



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par :

HEDEILI Abdelhaq

Sur le thème

Synthèse d'une cible à potentiel anti-inflammatoire et antidiabétique

Soutenu publiquement le 25 juin 2019 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Mostefa Kara Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr Choukchou Braham Noureddine	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr Atmani Abdelkrim	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr Kajima Mulengi Joseph	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrant

*Département de chimie-Faculté des Sciences
Université de Tlemcen*

DÉDICACE

A mes parents,

A mes frères,

A ma famille,

A mes amis,

A toutes les mains qui m'ont été tendues....

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein dans le cadre de deux projets de recherche, un projet à impact socio-économique et un projet ATRSS, tous les deux dirigés par Monsieur le Professeur J. Kajima Mulengi, du Département de chimie de la Faculté des Sciences.

Je tiens tout d'abord à remercier le Dieu, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Mes plus sincères remerciements au monsieur le Professeur J. Kajima Mulengi directeur de mon sujet, pour m'avoir permis à réaliser sous sa direction. Je le remercie pour ses conseils judicieux, sa disponibilité, pour la qualité de son encadrement, sa méthodologie, et sa confiance.

Je remercie également le professeur Mustafa Kara Bachir, pour l'honneur qu'il me fait de présider les jurys de mon mémoire .je remercie Mr Atmani Abdelkrim et Mr Choukchou Braham Noureddine pour avoir accepté de juger ce travail.

Un merci tout particulier à Mr Khaldi Boumedienne et Mr MEBITIL Mourad, Ingénieurs de laboratoire au laboratoire de chimie organique-Faculté des Sciences pour leurs bons conseils et leur disponibilité.

Je remercie mes très chers parents, pour leur soutien constant moral et économique.je remercie mes frères pour leurs encouragements.

Je désire aussi remercier mon ami Benallal Khaled pour ses conseils et son soutien.

Enfin, un grand merci au mon amie et mon collègue Mademoiselle Mebarki Nor-elhouda pour son grande aide, et son soutien inestimable.

Sommaire

Liste des abréviations

INTRODUCTION	1
--------------------	---

Chapitre I: Rappels bibliographique

I- Les maladies chroniques	2
I-1- Diabète	2
I-1-1-Définition	2
II- Diabète de type 2 (DT2).....	2
II-1- Définition	2
II-2- Causes possibles du DT2.....	2
II-3-Résistance à l'insuline.....	2
II-4-Résistance à la leptine	3
II-4-Complications du diabète de type 2	3
III- Inflammation.....	4
III-1-Définition	4
III-2- Radicaux libres et inflammation	4
III-3- Inflammation et diabète type 2	5
IV- Anti-Inflammatoires	5
IV-1- Classes des anti-inflammatoires	5
IV-1-1- Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	5
IV-1-2- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	6
V- Traitement et impact économique du diabète de type 2.....	6
V-1- Traitements classiques	6
V-2- Traitement avec les anti-inflammatoires.....	7

Chapitre II: Travail effectué

I. Introduction.....	8
II. Protection des phénols.....	9
II-1- Protection effectuée :.....	10

III. Condensation de Knoevenagel	11
III-1- Protection du produit [1'] :	13
IV- Déprotection de l'ester :	13
V- Synthèse d'un hybride phénol-alcool :	14
Conclusion et perspectives	16
Partie expérimentale	17
Références bibliographique.....	25

INTRODUCTION

La prévalence croissante du diabète dans les pays développés et en développement lance un défi aux chercheurs pour les pousser à mener des travaux de plus en plus pointus pour trouver des solutions mieux adaptés. L'objectif est de trouver, entre autres, des agents thérapeutiques efficaces aussi bien naturels que synthétiques pour faire face au diabète¹. Le diabète est défini comme une maladie qui se caractérise par une hyperglycémie chronique. Cette dernière survient lorsque le taux de l'insuline plasmatique devient insuffisant, soit par déficit de sécrétion, soit parce que cette hormone ne peut plus contrôler la glycémie².

A long terme, l'hyperglycémie chronique, alliée au stress oxydatif, est associée à des microlésions généralisées, et se traduit par une série de pathologies telles que la rétinopathie, la néphropathie, et la neuropathie, sans oublier des atteintes plus sérieuses au système cardiovasculaire¹. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète devrait devenir la septième cause de décès dans le monde d'ici 2030 et le nombre total de décès dus au diabète devrait augmenter de plus de 50% au cours des 10 prochaines années.

Le stress oxydatif engendre des espèces oxygénées réactives (Reactive oxygen species « ROS ») qui, s'accumulant sur la durée, provoquent des lésions importantes des cellules de Langerhans (cellules bêta), celles qui sécrètent l'insuline¹. Il est important de signaler l'importance naturelle des radicaux libres qui comprennent entre autres les radicaux carboxyles hydroxyle, l'oxygène singulet, et l'anion superoxyde. Ces espèces sont produites par l'organisme en réponse à une agression par des germes pathogènes, y compris des virus. Elles sont également présentes dans l'organisme comme sous-produits des réactions enzymatiques normales, mais aussi en réponse au phénomène inflammatoire, le stress et des facteurs extérieurs comme la pollution, la consommation de l'alcool et les drogues¹.

Compte tenu de tout ce qui précède, on peut dire que le diabète est une pathologie multifactorielle et non pas provoquée par une unique cause connue. C'est ainsi que l'OMS identifie quatre types de diabète.

- Diabète de type 1
- Diabète du type 2
- Diabète gestationnel ou diabète de la grossesse
- Autres types de diabète.

Il est important de signaler que de tous les diabètes connus, le diabète de type 2 est le plus répandu, dans la mesure où à lui seul, il représente les 90% des cas diagnostiqués².

I- Maladies chroniques

Une maladie chronique est une maladie dont la durée minimale est 3 mois³. Elle peut toucher indistinctement tous les âges et tous les sexes. Les patients souffrant de ce genre de pathologie nécessitent des soins médicaux continus, souvent accompagnés d'une limitation et/ou interruption de leurs activités quotidiennes normales.³ Parmi ces maladies plus ou moins handicapantes, on compte le diabète, les maladies cardiovasculaires y compris l'hypertension, la maladie de Parkinson, et le cancer, pour n'en citer que quelques-unes

I-1- Diabète

I-1-1-Définition

Le diabète est une maladie chronique qui se manifeste lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou quand l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline disponible. Il en résulte une accumulation de glucose dans le sang.⁴ Dans d'autres cas, l'insuline est présente en quantité suffisante, mais le corps devient insensible à son action, ce qui pose une double question :

1. Comment restaurer les capacités du corps à utiliser l'insuline disponible ?
2. Comment aussi maîtriser cette accumulation du glucose circulant ?

II- Diabète de type 2 (DT2)

II-1- Définition

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète qui se rencontre chez des sujets d'une quarantaine d'années et malheureusement, ces dernières années, des personnes de plus en plus jeunes en sont également victimes⁵.

Cette maladie métabolique se déclenche lorsque le taux élevé du sucre dans le sang ou la sédentarité font que le corps devient incapable de gérer le glucose circulant. Dans ce cas, on parle du diabète causé par une **résistance à l'insuline et/ou à la leptine**.

II-2- Causes possibles du DT2

Il existe de nombreux facteurs déclencheurs de la maladie DT2 notamment, le stress oxydatif⁶, l'obésité⁵, la sédentarité⁵, déficit de l'hygiène alimentaire⁶, les antécédents familiaux ainsi que la génétique⁵, l'hypertension artérielle⁵, un taux élevé de cholestérol⁵, l'âge et le sexe⁵. De tous ces facteurs, les plus importants est la résistance à l'insuline et/ou à la leptine.

II-3-Résistance à l'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules du pancréas appelées, cellules β . Le rôle de l'insuline est de faire entrer le sucre provenant de la circulation sanguine dans les cellules pour être utilisé comme source immédiate d'énergie.⁷

La résistance à l'insuline n'apparaît que lorsque les cellules des muscles, des graisses, et du foie n'y réagissent pas bien. Deux situations expliquent ce phénomène : la première est la réponse des cellules sécrétrices d'insuline après stimulation par le goût sucré. En effet, une consommation régulière de denrées sucrées stimule la sécrétion de l'insuline. A force de

maintenir les cellules sécrétrices sur la brèche, elles s'épuisent sans pour autant perdre leur capacité de sécrétion. La deuxième situation et conséquence logique de la première est que les cellules utilisatrices d'insuline, principalement les cellules musculaires, sont inondées et noyées dans l'insuline. Par conséquent, un excès constant d'insuline circulant finit par « abrutir » les cellules utilisatrices qui ne la reconnaissent, ni n'y répondent plus. C'est donc là l'explication de la résistance à l'insuline, une des causes fondamentales du DT2.

II-4-Résistance à la leptine

La leptine ou l'hormone de satiété est produite par les cellules adipeuses du corps. Son rôle est de donner un signal de satiété au cerveau qui, à son tour, signale à l'organisme d'arrêter de manger. Lorsque le signal de la leptine n'est pas correctement transmis au cerveau ou quand il le traduit mal, il se crée alors ce qu'on appelle **une résistance à la leptine**⁸. Cette situation caractérise les personnes boulimiques, celles qui ont toujours faim et qui ne se fatiguent pas de manger.

On comprend ainsi aisément les rôles complémentaires de l'insuline et de la leptine : l'une gère l'énergie, tandis que l'autre gère la satiété et la graisse. La détermination des paramètres associés à ces deux hormones devraient ensemble, contribuer à mieux gérer et maîtriser le diabète de type 2. Voilà pourquoi il serait important de connaître notamment

- La glycémie à jeun, comme cela se fait d'habitude : l'idéal serait de se situer en dessous de 0,86g/l, seuil de repos des cellules sécrétrices.
- Le taux d'insuline et de leptine à jeun.
- Le tour de taille pour évaluer le taux de graisse accumulée dans la ceinture abdominale, etc.... des normes moyennes existent pour l'homme et la femme adulte (en moyenne < 80 cm chez la femme et < 94 cm chez l'homme).
- Cependant, il ne faut pas confondre graisse et cholestérol.

