatives.Current Science**.**1(3),pp.77-90**.**

6) **Atta A.H., Alkofahi A. (1998).** Effets anti-nociceptifs et anti-inflammatoires de certains extraits de plantes médicinales jordaniennes. *J. Ethnopharmacol* . 60 (2),pp. 117-124.

7) **Audray D.J . (2015).**Contributionàl'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des Coumarines et furocoumarines chez diverses variétés d'agrumes du genre Citrus **.** Thése de doctorat en sciences agronomique**,** université de Lorraine **.** Français **,** pp**.** 38-39 **.**

8) **Azdia H. etTayeb pacha N., (2016).** Contribution à l'étude de l'effet de céleri *(Apium graveolens* L) sur les bactéries responsables des infections urinaires.Mémoire de master en pharmacognosie et phytothérapie, Université Abdelhamid Ibn Badise de Mostaganem, P.26.

9) **Azzouz A. et Naili Z.,(2016)**.Synthèse des coumarines substituées par la réaction de pechmann . Mémoire de Master Académique en Chimie physique et analytique, P.11.

10) **Baliga M.S., Thilakchand K.R., Rao S. et Venkatesh P.,(2012**).*Aegle marmelos* (L.) Correa (Bael) and Its Phytochemicals in the Treatment and Prevention of Cancer. Integrative Cancer Therapies ,12(3), PP. 187–196.

11) **Baskin J.M., Ludlow C. J., Harris T. M., Wolf F.T. (1967).** «Psoralen, an inhibitor in the seeds of Psoralea subacaulis (Leguminosae)." *Phytochemistry*, 6,pp. 1209-1213.

12) **Battach A., (2015).**Synthèse de quelques dérivés de la coumarine. Mémoire de Master Académique en Chimie Organique Appliquée,Universités Z. Achour de Djelfa, P.5.

13) **Benazzouz H. et Khebiza A. (2018).**Relation Structure Activité : Etude Qualitative et Quantitative et Développement de Recherche sur les Coumarines.Thèse de doctorat en Pharmacie, Université A .B .Belkaid ,Tlemcen ,Algérie, PP.

14) **Benbekrati F.Z.**Synthèse et réactivité de dérivés de la coumarine**.** Mémoire deMagisteren Chimie, Université d'Oran, Algérie, P.22.

15) **Berkal G. et Bouchama S. (2016) .** Etude phytochimique et activités biologiques d'une plante médicinale : *Euphorbia characias* L. Mémoire de Master en Biochimie Moléculaire et Santé, Université des Frères Mentouri , Constantine , Algérie, PP.18-19.

16) **Borges F, Roleira F, Milhazes N, Santana L. et Uriarte E.(2005).** Simple coumarins and analogues inmedicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. Current medicinal chemistry. 12(8). PP.887-916.

17) **Boros B., Jakabova S., Dornyei A., Horvath G., Pluhare Z., Kilar F.et Felingera A. (2010).** Determination of polyphenolic compound by liquid chromatography–mass spectrometry in Thymus species. Journal of Chromatography A.PP.1217, 7972–7980.

18) **Bouaakaz S., (2013).** Métabolites secondaires du figuier *Ficus Carica* L., Isolement, identification structurale, dosage par HPLC couplée à la spectrométrie de masse et activités biologiques.Thèse de doctorat en Science Chimique, Université 8 mai 1945 de Guelma,PP.7,9,18,

19) **Boudjierda Z.** Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires de *Achillea ligustica* (Anthemideae) , et *Ranunculus cortusifolius* (Ranunculaceae) .Thèse de Doctorat en Chimie Organique,Université Mentouri-Constantine. PP.40_41.

20) **Boudjouref M.(2011)** . Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraitsd'*Artemisia campestris* L. Mémoire de Magister en Biochimie, Université Ferhat Abbes, Setif, PP.9-28.

21) **Bouque V.,(1997).** Etude de la production de métabolites secondairespar des cultures *in vitro* de Psoralées *(Leguminosae).*Thèse deDoctorat de l'INPL en Sciences Agronomiques,Université de Lorraine, P.15.

22) **Bourgaud F., Gravot A., Milesi S., et Gontier E . (2001) .** Production of plant secondary metabolites: a historical perspective; Plant Science 161, pp. 839-851.

