



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

ALLAL ASMA

Sur le thème

SYNTHÈSE D'UN ANALOGUE DE FRAGMENT FONCTIONNALISÉ DU RESVÉRATROL

Soutenu publiquement le 26 juin 2019 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Dib Mohamed El Amine	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr Bensaid Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme Keniche Assia	Maître de conférences B	Centre Universitaire de Maghnia	Examinatrice
Mr Kajima Mulengi Joseph	Professeur	Université de Tlemcen	Encadreur

*Département de chimie- Faculté des Sciences
Université de Tlemcen
Année : 2018-2019*

Avant propos

∞Remerciements ∞

Je remercie Dieu de patience et de force, qui me les a données pour effectuer ce travail.

Au terme de ce travail qui été réalisé à l'obtention d'un master en chimie pharmaceutique à l'université de Tlemcen, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma reconnaissance.

*Et mes vifs remerciements Au Doyen de la Faculté des sciences, au Professeur **Joseph Kajima Mulengi** pour sa grande disponibilité et ses conseils, sachant que ce travail a été réalisé au sein du laboratoire 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 désire aussi remercier docteur **Drici** et docteur **Keniche** qui m'ont fournis les outils nécessaires pour réussir ce master.*

*Je tiens à remercier très chaleureusement Mr **Mohamed El Amine Dib** et Mr. **Okkacha Bensaid** d'avoir accepté d'examiner mon mémoire.*

*Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers Mr **Boumedién Khaldi** et Mr. **Mourad Mebetil** pour leurs aides et Mr. **Abdelkader Berabeh** pour leur soutien, et leur disponibilité.*

À toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

∞ Dédicace ∞

*Avant tout, Merci à **mon Dieu** Le tout Puissant, le Miséricordieux, le Clément,
pour m'avoir accordé la
force et la volonté d'aller jusqu'au bout du rêve Merci **ALLAH** de m'avoir guidé*

A mes très chers parents Amine et Djahida,

*Autant de phrases et d'expression aussi éloquents soient-elles ne sauraient
exprimer ma gratitude et mes*

*Reconnaisances. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de
l'optimisme et de la confiance
en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers
la réussite. Votre*

*Patience sans fin, votre compréhension, votre encouragement et votre amour sont
pour moi le soutien*

*Indispensable que vous avez toujours su m'apporter. je vous dois ce que je suis
aujourd'hui et ce que je*

*serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne
jamais vous décevoir.*

*Que Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur et vous protégé de tout
mal.*

***A mes adorables sœurs Faiza, Nawal et Karima** leurs enfants (**Mehdi et yacine**)
et leurs maris, qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur*

*Pour toute la famille. Que dieu vous garde et procure santé, bonheur, le succès, la
réussite et longue vie.*

Je vous aime trop.

***A mon jumeau Oussama, mon frère Fayçal, sa femme nesrine et la petite lyna ,**
que ce travail soit pour vous un exemple à suivre et je t'incite à mieux faire je
t'adore.*

*Mes amis et mes collègues qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel
tout au long de ce travail.*

*À toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma
reconnaissance.*

A tous les collègues de ma promotion 2018-2019.

Sommaire

Avant propos.....	i
Sommaire	iii
Liste des abréviations.....	iv
Introduction	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	1
1. Généralités sur le resvératrol	1
1.1. Synthèse du resvératrol	1
1.2. Propriétés	2
2. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES.....	3
2.1. Définition.....	3
2.2. Types de maladies neurovégétatives	3
2.2.1 .Que sait-on de la maladie d'ALZHEIMER ?.....	3
2.2.2. Causes possibles de la maladie d'Alzheimer	4
2.2.3. Traitements classiques	4
2.2.4. Que sait-on du stress oxydant ?.....	6
CHAPITRE II. TRAVAIL EFFECTUE	7
1. Présentation du projet de synthèse	7
2. Synthèses décrites dans la littérature pour les dérivés des polyphénols	9
2.1. La O-protection des phénols par le Boc	9
2.2. Le diacycle disulfite, un réactif pour l'acylation chimio sélective des phénols activée par la catalyse de la 4- (N,N-diméthylamino) pyridine.....	10
2.3. La réaction de Williamson.....	10
3. Synthèse effectuée	11
3.1. Procédé A	11
3.1.1. Protection du <i>p</i> -HBA.....	11
3.1.2. Condensation de Knoevenagel	13
3.1.3. <i>O</i> -Allylation.....	15
3.2. Procédé B	16
3.2.1. Synthèse du pentaacétate de D-glucopyranoside.	16
3.2.1.1. Acétylation du β -D-glucose avec l'anhydride Acétique/Acétate de sodium	16
3.2.1.2. Acétylation du α -D-glucose avec l'anhydride acétique /acide perchlorique	17
3.2.2. Anomères α et β du glucopyranoside	18
3.3.3. <i>O</i> - glycosylation.....	19
3.3.3.1. La protection de l'anomère β -D-glucose	19
3.3.3.2. <i>O</i> -glycosylation du β -(2S, 3R, 5S, 6S)-6-(4-((E)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phénoxy) tétra hydro-2H-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate.....	20
PARTIE EXPERIMENTALE.....	21
CONCLUSION ET PERSPECTIVE	32
REFERENCES	33

Liste des abréviations

ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase.
APP	Amyloid Precursor Protein
Aβ	Protéine Amyloïde Béta
BHE	Barrière Hémato-encéphalique
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyle.
CTP	Catalyse par Transfère de phase.
DMAP	4-Diméthylaminopyridine .
DNF	Dégénérescences neurofibrillaires
MA	Maladie d'Alzheimer
MND	Maladie neurodégénérative
MP	Maladie de Parkinson.
NMDA	<i>N</i> -Méthyl-D-Aspartate
PS	Plaque séniles
SIRT 1	Sirtuine 1
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SOD	Superoxyde Dismutase.