II-4-Complications du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est associé à deux types de complications :

- **Complications à court terme**

L'hypoglycémie (une baisse anormale du glucose dans le sang), ainsi qu'une autre complication très rare, se manifeste principalement chez les personnes âgées. Elle se traduit par une élévation sévère du taux de la glycémie, connue sous le nom de Syndrome de l'hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic(HSHN).⁹

- **Complications à long terme**

Ces complications sont provoquées principalement par des lésions du système vasculaire à cause d'une augmentation de la pression artérielle et vasculaire dans la plupart des organes. Ainsi, on observe des complications microvasculaires (maladies des yeux, des reins, des nerfs, ...) ⁹, ainsi que des complications macro vasculaires (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou blocage des vaisseaux dans les jambes).⁹

III- Inflammation

III-1-définition

L'inflammation est la réponse stimulée par des agents pathogènes et des signaux endogènes tels que des cellules endommagées qui entraînent une réparation tissulaire ou parfois une pathologie¹⁰. Au cours de cette réponse, le corps libère et transporte des anticorps et des protéines vers la zone endommagée en utilisant la voie sanguine. L'accumulation du sang produit de la chaleur, un gonflement et des rougeurs, autant des signes caractéristiques de l'inflammation.¹¹ Le processus inflammatoire dure généralement quelques heures ou quelques jours en cas d'**inflammation aiguë**.

Contrairement à l'inflammation aiguë, l'**inflammation chronique** se produit lorsque cette réponse persiste, laissant le corps dans un état d'alerte permanent. Cet état provoque les maladies cardiaques et l'accident vasculaire cérébral. Une théorie suggère que, lorsque les cellules inflammatoires restent trop longtemps dans les vaisseaux sanguins, elles favorisent l'accumulation de plaques. Le corps perçoit cette plaque comme une substance étrangère dont il faut se débarrasser, si bien qu'il tente de s'en protéger afin de maintenir la fluidité du sang, comme le dit American Heart Association (AHA). Si la plaque devient instable et se rompt, elle forme un caillot qui bloque le flux sanguin vers le cœur ou le cerveau, provoquant une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

III-2- Radicaux libres et inflammation

Les radicaux libres sont des espèces chimiques instables possédant un ou plusieurs électrons non appariés. Ils proviennent de notre organisme lors de la respiration.¹² L'oxygène est un élément essentiel pour notre métabolisme : lors de l'oxydation du glucose, une partie de l'oxygène s'échappe. C'est cette partie qui subit d'une réduction tétravalente en eau *et* génère des radicaux libres ou des espèces réactives de l'oxygène (ERO).⁶

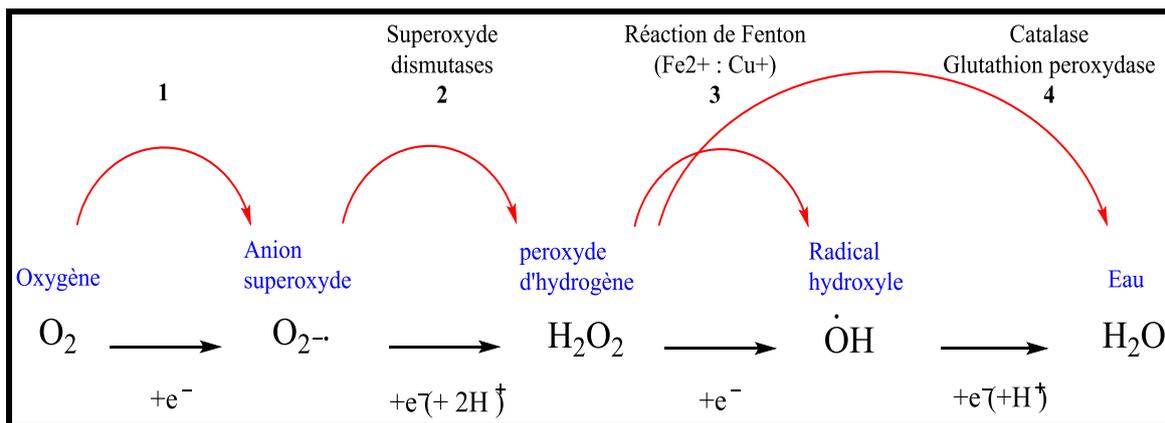


Schéma 1 : Origine des espèces réactives de l'oxygène⁶

Les ERO sont importants pour la signalisation et la régulation cellulaire. On les trouve dans les cellules à des doses équilibrées entre leur production/élimination par des antioxydants. La perturbation de cet équilibre, soit par une production accrue des ERO à cause de l'excès du glucose stocké sous forme de graisses, soit par déficit en agents antioxydants, engendre le

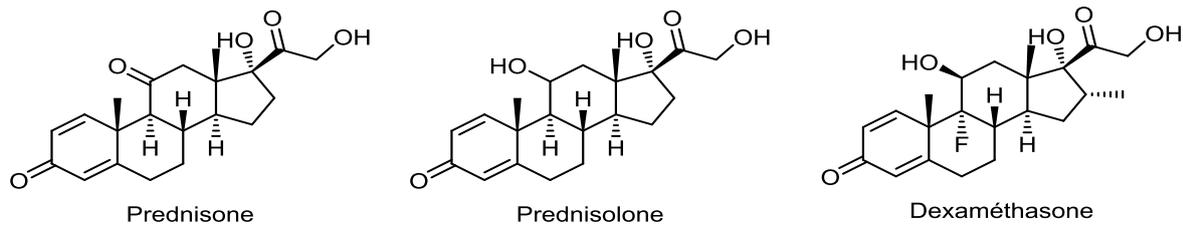


Figure 2 : Structures chimiques des AIS

- **Effets secondaires des AIS**

La gravité et la fréquence des effets secondaires des AIS dépend de la dose journalière et de la durée du traitement, tout comme la physiopathologie du malade.¹⁶ Les effets secondaires les plus importants et visibles sont la réaction cutanée qui peut fragiliser la peau, une prise de poids, un trouble de la vision (aggravé par le diabète), des troubles digestifs, une hypokaliémie, une fragilisation du squelette, ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle....¹⁶

IV-1-2- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des médicaments les plus prescrits, car ils sont des inhibiteurs de la formation des prostaglandines¹⁶ (métabolites de l'acide arachidonique qui développent plusieurs manifestations inflammatoires, la vasodilatation et la douleur). Ces anti-inflammatoires possèdent des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.¹⁷

On peut regrouper ces AINS selon leurs familles chimiques : salicylés, acide arylcarboxylique, Fénamates, Coxibs, Oxicams, indoliques, pyrazoles et autres AINS.¹⁸ L'anti-inflammatoire non stéroïdien le plus courant et le plus connu est l'aspirine¹⁷

- **Effets secondaires des AINS**

Comme tous les médicaments, les AINS possèdent plusieurs effets secondaires qui varient selon chaque individu. L'effet le plus fréquent dans cette classe est en relation avec les troubles digestifs (nausées, vomissements, hémorragie digestive....), ainsi que des effets indésirables sur la fonction rénale, des allergies, des troubles neuropsychiques et des troubles cardio-vasculaires.¹⁹

V- Traitement et impact économique du diabète de type 2

V-1- Traitement classique

Le diabète de type 2 est actuellement traité en visant deux types d'action : soit augmenter la sécrétion de l'insuline, soit diminuer la glycémie. Malgré tous ces traitements avec les antidiabétiques, on ne réussit pas à guérir cette maladie mais seulement à la contrôler. Pour cela, le patient est obligé de prendre ces médicaments à vie, ce qui se traduit par un impact lourd sur les finances du patient, sa famille et la collectivité nationale. On peut illustrer cela par un petit calcul pour connaître le coût d'un antidiabétique, par exemple la *Metformine*, prescrite et prise pendant 40 ans.

- **Calcul**

1,195 € —————> 1 jour

X € —————> 365 jours (1an)

X= 436,175 €

Durant 40 ans —————> **17 447 €**

En dinar algérien **2 460 027 DA** avec (1€ = 141 DA).

V-2- Traitement avec les anti-inflammatoires

Actuellement, on observe que l'obésité, les cytokines pro-inflammatoires et le stress sont associés à un état inflammatoire chronique participant à un état de résistance à l'insuline, se traduisant par l'apparition du diabète de type 2.¹⁹

Au vu de tout ce qui précède, nous avons pensé à une nouvelle approche thérapeutique qui consisterait à tenter de mettre au point des produits anti-inflammatoires¹⁹ susceptibles d'avoir une chance de guérir la maladie, dans la mesure où ils visent la cause principale du déclenchement du diabète de type 2 et avec des coûts raisonnables.

Nul besoin de mentionner qu'il s'agit d'un travail de synthèse organique, en nous inspirant de travaux de la littérature et des exemples de la nature dont l'activité anti-inflammatoire est avérée. Ce travail ne va pas jusqu'à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, qui demeure cependant une perspective à réaliser lorsque les conditions expérimentales le permettront.

CHAPITRE II :

Travail Effectué

I. Introduction

Comme le stress oxydatif peut déclencher une inflammation chronique et que cette dernière est présente dans le diabète, nous avons pensé à effectuer la synthèse de quelques hybrides à potentiel antioxydant, susceptibles de contrôler le phénomène inflammatoire. Un des principaux objectifs consiste non seulement à réduire les effets secondaires des traitements classiques, mais aussi à contribuer à réduire les dépenses de santé en rapport avec le diabète du type 2.