23) **Boutaoui N**. (**2012) .**Recherche et détermination structurale de métabolitessecondaires de *Matricaria Chamomilla* (Asteraceae), etude de la phase acétate d'éthyl . Mémoire deMagisteren Chimie Organique, Univ.Constantine I,Algérie,P100.

24) **Boveris A., Chance B. (1973).** The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: general properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem. J.,* 134,pp. 707-716.

25) **Brantner A., Pfeiffer K.P., Brantner H. (1994).** Applicability of diffusion methods required by the pharmacopoeias for testing antibacterial activity of natural compounds. Pharmazie 49,pp. 512-516.

26) **Brickl R., Schmid J. and Koss F.W. (1984)**. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psoralens after oral administration: considerations and conclusions. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **66**,pp. 63–7.

27) **Bruneton J. (1993).** Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales. 2ème Ed. Tec. et Doc. Lavoisier, Paris. France.915 p.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosy :(Phytochemistry , medicinal plants) . 2eme Ed. , Intercept Ltd., Hampshire, UK.,1136 P.

28) **Bruneton J. (2009)**. Pharmacognosie, phytochimie des plantes médicinales ,4 édition, Tec & Doc. Paris, 1288 P.

29) **Calka O., Akdeniz N., Metin A. and Behçet L. (2005).** Phototoxic dermatitis due to Chenopodium album in a mother and son. *Contact Dermatitis*, **53**, pp.58–60.

30) **Candais C., (2019)**.Le retour à la nature avecla cueillettede plantes sauvages alimentaires : bienfaits ou danger? . Thèse de doctorat en Pharmacie,Université de Nantes, P.16.

31) **Cavar S., Kovac F., Maksimovic M. (2009).** Synthesis and antioxidant activity of selected 4- methylcoumarins. *Food Chemistry*, 117,pp.135-142.

32) **Chen X., Kagan J., Miolo G., Dall'acqua F., Averbeck D., Bisagni E. (1994).** photosensitized cross-linking and cleavage of pbr322 and m13 dna: comparison of 4,4',6-trimethylangelicin and 3-carbethoxypsoralen. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 22,pp. 51-57.

33) **Chen Y.F., Tsai H.Y., Wu T.S. (1995).** Activités anti-inflammatoires et analgésiques des racines d' *Angelica pubescens* . *Planta Med* . 61,pp. 2-8.

34) **Cheynier V., Comte G.et Davies K.M., (2013).** Plant phenolics: recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. Plant Physiol Biochem PPB 72:1–20.

35) **Chimichi S. M., Boccalini B., Cosimelli G., Viola D., Vedaldi D. A., Francesco** D**. (2002).**New geiparvarin analogues from 7-(2-oxoethoxy)coumarins as efficient in vitro antitumoral agents Tetrahedron Letters . 2002; 43,pp.7473-7476.

36) **Clark G. S. (1995)**. Perfumer and Flavorist. 20, PP.23-34.

37) **Coste H. (1901).** Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes.Librairie de sciences naturelles,Paris, Tome I.Paul Klincksieck.

38) **Couatarmanach B.,(2011).**Efficacité de l'*Arnica montana* : Une revue de littérature.Thèsede Doctorat en médecine, Université deLimonges , P.28.

39) **Coven T.R., Walters I.B., Cardinale I., Krueger J.G. (1999).**Puva-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 15(1),pp. 22-27.

40) **Cowan M.M. (1999).** Plant products as antimicrobial agents. Clinical Microbiology Reviews 12(4),p. 564-582.

41) **Deiana M., Rosa A., Casu V., Cottiglia F. et Bonsignore L.(2003).** Journal-of-the-American-oil-chemistry-Society, 80, PP.65-70.

42) **Detsi A., Kontogiorgis C., Hadjipavlou-Litina D. (2017) .** Coumarin derivatives: an updated patent review (2015-2016). Expert opinion on therapeutic patents. 27(11):1201 26.

43) **Disepio D., Chandraratna R.A.S., Nagpal S.(1999).**Novel approaches for the treatment of psoriasis. Drug Discovery Today 4(5),pp. 222-231.