Pour cela, nous avons conçu une structure à cheval entre l'activité antioxydante et la prévention de l'obésité. En effet, le diabète de type 2 s'accompagne souvent de l'obésité par accumulation d'énergie. Concevoir une cible qui oblige l'organisme à consommer les graisses semble être une approche novatrice. C'est ainsi qu'après avoir exploré la littérature existant tout en nous inspirant de notre propre expérience, nous proposons la structure suivante :

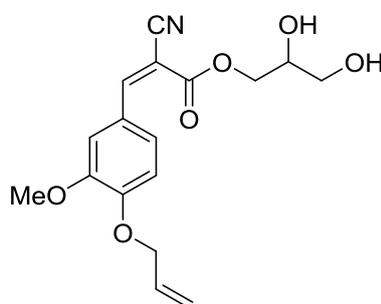


Figure 3 : Structure de la cible

Nous sommes arrivés à cette proposition en nous inspirant des anti-inflammatoires naturels, comme l'acide chlorogénique de structure suivante²⁰.

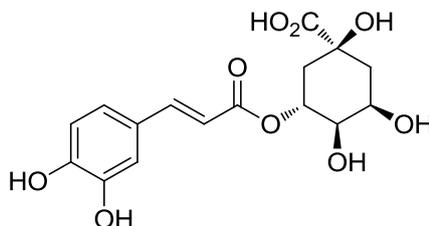


Figure 4 : Acide chlorogénique

Le schéma de rétrosynthèse de notre cible tient compte de points suivants :

- Les réactifs de départ doivent être les moins toxiques possible.
- A la place d'un sucre, nous utiliserons un triol, le glycérol, parce qu'il s'agit d'un motif naturel répandu dans la matière grasse sous forme de triglycérides.
- Les structures à élaborer doivent posséder un potentiel anti-inflammatoire, provenant de leur potentiel antioxydant.

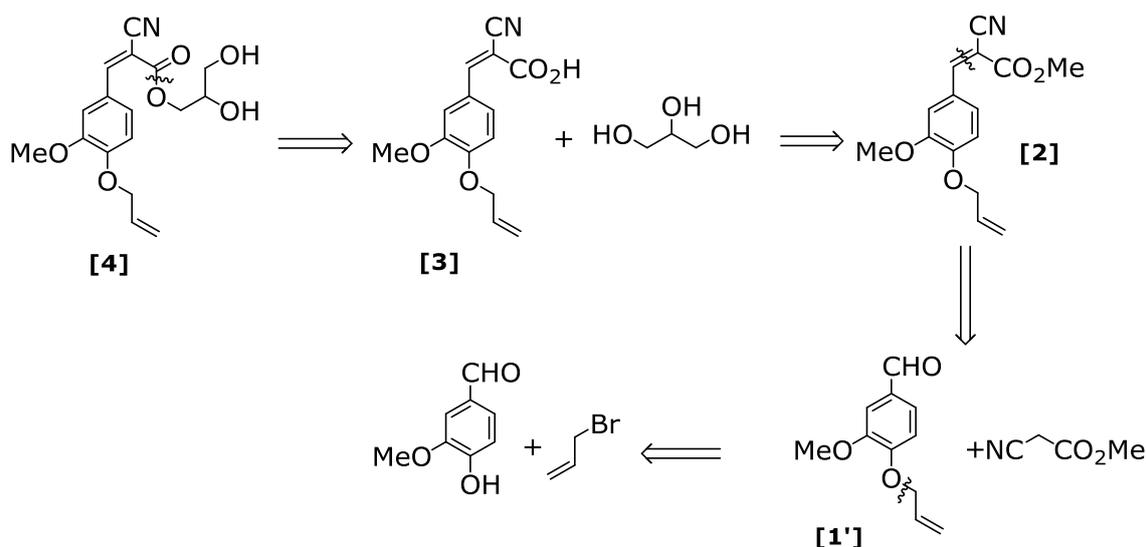


Schéma 1 : Rétrosynthèse du 2,3-dihydroxypropyl-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate

Ce schéma nous mène à utiliser la vanilline comme matière première pour aboutir à la cible en suivant quatre étapes relativement simples.

- ✓ *O*-protection d'un phénol
- ✓ Condensation de Knoevenagel
- ✓ Déprotection de l'ester
- ✓ Synthèse d'un hybride.

II. Protection des phénols

La protection sélective des fonctions hydroxyle du phénol se fait par plusieurs méthodes en utilisant différents groupes protecteurs. L'intérêt de ces réactions est de faciliter la réactivité ainsi que la modification des autres fonctions existantes.

Quelques exemples de réaction de *O*-protection des hydroxyles phénoliques

- ✓ **Protection avec le vinyle :** cette réaction est une conversion douce et efficace des phénols en éthers arylvinyliques. Elle s'effectue souvent en une seule étape en présence de cuivre (II), avec l'utilisation du tétravinylétain comme agent de vinylation²¹.

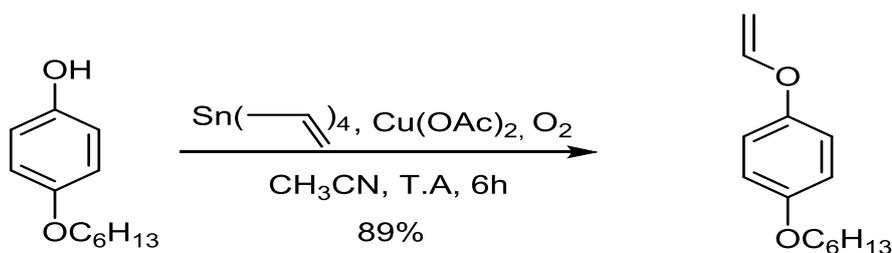


Schéma 2 : Vinylation de phénols¹

- ✓ **Méthoxylation** : la *O*-alkylation de phénols catalysés par le bromure de tétrabutylammonium est un processus par transfert de phase qui se déroule en présence de méthanesulfonate de méthyle, en milieu basique. Le diéthoxyméthane est utilisé comme solvant car il est facilement éliminé par distillation sous vide. Ce solvant peut être considéré comme une alternative à la place du dichlorométhane et du toluène²².

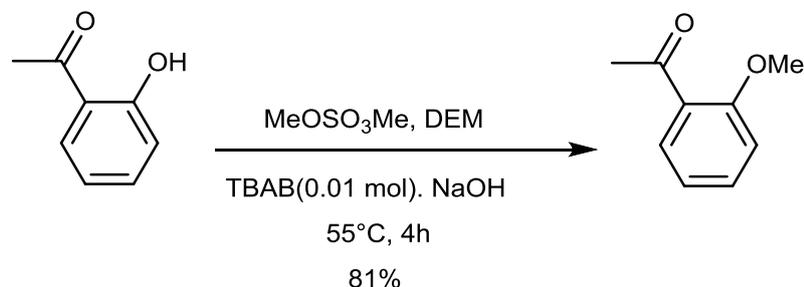


Schéma 3 : *O*-méthoxylation de phénols²

Ethoxylation : Cette réaction est réalisée par simple reflux du phénol avec un excès de bromure d'éthyle, en présence de carbonate de potassium anhydre comme base et le diméthylformamide comme solvant. Ce genre de réaction conduit généralement à de bons résultats avec une variété de phénols²³.

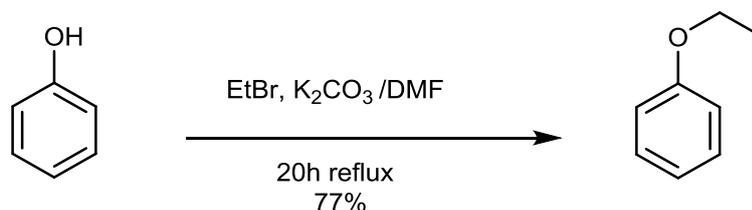


Schéma 4 : *O*-éthoxylation de phénols³

II-1- Protection effectuée :

Nous avons tenté de faire une protection de la vanilline par transfert de phase comme décrit dans la littérature. Un catalyseur de transfert de phase est un catalyseur qui facilite la migration d'un réactif dans un système hétérogène d'une phase à une autre où la réaction a lieu. Les réactifs ioniques sont souvent solubles dans la phase aqueuse, mais insolubles dans la phase organique. La réaction n'a lieu qu'en présence du catalyseur de transfert de phase.²⁴

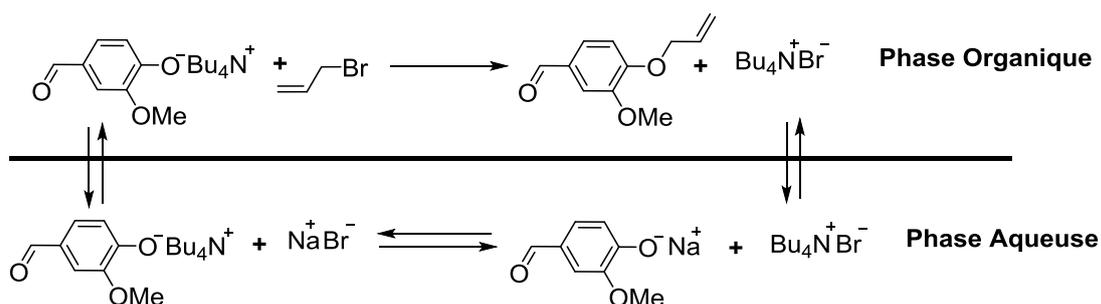
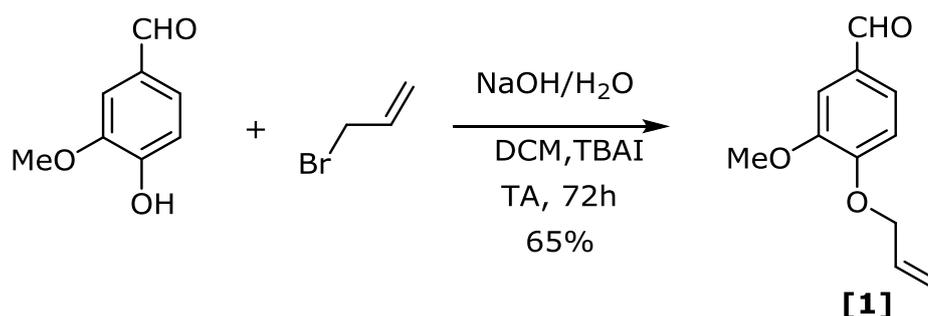
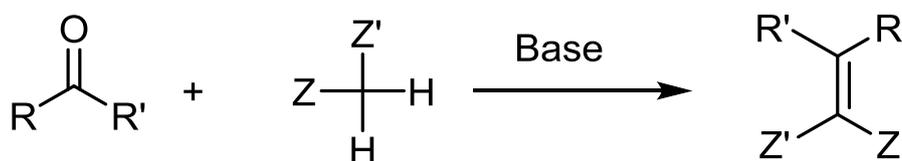