44) **Djamila A.,(2015).** Effets Antioxydants des Extraits de la plante médicinale *Daphne gnidium* L. utilisée en Algérie. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Ferhat Abbas Sétif 1, P.38.

45) **Djemoui D . (2012).** Contribution à l'étude de l'activité antioxydante et antibactérienne de quelques coumarines synthétisées **.** Thése de master academique en Sciences de la Matière **,** université de Kasdi merbah **.** Ouargla **,** Algérie **,**pp 1,6,33**.**

46) **Doerper S.(2008).** Modification de la synthèse des furocoumarines chez *Ruta graveolens L.* Par une approche de géniemétabolique. Thèse doctorat en Sciences Agronomiques, Université de Lorrain, PP.15, 33, 40.

47) **Dridi F. (2015) .** Synthèse et caractérisation des dérivés quinoniques . Application du tannage et test biologiques.Thèse de doctorat en Chimie de la matière et environnement, Université de M.Bougrara,Boumerdes, Algérie, PP.8,9.

48) **Durgand Judek A.,(2015) .**Contribution à l'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des coumarines et furocoumarines chez diversesvariétés d'agrumes du genre

Citrus. Thèse de doctorat en sciences agronomiques, Université de Lorraine, France, PP.32, 25,53.

49) **Egan D. A., Cox D., O'Kennedy R., Moran E., Prosser E. and Thornes R. D.(1990)** .The pharmacologyMetabolism, Analysis, and Applications of Coumarin and Coumarin- Related compounds. Drug Metabolism Reviews,22, PP. 503-529

50) **EsseidC.,(2018).**Isolement et détermination structurale de métabolites secondaires de plantes sahariennes-Activités biologiques. Thèse de doctorat enChimie Organique,Université Mentouri, Constantine, Algérie, P12.

51) **Evans P., Halliwell B. (1999).** Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci*., 28,pp. 19-40.

52) **Fahmy I.R., Abu-Shady H. (1947).** "Ammi majus L.: pharmacological study and isolation of a crystalline constituent, ammoidin." *Q. J. Pharm. Pharmacol*., 20,pp. 281-291.

53) **Filliat P., (2012).** Les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestifs.Thèse de doctorat en Pharmacie,Université deJoseph fourier, Grenoble,140P.

54) **Fitzpatrick T.B., Pathak M.A. (1959).** Historical aspects of methoxypsoralen and other furocoumarins. The *Journal of Investigative Dermatology*, 32,pp. 229-231.

55) **Ford R.A., Hawkins D.R., Mayo B.C., Api A.M. (2001)**.The in vitro dermal absorption and métabolism of coumarin by rats and by humanvolunteersundersimulated conditions of use in fragrances, Food and ChemicalToxicology. P39, 153-162.

56) **Fuller R.W., Bokesch H.R., Gustafson K.R., Mckee T.C., Cardellina J.H., Mcmahon J.B., Cragg G.M., Sojaerto D.D., Boyd M.R. (1994).** HIV-inhibitory coumarins from latex of the tropical rainforest tree *calophyllum teysmanii* var.*inophylloide*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 4(16),pp. 1961-1964.

57) **Ginigini J., LecellierG.J., Nicolas M., Nour M.,HnawiaE., Lebouvier N., Herbette G., Gorgus E., Lohr C., Raquet N., Guth S. and Schrenk D. (2010)** Limettin and furocoumarins in beverages containing citrus juices or extracts. *Food Chem. Toxicol.*, **48**,pp. 93– 98.

58) **Hadri-Belbah H.,(2018).**Étude de l'effet des polyphénols du *Daphne gnidium* L. sur les propriétés des dépôts électrolytiques de nickel. Thèse de Doctorat en Sciences, Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie,P.42.

59) **Hamimed S. (2009)**. Caractérisation chimique des principes à effet antidermatophyte des racines d'Anacyclus pyrethrum L.Thèse de magister en en chimie organique, Université Mentouri Constantine, P42.

60) **Harbone J.B. (1984).** Phytochemical Methods. A Guide to modern Techniques of Plant analysis, second edition.(cited in Hamimed S.2009) ;

61) **Harkati B.(2011).** Valorisation et identification structurale des principes actifs dela plante de la famille Asteraceae : *Scorzonera Undulata* . Thèse dedoctorat en Chimie organique, Université Mentouri Constantine, PP.30-32.