Schéma 5 : Réaction de catalyse par transfert de phase

Dans notre cas, la vanilline a été opposée à température ambiante, au bromure d'allyle dans un mélange d'hydroxyde de sodium et de dichlorométhane en présence d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) comme catalyseur pendant 72h. Deux phases se forment : une phase organique de couleur miel et une phase aqueuse de couleur moutarde. La réaction donne un rendement de 65% après extraction, lavage et évaporation du solvant. L'examen du spectre IR montre que le phénol a été complètement protégé, suite à l'absence de la bande d'absorption du OH.

**Schéma 6 : Alkylation de la vanilline****III. Condensation de Knoevenagel**

La condensation de Knoevenagel est une réaction dans laquelle un composé à méthylène actif réagit avec des aldéhydes ou des cétones en présence d'une base faible, pour former une insaturation alcénique.²⁵

**Schéma 7 : Schéma général d'une condensation de Knoevenagel.****Condensation effectuée :**

Pour notre part, nous avons utilisé la condensation de Knoevenagel pour engager la vanilline commerciale avec le cyanoacétate de méthyle en présence de carbonate d'ammonium pendant 2h à 100 °C. L'objectif est d'arriver à un motif cyanoacrylique qui, dans le passé, a montré une activité intéressante anti-tumorale avec comme base de son activité, une action anti-inflammatoire²⁶. De plus, le composé en question avait montré une bonne activité contre des cellules tumorales du sein de référence, alors qu'il était inoffensif contre les cellules saines.

Notre réaction nous a conduits à un solide de couleur jaune avec un rendement de 60%, dont le point de fusion est de 160 °C. Le spectre infrarouge montre les bandes ($C\equiv N$, $C=O$) caractéristiques du produit obtenu.

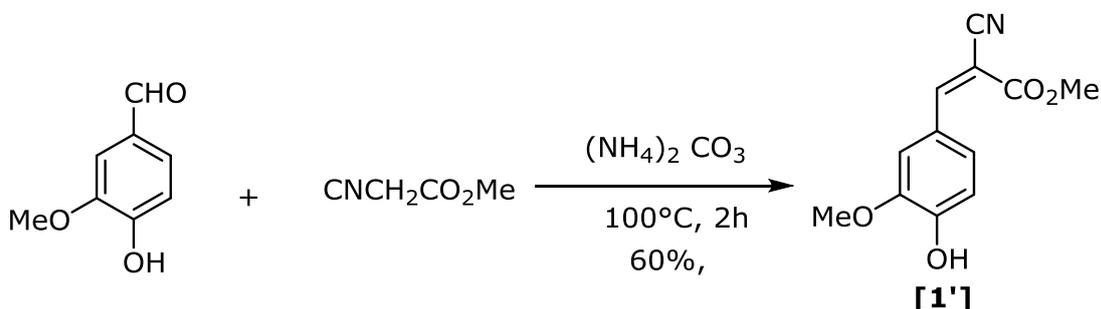


Schéma 8 : Condensation de Knoevenagel

Mécanisme réactionnel :

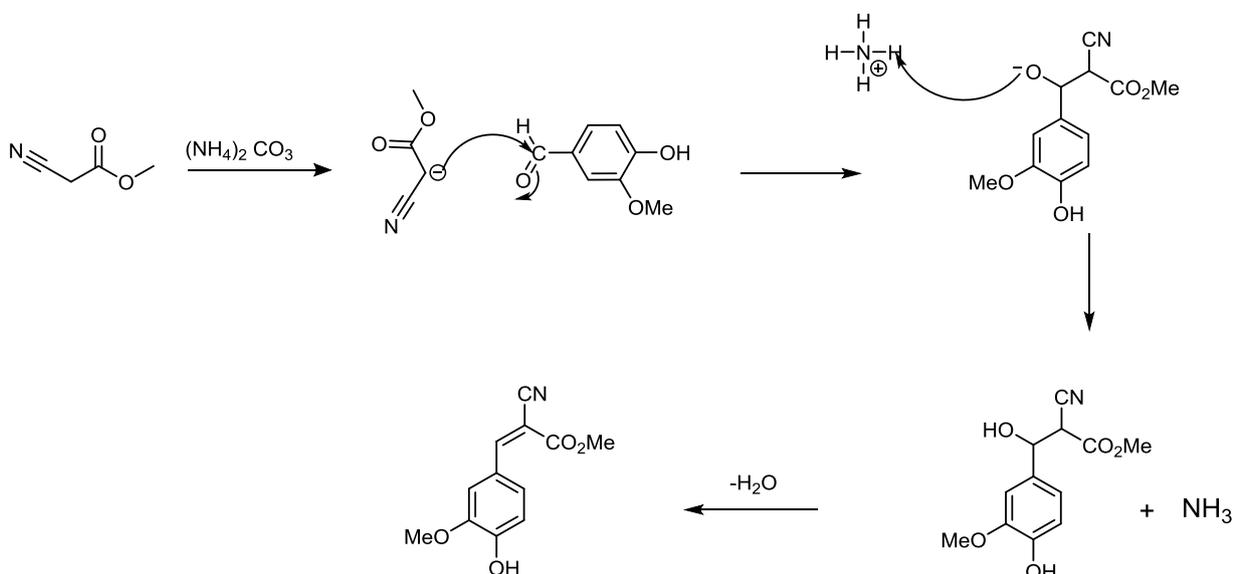


Schéma 9 : Mécanisme de la synthèse de Knoevenagel.

Dans un premier temps, le carbonate d'ammonium déprotone le méthylène actif du cyanoacétate de méthyle pour former l'énolate. Ce dernier, qui est le véritable nucléophile, attaque le carbonyle de la vanilline. Le produit formé subit une élimination d'eau pour donner le méthyl-2-cyano-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylate. La déshydratation spontanée est bien connue en synthèse organique lorsqu'il se forme une insaturation conjuguée ou une extension d'une insaturation préexistante.

III-1- Protection du produit [1']:

Contrairement au schéma de rétrosynthèse proposé, procéder d'abord à la *O*-allylation de la vanilline n'a pas conduit à des résultats encourageants. Pour améliorer les rendements, nous avons effectué d'abord la réaction de Knoevenagel, suivie de la protection de la fonction

hydroxyle du phénol. Pour cela, nous avons utilisé le même procédé que lors de la protection de la vanilline. Nos résultats ont montré que ce changement de protocole a donné un meilleur rendement par rapport à la protection directe de la vanilline. Nous avons confirmé l'effectivité de réaction par l'analyse du spectre infrarouge qui montre une absence totale de la bande caractéristique de l'hydroxyle phénolique.

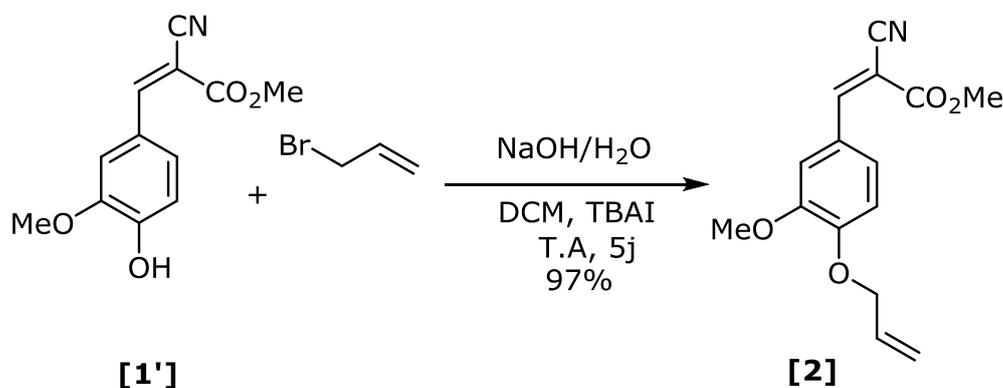


Schéma 10 : Alkylation du produit [1']

✓ Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme de cette réaction est le même que celui décrit pour la protection de la vanilline (schéma 7).

IV- Déprotection de l'ester :

L'hydrolyse des esters est faite soit en solution acide (réaction réversible) ou basique (réaction irréversible). Dans notre cas, nous avons effectué une hydrolyse en milieu basique de la fonction ester du produit [2]. Ce dernier est dissous dans un mélange THF/eau, en présence d'hydroxyde de lithium monohydrate sous agitation pendant 6h à température ambiante. La réaction a été vérifiée par spectrométrie infrarouge qui a montré la bande large du groupe carboxylique.

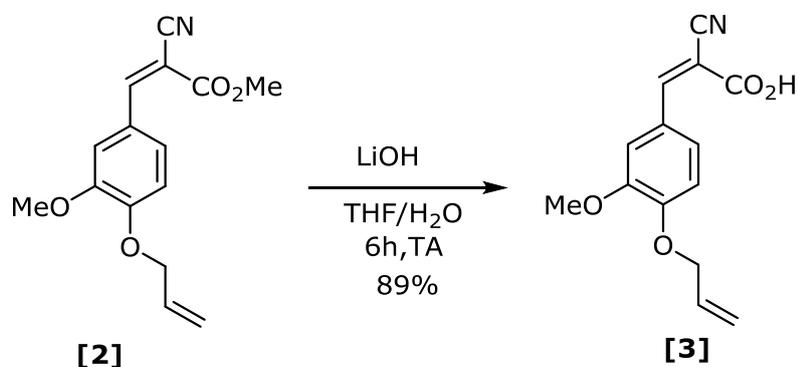


Schéma 12 : hydrolyse de l'ester

V- Synthèse d'un hybride phénol-alcool :

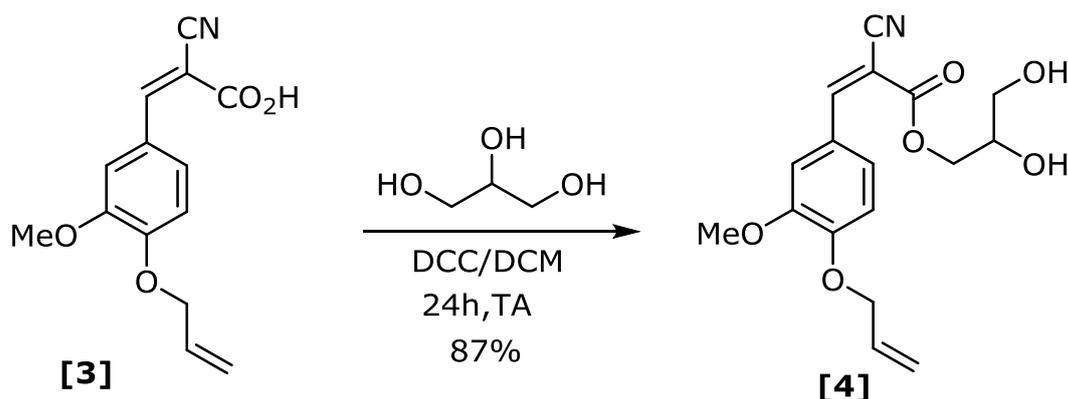


Schéma 13 : Réaction de couplage

Ce couplage recourt à l'une des méthodes de l'estérification d'un acide carboxylique qui consiste à utiliser le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme agent de déshydratation. Cette réaction se déroule en général à température ambiante.²⁷ Nous avons tenté de faire un couplage entre produit [3] et glycérol dans le dichlorométhane (DCM) sous agitation en faisant évoluer la réaction de départ de 0°C jusqu'à température ambiante pendant 24h. Ensuite, on ajoute une solution de DCC dans le dichlorométhane. A la fin, on filtre la dicyclohexylurée (DCU) et l'élimination du solvant fournit un rendement de 87% d'un solide jaune. La réaction se déroule bien et le spectre infrarouge du produit de réaction montre l'absence de l'hydroxyle carboxylique et en même temps.

✓ Mécanisme réactionnel :

Cette réaction se déroule en deux étapes, la première c'est la formation de l'intermédiaire *O*-acylisourée à partir de DCC et de l'acide-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylique. Par la suite, l'alcool peut réagir avec l'acide activé pour former l'ester et la dicyclohexylurée (DCU), avec une élimination de ce dernier.

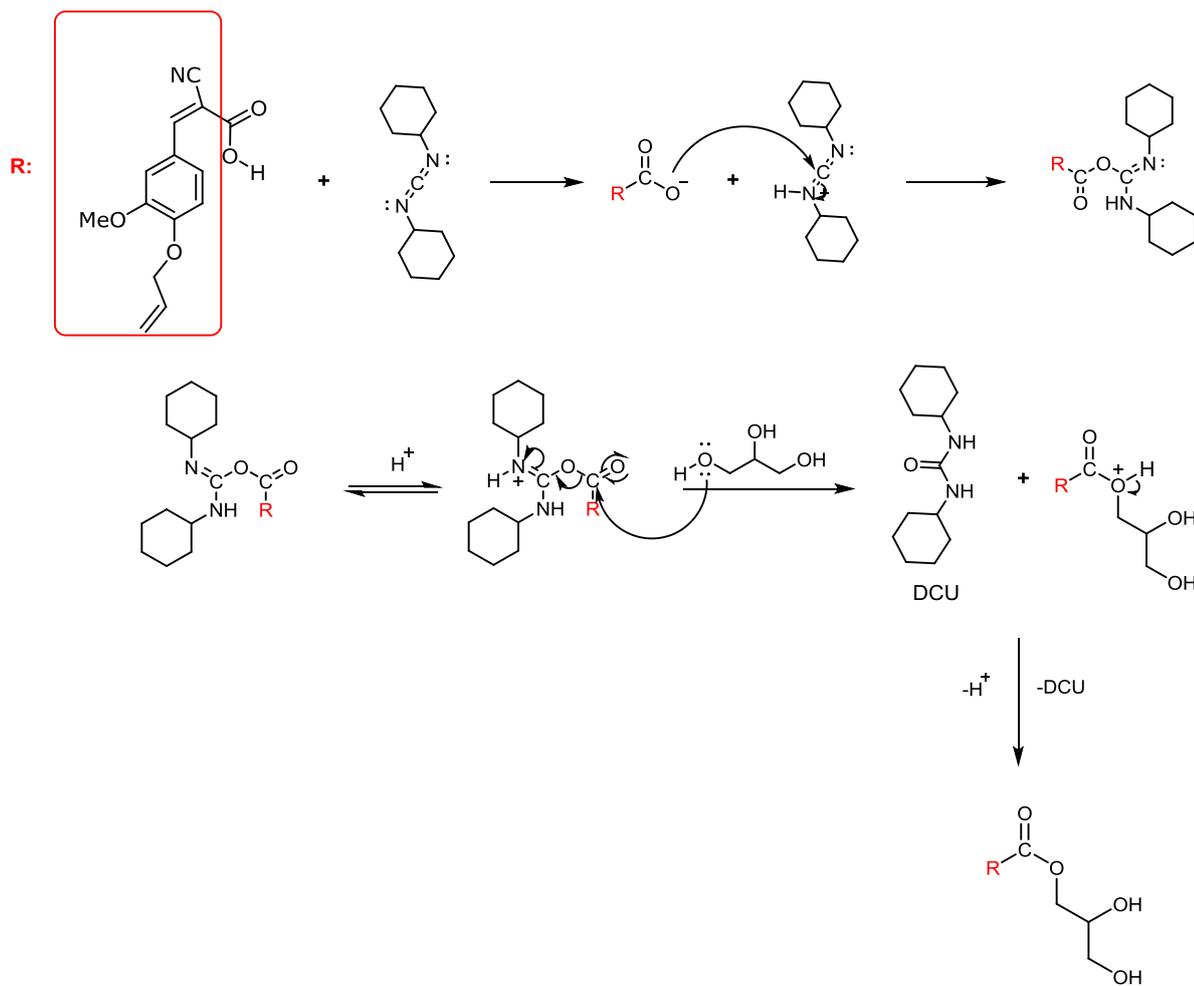


Schéma 14 : Mécanisme du couplage

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'acide chlorogénique a montré un effet thérapeutique anti-inflammatoire important. C'est pourquoi nous nous sommes inspirés de sa structure pour proposer une cible avec des constituants du même genre, à savoir le 2,3-dihydroxypropyl-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate.

La première partie de notre travail présente une étude bibliographique sur le diabète de type 2 et sa relation avec le stress oxydatif. Nous présentons également un bref aperçu sur les anti-inflammatoires.

La deuxième partie décrit les différentes étapes de la synthèse du 2,3-dihydroxypropyl-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate, que nous avons pu obtenir avec un rendement de 87%. L'identification des différents intermédiaires a été exclusivement faite par spectrométrie infrarouge, unique technique disponible pour nous.

En conclusion, nous pouvons dire que l'ensemble de notre schéma de rétrosynthèse nous a permis de mettre au point une synthèse relativement aisée de la cible, tout en nous permettant d'apprendre les difficultés de la synthèse organique et comment les contourner. La cible ainsi obtenue doit encore être analysée par RMN, avant de penser à le soumettre à des tests d'activité anti-inflammatoire, antioxydante et restriction de consommation d'énergie.

Partie Expérimentale

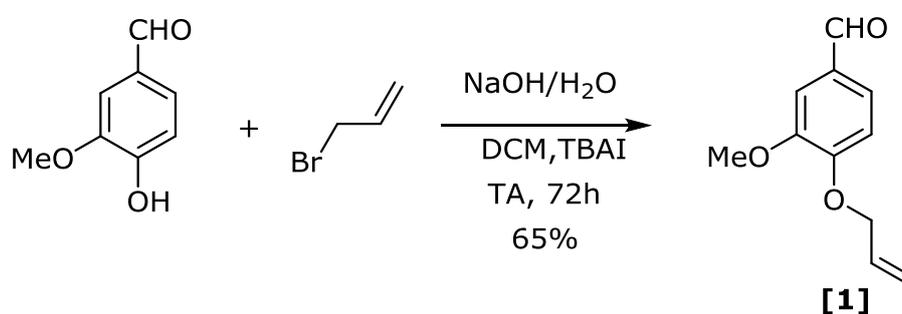
Appareils utilisés :**❖ Infra-rouge :**

Les spectres dans l'infrarouge ont été pris grâce à un appareil Agilent technologies Carry 600 séries FTIR spectrometer au Laboratoire de recherche des macromolécules que nous tenons à remercier pour leur précieuse aide.