62) **Härmälä P., Kaltia S., Vuorela H., Hiltunen R. (1992).** Une furanocoumarine *d' Angelica archangelica* . Planta Med .

63) **Himed L.,(2017).**Évaluation des activités biologiques des huiles essentielles du citron (*Citrus limon):*encapsulation et applicationcomme agent conservateur à la margarine allégée.Thèse de doctorat ensciences,Université Frères Mentouri Constantine1,P.4.

64) **Hostettmann K. (1992).**Les plantes sources de médicaments phlébotropes, la lettre de la phlébologie. ZymaSA, Nyon, 25.

65) **Hoult J.R.S., Forder R.A., Heras B., Lobo I.B., Payá M. (1994).** Activité inhibitrice d'une série de coumarines sur la génération des eicosanoïdes leucocytaires. *Actions des agents* ,42,pp. 44-49.

66) **Hoult J. R. S**., **Paya M. (1996).** Pharmacological and biochemical action of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General Pharmacol.,* 27,pp. 713-722.

67) **Hu S.G., Li L., He X.W. (2005).** Solid-phase extraction of esculetin from the ash bark of chineese traditional medicine by using molecularly imprinted polymers. *Journal of Chromatography A*, 1062,pp.31-37.

68) **Iwueke A.V., Nwodo O. F.C., (2008).** Antihyperglycaemic effect of aqueous extract of *Daniella aoliveri* and *Sarcocephalus latifolius* roots on key carbohydrate metabolic enzymes and glycogen in experimental diabetes. Biokemistri .20,pp.63-70

69) **João Matos M., Santana L.,Uriarte J., Abreu, O.A., Molina E.et Yordi E.G., (2015).**Coumarins — An Important Class of Phytochemicals .*INTECH*.pp.119-124.

70) **Kadri H.,(2017).**Etude phytochimique de quelques plantes de la Numidie Algérienne.Thèsede Doctorat en Chimie,Université de Badji Mokhtar,Annaba,P.12.

71) **Kar A . (2007).** Pharmacognosy and Pharmabiotechnologie. Ed 2.New age international publishers**,** p.1-30.

72) **Karamat F., Olry A., Munakata R., Koeduka T., Sugiyama A., Paris C., et al. (2012).** A coumarinspecific prenyltransferase catalyzes the crucial biosynthetic reaction for furanocoumarin formation in parsley. *Plant Journal*, 77,pp. 627–638.

73) **Kawase M., Sakagami H., Motohashi N., Hauer H., Chatterjee S.S., Spengler** G**. (2005).**"Coumarin derivatives with tumor-specific cytotoxicity and multidrug resistance reversal activity." *In Vivo*, 19,pp. 705-711.

74) **Kayser O., Kolodziej H. (1997).** Antibacterial activity of extracts and constituents of *pelargonium sidoides* and *pelargonium reniforme*. Planta Medica 63,pp. 508-510.

75) **Kennouche S.,(2017).** Etude phytochimique et biologique des espèces *Chrysanthemum segetum* L. (Asteraceae) et *Limoniumpruinosum* (L.) Chaz. (Plumbaginaceae).ThèseDoctorat en Sciences, Université Frères Mentouri Constantine1, PP.62, 63,65.

76) **King A., Young G. (1999).** Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals.*Jof the American dietetic association,*99, PP.213-218. (cited in Djemai Zoueglache S, 2008).

77) **Kirkiachiarian S., Bakhchinian R., Chidiak H., Mazmanian M., Planche C. (1999).** "Two New Flavonoids and Other Constituents in Licorice Root; Their Relative Astringency and Radical Scavenging Effects," *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Vol. 57, No. 5,pp. 251- 259.

78) **Klaunig J.E., Kamendulis L.M. (2004).** The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol*., 44,pp. 239-267.

79) **Koleckar V., Jahodar L., Opletal L., Macakova K., Cahlikova L., Jun D.,** K**uca K. (2013).** Evaluation of the antioxidant activity of several naturally occurring coumarins and their synthesized analogues by "ferric reducing antioxidant power" assay. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28,pp. 1-6.