Toutefois, les accessoires de l'appareil sont nettoyés avec du THF, ce qui fait que, sur certains spectres, on retrouve une bande résiduelle de ce solvant dans la région de $2340\text{-}2359\text{ cm}^{-1}$ dont on ne tiendra évidemment pas compte.

❖ Températures de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler Wagner & Munz au laboratoire de chimie organique, Département de chimie. Faculté de Sciences.

I. Alkylation de la vanilline**Méthode A :****Mode opératoire**

L'hydroxyde de sodium (2g ; 49,2mmol) est dissous dans 80mL d'eau dans un bicol de 250mL sous agitation. Puis, on ajoute la vanilline commerciale (5g ; 32,8 mmol), suivie de 80 mL de dichlorométhane (DCM), 7,2 mL de bromure d'allyle, et l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) (1,2g ; 3,28 mmol), et on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 72h.

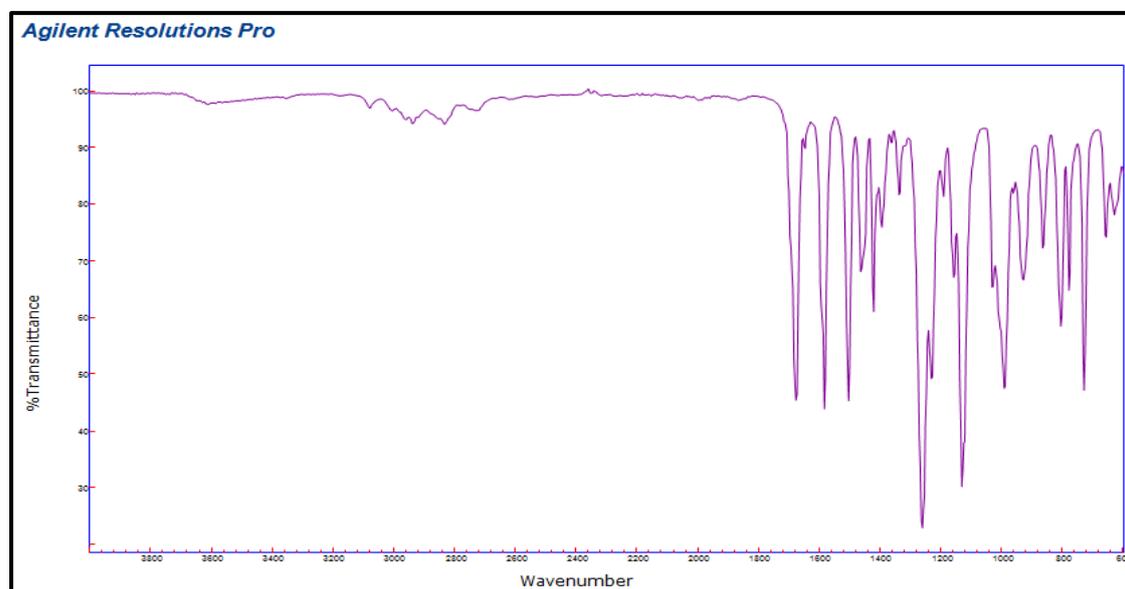
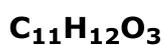
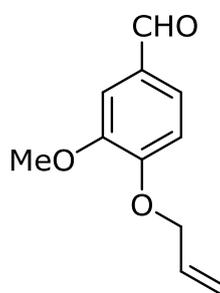
On extrait la phase aqueuse 2 fois avec le DCM (2x20 mL) ; les extraits organiques réunis sont évaporés pour éliminer le solvant et le résidu est mélangé avec 25mL d'eau et extrait avec l'hexane (2x20 mL). On lave la phase organique avec une solution d'hydroxyde de sodium 2M, et une solution saturée de chlorure de sodium. Enfin, on sèche sur sulfate de calcium et le mélange est par la suite filtré, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif : on obtient un liquide de couleur marron.

Caractéristiques physico-chimiques

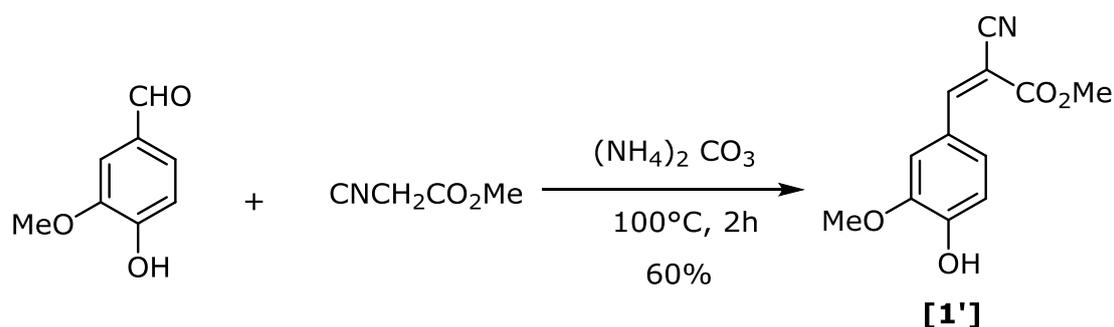
Produit [1]	Aspect	Masse molaire (g/mol)	Rendement (%)
4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde	Liquide Marron	192,15	65%

Données de l'infrarouge

IR (cm^{-1}): 2730 (C-H de l'aldéhyde) ; 1680 (C=O) ; 1650 (C=C allyle) ; 1400-1580 (C=C aromatique) ; 1120 (C-O éther)



II. Condensation de Knoevenagel



Mode opératoire

Dans un bécher de 250ml, on introduit la vanilline (10g ; 65,72mmol) et 12,6g de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, puis on ajoute le cyanoacétate de méthyle (5,8mL ; 1,123g/cm³). On laisse la réaction sous agitation pendant 2h à 100°C. A la fin de la réaction, une couleur marron se développe.

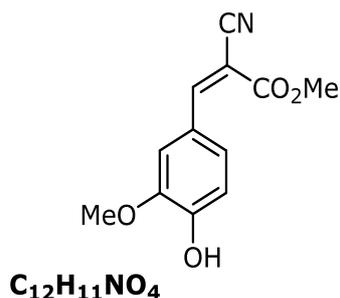
On ajoute de l'eau, ainsi qu'une solution de HCl 5%. Ensuite, on procède à l'extraction avec le DCM (3x20 mL), puis on lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, et on évapore le solvant. On obtient un solide de couleur jaune qu'on recristallise avec un mélange eau-éthanol [4 :1].

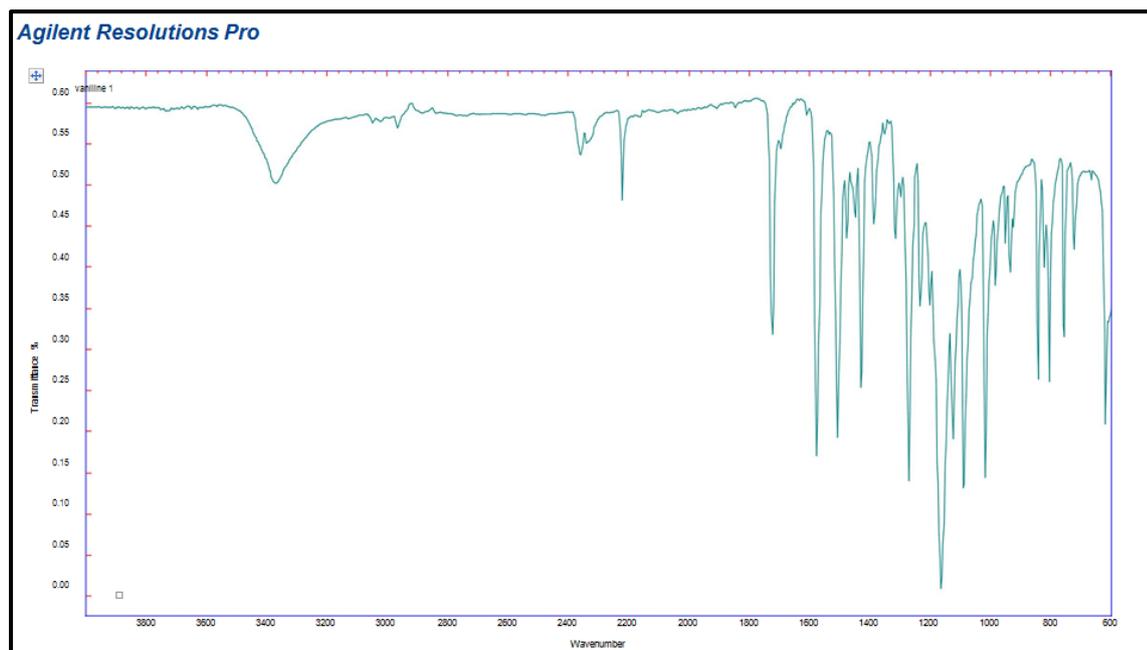
Caractéristiques physico-chimiques

Produit [1']	Aspect	Masse molaire (g/mol)	T _f (°C)	Rendement (%)
Méthyl-2-cyano-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphenyl)acrylate	Solide jaune	233,07	160	60%

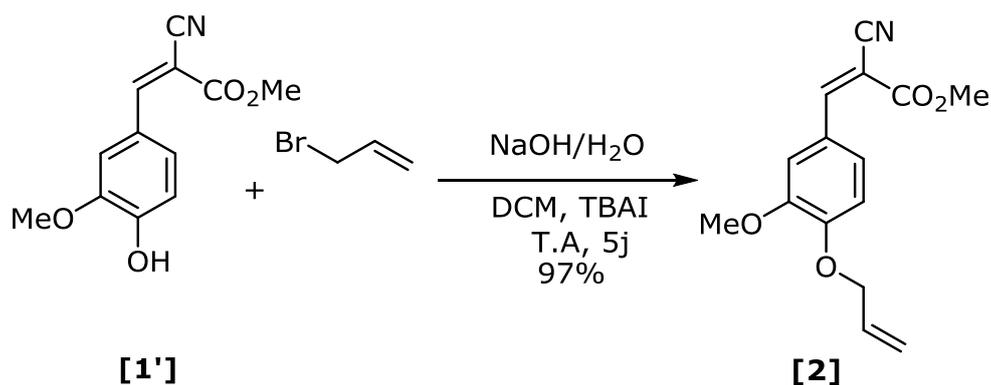
Données infra rouge

IR (cm⁻¹): 3300(O-H); 2210(C≡N); 1680(C=O); 1410-1500(C=C Ar).