80) **Kontogiorgis C., Detsi A., Hadjipavlou-Litina D. (2012) .** Coumarin-based drugs: a patent review (2008–present).Expert opinion on therapeutic patents. 22(4),pp.437-54.

81) **Kostova I.(2005).** Anticancer Agents, Synthetic and natural coumarins as cytotoxicagents. Current Medicinal Chemistry. 5 ,pp. 29-46..

82) **Krieger C. (2014)**.Identificationmoléculaire et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle sous-famille de cytochromes P450, CYP71AZ, impliquée dans la synthèse de furanocoumarines et de coumarines chez *Pastinaca sativa*.Thèse doctoraten Sciences agronomiques,Université de Lorraine,France, P.32.

83) **Lalande J. et Parenty A. (2003).** Synthèse d'une coumarine. L'actualité chimique, **16**, P.27.

84) **Lamikanra A., Ogundaini A.O., Ogungbamila F.O. (1990).** Antibacterial constituents of *alchornea cordifolia* leaves. Phytotherapy Research 4,pp. 198-200.

85) **LeongL.P., Shui G. (2002)**. An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chem*., 76 ,PP. 69-75.

86) **Li H.B., Cheng K.W., Wong C.C., Fan K.W., chen F., Tian Y. (2007).** Evaluation ofantioxidant capacity and total phenolic content of different fraction of selected microalgae.*Food Chemistry*, 102,pp.771-776.

87) **Lino C.S., Taveira M.L., Viana G.S.B.,Matos F.J.A .(1997).**Activités analgésiques et antiinflammatoires de *Justicia pectoralis* Jacq et de ses principaux constituants: coumarine et umbelliférone. *Phytother. Res* , 11,pp. 211-215.

88) **Liza S.**Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés d'intérêtsthérapeutiques par réactions multicomposants. Valorisationdes fluorophores par UV-visible et fluorescence.Thèse Doct. En Chimie Pharmaceutique,Université de M. Mammeri, Tizi-Ouzou.Algérie, P.12.

89) **LockhartP.et Raharivelomanana P.,(2019).** Chemodiversity of Calophyllum inophyllum L. oil bioactive components related to their specific geographical distribution in the South Pacific region. PeerJ, DOI 10.7717/peerj.6896.

90) **Magiatis P., Melliou E., Skatsounis A., Mitaku S., Renard P., Pierre A. et Atassi A.,** J.Nat. Prod., 61, 982.

91) **Mahha F.Z.,(2016).** Vitiligo chez l'enfant Expérience du service de dermatologie à l'hopital militaire Moulay Ismail de Mèknes (A propos de 25cas).Thèsede Doctorat enmédecine, Université de Sidi Mohamed Ben Abdellah, Maroc, P.13.
markets. *Food Chem*., 76 ,PP. 69-75.

92) **Mcneely W., Goa K.L.(1998).**5-methoxypsoralen – a review of its effects in psoriasis and vitiligo. Drugs 56,,pp. 667-690.

93) **Messioughi ,(2015).**Etude d'une plante fourragère la luzerne *Medicago sativa*.L: importances phytochimiques, aspects thérapeutiques et essais microbiologiques . Thèse de doctorat en Biologie Végétale , Université de Badji Mokhtar,Annaba,P.6.

94) **Middleton E., Kandaswami C., TheoharidesT.C. (2000)**. The effects of plant flavonoids onmammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev.* , 52, PP. 673-839.

95) **Muanda F. N. (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse Doct. En Chimie organique, Univ . Paul Verlaine-Metz. 296P.

96) **Murray R. D. H., Mendez J, et Brown S. A. (1982)**. The Naturrel Coumarins: Occurrense, Chemistry and Biochemistry. Plant, Cell & Environment , 5, PP. 435–436.(cited in Rezine F. etFedaouche M S, 2017).

97) **Murray R.D. (2002).**The naturally occurring coumarins. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products: Springer; p. 1-619.

98) **Murthy H.N., Lee E.J., Paek K.Y. (2014)**. Production of secondary metabolites from cell andorgan cultures: strategies and approaches for biomass improvement and metaboliteaccumulation. Plant Cell Tissue Organ Cult PCTOC 118:1–16.