II-1- Protection du produit [1']:



Mode opératoire

L'hydroxyde de sodium (0,52g ; 12,9 mmol) est dissous dans 43 mL d'eau dans un bicol de 250 mL sous agitation. Puis on ajoute [1'] (2g ; 8,6 mmol) suivi de 43 mL de DCM, 1,78 mL de bromure d'allyle, et l'iodure de tétrabutylammonium (0,32g ; 0,86 mmol), et on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 5 jours.

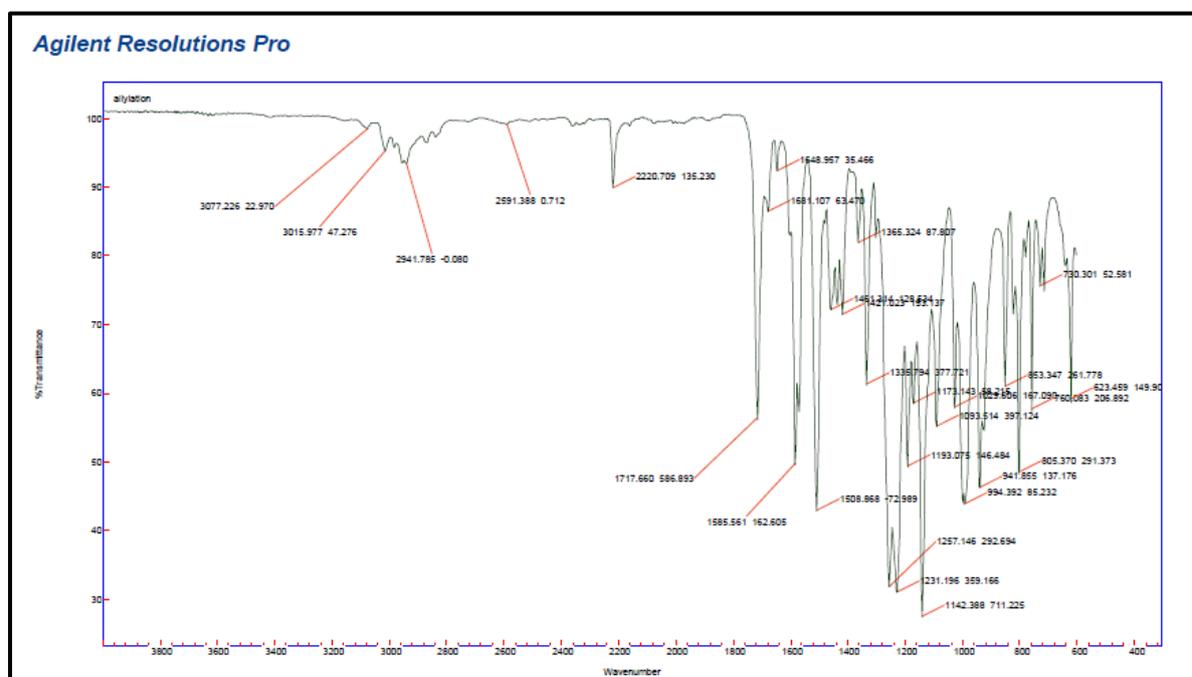
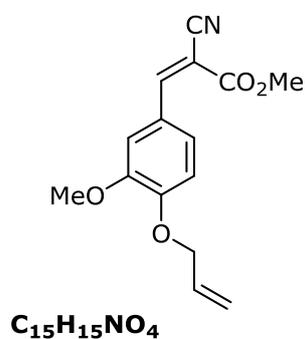
On extrait la phase aqueuse 2 fois avec le DCM (2x20 mL), puis on lave la phase organique avec une solution 10% de thiosulfate de sodium. Après séchage, filtration et évaporation du solvant, on obtient un solide de couleur jaune.

Caractéristiques physico-chimiques

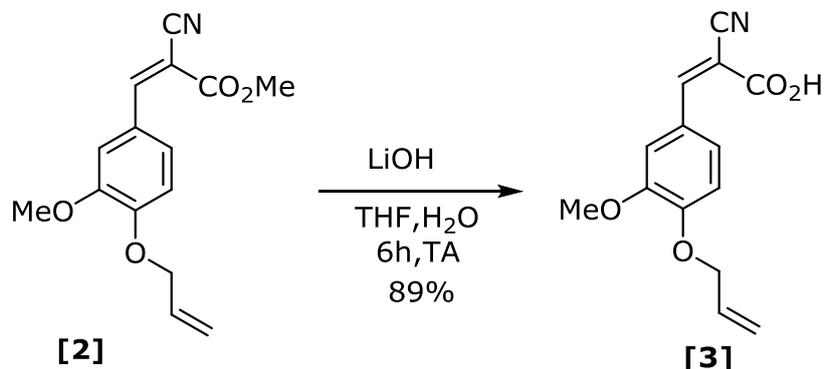
Produit [2]	Aspect	Masse molaire (g/mol)	T _f (°C)	Rendement (%)
Méthyl-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate	Solide jaune	273,10	101	97%

Données infra rouge

IR (cm⁻¹): 2220(C≡N); 1717(C=O); 1421-1461(C=C Ar); 1142(C-O-C éther).



I- Déprotection de l'ester :

Mode opératoire

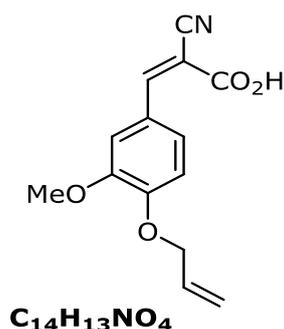
Dans un bicol de 250 mL on dissout le produit [2] dans 60 mL de THF/H₂O [1 :1] dans un bain de glace, et quand la température atteint 0°C, on ajoute (0,31g ; 7,4 mmol) de LiOH monohydrate, et on laisse le mélange sous agitation à température ambiante durant 6 h. Au bout de ce temps, on acidifie le milieu avec HCl 1N, et ensuite, on fait des extractions avec le DCM (3x20 mL), puis on sèche les extraits organiques et on élimine le solvant sous pression réduite. À la fin de la réaction on a obtenu un solide de couleur jaune.

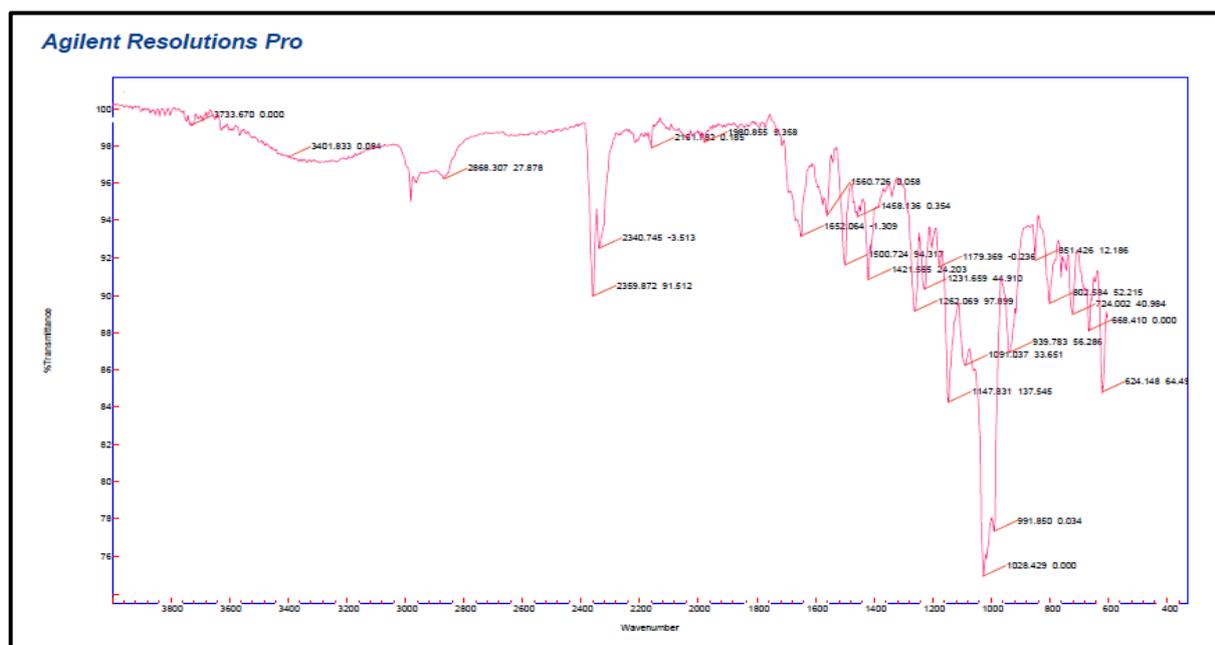
Caractéristiques physico-chimiques

Produit [3]	Aspect	Masse molaire (g/mol)	T _f (°C)	Rendement (%)
Acide-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylique	Solide jaune	273,10	168	89%

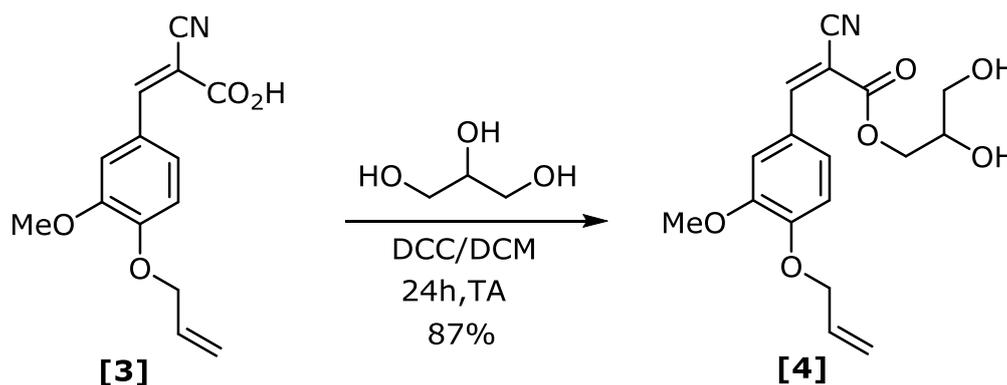
Données infra rouge

IR (cm⁻¹): 3052(O-H); 2162(C≡N); 1652(C=O).





IV- Synthèse d'un hybride phénol-alcool:



Mode opératoire

Au préalable, on sèche le glycérol avant de l'introduire dans la réaction. Dans un erlenmeyer de 100 mL on ajoute le glycérol, le dichlorométhane et le sulfate de calcium sous agitation magnétique. Après 45 min, on filtre et évapore le solvant.

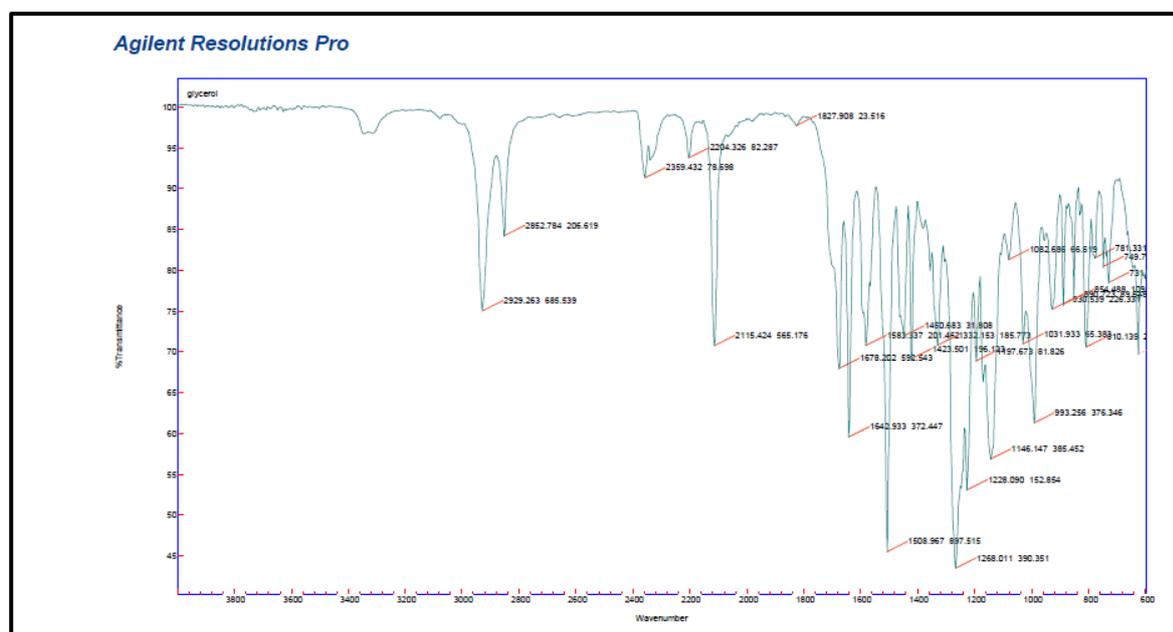
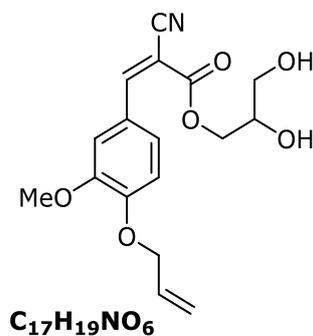
Ensuite, dans un ballon de 100 mL on dissout l'acide-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylique (0,6g ; 2,3mmol) dans 20mL de DCM. Grâce à une seringue, on ajoute le glycérol séché (0,06mL ; 1,26g/cm³), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (0,5g ; 2,3mmol) est dissous dans 10ml de DCM et ajouté au mélange précédent. On laisse le mélange sous agitation pendant 24h à température ambiante. Après 24h, on filtre le mélange, et élimine le solvant par évaporation pour obtenir un solide de couleur jaune.

Caractéristiques physico-chimiques

Produit [4]	Aspect	Masse molaire (g/mol)	T _f (°C)	Rendement (%)
2,3-dihydroxypropyl-3-(4-(allyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate	Solide jaune	333.12	114	87

Données infra rouge

IR (cm⁻¹): 3300(O-H); 2115(C≡N); 1678(C=O); 1423-1460(C=C Ar); 1146(C-O-C éther).



Références bibliographiques

1. E. I. Omodanis, Y. G. Aboua, O. O. Oguntibeju, Assessment of the anti hyperglycaemic anti-inflammatory and antioxidant activities of the methanol extract of *Moringa Oleifera* in diabetes- induced nephrotoxic male Wistar rats, *Molecules*. **2017**, 22, 1-16
2. M. Tenenbaum, A. Bonnefond, P. Froguel, A. Abderrahmani, Physiopathologie du diabète, *Revue Francophone des Laboratoires*. **2018**, 502,26-32
3. N. Agrinier, A. C. Rat, maladie chroniques : Etat des lieux. Quelles définitions pour la maladie chronique?, **2010**, 12-14
4. World Health Organization, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus, **1999**, 2-6
5. J. Ekoe, R. Goldenberg, P. Katz, Screening for Diabetes in Adults, *Can. J. Diabetes*. **2018**, 42, 16-19
6. C. Migdal, M. Serres, Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, *Médecine/Science*. **2011**, 27, 405-412.
7. G. Wilcox. Insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.* **2005**, 26, 19-39
8. M. G. Myers, M. A. Cowley, H. M. Unzberg, Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance, *Ann. Rev. Physiol.* **2008**, 70, 537-556
9. A. Hess-Fischl, L.M. Leontis. Type 2 Diabetes Complications- How to Prevent Short- and Long-term Complications, **2018**, <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-complications>, (**accès le 03 Décembre 2018**).
10. A current view on inflammation, *Nature Immunol.* **2017**, 18, 825
11. N. A. Punchard, C. J. Whelan, I. Adcock, *The Journal of Inflammation, J. Inflammation*. **2004**, 1, 1-4.
12. C. K. Ramonatxo. Oxygène stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires, *Nutrition clinique et métabolisme*. **2006**, 20, 165-177
13. C. Pasquier, Stress oxydatif et inflammation, *Revue française des laboratoires*. **1995**, 276, 87-92.
14. C. B. Guest, M. J. Parc, D. R. Johnson, G. G. Freund, The implication of pro-inflammatory cytokines in type 2 diabetes, *Frontiers Biosci.* **2001**, 13, 5187-5194.
15. G. Orliaguet, O. Gall, F. Benabess-Lambert, Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, *Le praticien en anesthésie réanimation*, **2013**, 17, 228-237.
16. S. Faure, Anti-inflammatoires stéroïdiens, *Actualités pharmaceutiques*. **2009**, 487,51-56.
17. F. Pillon, Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Actualités pharmaceutiques*. **2014**, 534, 43-46.
18. J. Olmsted, Synthesis of Aspirin A General Chemistry Experiment, *J. Chem. Education*. **1998**, 75, 1261-1263
19. Ph. Even, B. Debré, Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux, **2017**.

20. **a** - A. Mubarak, C. P. Bondonno, A. H. Liu, M. J. Considine, L. Rich, E. Mas, K. D. Croft, J. M. Hodgson., Acute Effects of Chlorogenic Acid on Nitric Oxide Status, Endothelial Function, and Blood Pressure in Healthy Volunteers: A Randomized Trial, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 9130-9136;
- b**- N. Kaiser, D. Birkholz, S. Colombari, L. Navarini,, U. H. Engelhardt. A New Method for the Preparative Isolation of Chlorogenic Acid Lactones from Coffee and Model Roasts of 5-Caffeoylquinic Acid, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6937-6941
21. M. Blouin, R. Frenette, A New Method for the Preparation of Aryl Vinyl Ethers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9043-9045.
22. M. T. Coleman, G. LeBlanc, Use of Diethoxymethane as a Solvent for Phase Transfer-Catalyzed *O*-Alkylation of Phenols, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 732–736.
23. G. Brieger, D. Hachey, T. Nestruck, Convenient *O*-Alkylation of Phenols, *J. Chem. Eng. Data.* **1968**,*13*,4,
24. C. M. Starks, Phase-Transfer Catalysis. I. Heterogeneous Reactions Involving Anion Transfer by Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.
25. N. Mase, T. Horibe, Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854-1857.
26. L. Hamdan, Z. Arrar, Y. Al Muataz, L. Suleiman, C. Négrier, J. Kajima Mulengi, H. Boukerche. Alpha Cyano-4-hydroxy-3-Methoxycinnamic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in human breast cancer cells. *Plosone.* **2013**, *8* (9), e72953. www.plosone.org.
27. I. R. Mami, « synthèse d'un acide cinnamique ». Mémoire de master de chimie bioorganique et thérapeutique. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, **2015**.