99) **Naik P.M., al-Khayri H. (2016)**.Impact of Abiotic Elicitors on In vitro Production of PlantSecondary Metabolites. A Review. 1(1): 7. J Adv Res Biotech 1:7.

100) **Neu C., (2011).**Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales.Thèse de doctorat en Pharmacie,Université Henri Poincare-Nancy1, PP.142, 172, 174, 189.

101) **Nordberg J., Arner E.S.J. (2001).** Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology and Medicine, Volume 31,pp. 1287-1312.

102) **Ojala T.(2001)**. Biological screening of plant coumarins.Université de Helsinki,P.16.

103) **Parrish J. A., Fitzpatrick T. B., Pathak M. A., Tanenbaum L. (1974).** "Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light." N. *Engl. J. Med.*, 291 ,pp.-1211.

104) **Pastre J., Priymenko N. (2007).** Intérêt des antioxydants de l'alimentation des carnivores carnivores domestiques. *Revue Med. Vet*., 158(4),pp. 180-189.

105) **Piller N.B. (1997).** Mode d'action de la coumarine dans le traitement des lésions thermiques. Pp. 185-208. Dans: O'Kennedy & Thornes.

106) **Qazi S.A. (2020).** UV-Visible Properties of Hydroxy Coumarins and Their Metal Complexes. Mémoire de Master en Chimie inorganique,Université de Eastern Finland, P.7.

107) **Randevoson M.N.M., (2004).**Monographie de :*Calophy llum inophy llum , Cedrelopsis g reveï, ,Cinnamomum cam phora et Ravensara aromatica* .Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur Agronome, Université d'Antananarivo, PP.48, 52, 58.

108) **Raquet N. and Schrenk D. (2014)** Application of the equivalency factor concept to the phototoxicity and -genotoxicity of furocoumarin mixtures. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, **68**,pp. 257–266.

109) **Reddy N.S, Gumireddy K et Mallireddigari M.R .(2005).** Novel coumarin-3-(N-aryl) carboxamides arrest breast cancer cell growth by inhibiting ErbB-2 and ERK1. Bioorganic and Mesicinalchemistryletters. 13 ,pp.3141-3174.

110) **Redoyal L.M., Beltran M., Sancho R. et Olmedo D.A.(2005).** Bioorganic and Medicinal chemistry Letters, 15, PP.4447-4450.

111) **Rezine F. , Fedaouche M .S . (2017).** Coumarines à intérêt thérapeutique :Synthèse et contrôle analytique **.**Thése de doctorat en pharmacie**,** université de Abou bakr belkaid **.** Tlemcen **,** Algérie **,**pp.20-31.

112) **Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. (1996)**. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acid. *Free Radic. Biol. Med*. 7: 933-956.

113) **Riveiro M.E., De Kimpe N., Moglioni A. , Vazquez R ., Monczor F. et Shayo C. (2010)** . Coumarins:old compounds with novel promising therapeutic perspectives. Current medicinal chemistry, Vol. 17,No. 1.

114) **Rocha E., Silva M. (1994).** Un bref aperçu de l'histoire de l'inflammation. *Actions des agents* 43,pp. 86-90.

115) **Saouli S., (2019) .**Taxonomies et principales actifs des plantes médicinales. Mémoire de Master Académique en Chimie pharmaceutique, P.21.

116) **Šaponjac V. T., Canadanovic-Brunet J, Cetkovic G. et Djilas S. (2016).** Chapter 6: Detection ofBioactive Compounds in Plants and Food Products. In: Nedovic, Emerging and TraditionalTechnologies for Safe, Healthy and Quality Food. *Food Engineering Series. SpringerInternational Publishing, Switzerland*(cited in Ramla S. ,2016).

117) **Sardari S., Mori Y., Horita K., Micetich R.G., Nishibe S., Daneshtalab M. (1999).** Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins. Bioorganic and Medicinal Chemistry 7(9),pp. 1933-1940.

118) **Schlatter J., Zimmerli B., Dick R., Panizzon R. and Schlatter C. (1991)** Dietary intake and risk assessment of phototoxic furocoumarins in humans. *Food Chem. Toxicol.*, **29**,pp. 523–530.

119) **Sergio A. R., Monica A. N., Maria T. B. (2011).** Effect of different C3-aryl substituents on the antioxidant activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorganic and Medicinal J.*, 19,pp. 6233-6238.

120) **Sethna S.M ,. Shah N.M.**the chemistry of coumarins . Chem. Rev. 36, 1.

121) **Shaabani A.,Ghadari R.et Rezayan A.H.(2011).**Synthesis of functionalized coumarins.*J.Chem.Chem. Eng.*Vol. 30, N°4, Iran, P.19.

122) **Shabani L.,Ehsanpour A. A., Asghari G.et Emami J.,(2009).**Glycyrrhizin Production by In Vitro Cultured *Glycyrrhiza glabra* Elicited by Methyl Jasmonate and Salicylic Acid. *Russian in Fiziologiya Rastenii, Vol. 56, No. 5,PP. 688–694.*

123) **Shamala D. (2015).**Syntitic studies on coumarins of biological interest .Thèse doctorat en chimie,Université de Bangalore, India,P.118 ,119.

124) **Souilah N.,(2018) .**Etude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiquestraditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliquesde quelques espèces du Nord-est algérien. Thèse de doctorat en Chimie organique, Université des Frères Mentouri Constantine 1, 223P.

125) **Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H. (1997).** Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet a radiation (PUVA). *The New England Journal of Medicine*, 336 ,pp.1041-1045.

126) **Tamotsu S. , Sayaka T. , Iwao Y. , Yoshiaki K. , Kazue Y. , and Noritaka C . (2000) .**Total Synthesis of Spicamycin Amino Nucleoside.Organic letters**.** *2* (8) **,**pp. 1137–1140**.**

127) **Thuong P.T., Hung T.M., Ngoc T.M., Ha do T., Min B.S., Kwack S.J., Kang** T**.S., Choi J.S., Bae K. (2010).** Antioxidant activities of coumarins from Korean medicinal plants and their structure-activity relationships. *Phytotherapy Research*, Volume 24, issue 1,pp.101 - 106.

128) **Tiina O. (2001).** Criblage biologique des coumarines végétales، université de Helsinki **.** Finland **,** pp. 22-23**.**

129) **Torres R., Faini F., et al. (2006).** Antioxidant activity of coumarins and flavonols from theresinous exudate of Haplopappus multifolius. *Phytochemistry*, 67 (10),pp. 984-7.

130) **Tsai I.L., Lin W.Y., Teng C.M., Ishikawa T., Doong S.L., Huang M.W., Chen** Y**.C., Chen I.S. (2000).** Coumarins and antiplatelet constituents from the root bark of *zanthoxylum schinifolium*. Planta Medica 66,pp. 618-623.

131) **Urbain A.,(2007)**. Isolement de xanthones et coumarines inhibitrices de l'acétylcholinestérase, respectivement à partir de "Gentianella campestris" (L.) Börner et "Gentianella amarella" (L.) Börner ssp. "acuta" (Michx.) J.M. Gillett (Gentianaceae), et "Peucedanum ostruthium" (L.) Koch (Apiaceae). Thèse de doctorat en sciences,l'Université de Genève ,PP.39,40,41,43.

132) **Verhoef T.I., Redekop W.K., Daly A.K., Schie R.M., Boer A., Maitlandvan** d**er Zee AH. (2014).** Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. British journal of clinical pharmacology**.**77(4),pp.626- 41**.**

133) **Veselovsskaya M.V., Garzed M.M., Vinogradova V.I., Khilia P.V.(2006).** Modified Coumarins furocoumarin derivatives of cytisin. *Chemistry of Natural Compound*, 42(3),pp. 277-280.

134) **Vieu C.,(2014).** Le marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.) :études botaniques, chimiques et thérapeutiques.Thèse de Doctorat en Pharmacie,Université deJoseph fourier ,Grenoble, P.9,12, 21.

135) **Voora D., McLeod H. L., Eby C., Gage B. F. (2005).** The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics*, 6(5),pp.503-13.

136) **Vuorela H., Dallenbach-tölke K., Nyiredy S.Z., Hiltunen R., Sticher O. (1989).**HPLC analysis of the main furocoumarins from *peucedanum palustre*. Planta Medica 55,pp. 181-184.

137) **Wagner H., Bladt S. et Zgainski E.M. (1984).** Plant Drug Analysis, springer, Berlin.

138) **Weinmann I. (1997).** History of the development and applications of coumarin and coumarin-related compounds. pp. 1-22. in: O'kennedy & Thornes.

139) **Wickens A.P. (2001).** Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology*, 128,pp. 379-391.

140) **Xiao W.L., Li S.H., Shen Y.H., Niu X.M et Sun H.D. (2007).** Two New Coumarin Glucosides from the Roots of *Angelica apaensis* and Their Anti-Platelet Aggregation Activity. Arch Pharm Res, 30,PP.799-802.

141) **Yenjai C., Sripontan S., Sriprajun P., Kittakoop P., Jintasirikul A.,** T**anticharoen M., Thebtaranonth Y.(2000).**Coumarins and carbazoles with antiplasmodial activity from *clausena harmandiana*. Planta Medica 66,pp. 277-279.

142) **Zacharski L.R. (1994).** warfarin treatment in breast cancer. lancet 343, 1568.

143) **Zhang H.Y., Wang L.F. (2004).** Theoretical elucidation of structure-activity relationship for coumarins to scavenge peroxyl radical. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM **673 (1- 3),**pp. 199-202.

Résumé :

Lobjectif de cette étude est de mener une étude biologique des plantes de coumarine en termes de composition chimique, d'activité biologique et de répartition de ces structures dans les plantes médicinales.

Les coumarines sont considérées comme lun des produits végétaux naturels les plus importants fabriqués par les plantes médicinales selon des réactions métaboliques secondaires. Elles sont présentes et distribuées différemment dans différentes familles de plantes, en particulier dans les plantes supérieures de familles de plantes spécifiques de dicotylédones telles que les familles ***Apiaceae*** de ***Rutaceae*** et de et la présence de cette substance active dans les produits de ces dernières. Les plantes leur ont valu le nom de plantes médicinales, car cette substance active est dune grande importance dans laspect médical, car elle se caractérise par de nombreux effets biologiques qui lui ont conféré diverses propriétés médicinales pour le traitement de plusieurs types de maladies humaines.

Mots-clés : Coumarine, plante médicinale, famille végétale, produits naturels, effet biologique.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو القيام بمسح بيولوجي للنباتات الكومارينية من حيث تركيبها الكيميائي والفعالية البيولوجية وتوزع هذه التراكيب في النباتات الطبية .

تعتبر الكومارينات أحد أهم المنتجات الطبيعية النباتية التي تصنعها النباتات الطبية وفق تفاعلات الأيض الثانوي وهي تتواجد وتتوزع بصورة مختلفة في مختلف العوائل النباتية ، وبصورة خاصة في النباتات الراقية في عوائلنباتية محددة من ثنائيات الفلقة مثل العائلة **الخيمية** و**السدبية** و تواجد هذه المادة الفعالة ضمن منتجات هذه النباتات أكسبها إسم النباتات الطبية ، حيث تعتبر هذه المادة الفعالة ذات أهمية كبيرة في الجانب الطبي إذ تتميز بتأثيرات بيولوجية كثيرة أكسبتها خواص طبية متنوعة لعلاج عدة انواع من الامراض البشرية .

الكلمات المفتاحية : الكومارين ، نبات طبي ، عائلة نباتية ، منتجات طبيعية ، تأثير بيولوجي .

Abstract

The purpose of this study is to conduct a biological survey of coumarin plants in terms of their chemical composition, biological activity, and the distribution of these structures in medicinal plants.

Coumarins are considered one of the most important natural plant products manufactured by medicinal plants according to secondary metabolism reactions. They are present and distributed differently in different plant families, especially in higher plants in specific plant families of dicotyledons such as the ***Apiaceae*** and ***Rutaceae*** families and the presence of this active substance within the products of these Plants earned it the name of medicinal plants, as this active substance is of great importance in the medical aspect, as it is characterized by many biological effects that have given it various medicinal properties for the treatment of several types of human diseases.

Key words: Coumarin, medicinal plant, plant family, natural products, biological effect.