Introduction générale

Introduction

On considère comme maladie dégénérative toute pathologie évolutive qui affecte le système nerveux central et qui débouche sur la destruction progressive de cellules nerveuses dans des régions plus ou moins localisées du système nerveux, entraînant des complications cognitives, motrices ou perceptives ⁽¹⁾. Les maladies neurodégénératives les plus connues et les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP).

Le stress oxydant est identifié comme facteur principal à l'origine de ces pathologies, en plus de l'âge avancé des individus. En effet, on admet qu'avec le vieillissement des populations, le nombre d'individus susceptibles de développer une maladie neurodégénérative augmentera exponentiellement dans les prochaines années ⁽²⁾. Toutefois, il faut nuancer la notion d'âge avancé, car certains sujets âgés d'environ 30 à 40 ans développent également ces maladies.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de solution thérapeutique curative et crédible de ces maladies. Leur prise en charge étant lourde, la recherche scientifique se tourne vers des approches de nature préventive et complémentaire aux traitements pharmacologiques actuels. Toutefois, des plantes et substances végétales donnent des résultats très prometteurs dans la prévention et la prise en charge des maladies neurodégénératives par leur capacité à gérer le stress oxydatif ainsi que le phénomène inflammatoire ⁽³⁾.

Ainsi le resvératrol, trouvé dans un certain nombre de d'entrées alimentaires, constitue une piste intéressante pour prévenir la neurodégénérescence grâce à ses propriétés anti oxydantes et anti-inflammatoires. En même temps, il est capable de régénérer les neurones défectueux, tout en stimulant la naissance d'autres nouveaux⁽⁴⁾

Par conséquent, notre travail s'attache à effectuer la synthèse de composés à base de fragments analogues proches de ceux du resvératrol, en attendant de les soumettre à des tests plus poussés en matière d'activité biologique.

Le plan de notre travail est le suivant : dans le premier chapitre, nous exposerons une vue d'ensemble sur le resvératrol, en nous ciblant en particulier ses propriétés. Ensuite, nous décrirons les maladies neurodégénératives. Dans cette partie nous définirons les différentes caractéristiques de ces pathologies ainsi que les facteurs en cause, leur prévalence, leurs traitements actuels et leur relation avec le stress oxydant.

Dans le deuxième chapitre, nous passons à la synthèse des fragments analogues à ceux du resvératrol, et enfin nous terminons par une conclusion qui permet de donner les perspectives que ce travail pourrait ouvrir.

Chapitre I

Rappels Bibliographiques

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. Généralités sur le resvératrol

Le resvératrol est un phyto-estrogène appartenant à la classe des stilbènes. Le mot stilbène dérive du grec *stilbos*, signifiant « briller », à cause de l'observation d'une forte fluorescence bleue des stilbènes sous l'action de rayonnements ultraviolets ⁽⁵⁾. La structure chimique du resvératrol le classe parmi les polyphénols, substances connues pour leurs propriétés bénéfiques pour la santé, notamment la protection cardio-vasculaire, l'effet anticancéreux et l'effet antioxydant.

Le resvératrol se présente sous forme de deux stéréoisomères, *trans*- et *cis*-, avec un passage de la forme *trans*- (*E*), forme bioactive, à la forme *cis*- (*Z*) soit sous l'effet de la chaleur, ou par irradiation UV. Il a été montré que l'activité antioxydant du *cis*-resvératrol est 7 fois inférieure à celle de l'isomère *trans*.

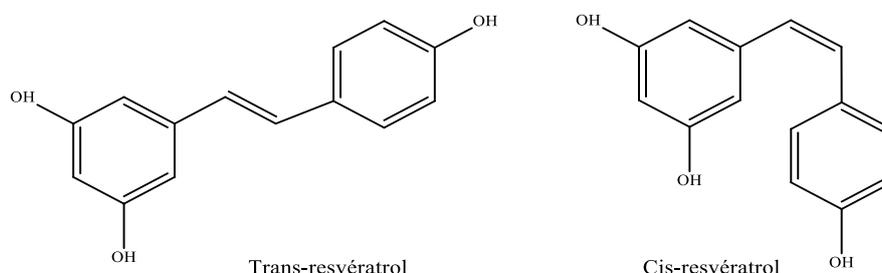


Figure 1 : Structure chimique du resvératrol.

1.1. Synthèse du resvératrol

La présence du resvératrol dans plusieurs plantes ne garantit pas son extraction quantitative. En effet, sa teneur est si faible que son extraction et obtention de sources naturelles est onéreuse et fastidieuse. Voilà pourquoi, la synthèse organique, par ses nombreuses voies de synthèse, est le recours le plus approprié pour en disposer en quantité suffisante. De nombreuses voies de synthèse du resvératrol font appel aussi bien à la réaction de Wittig qu'à d'autres réactions comme celles de Perkin qui est l'une des plus utilisées actuellement.

- **Réaction de Perkin**

La synthèse du resvératrol a été citée pour la première fois en 1941 par Späth et Kromp. Cette synthèse était en effet basée sur un rapport de Takaoka qui avait isolé le resvératrol des racines de *Veratrum grandiflorum*. Mais le matériau résultant de cette opération ne pouvait être comparé aux dérivés de produits naturels car il ne s'était jamais cristallisé ⁽⁶⁾. C'est la raison pour laquelle une réaction de type Perkin avait été décrite plus tard. Cette réaction débute par la formation d'un mélange d'acides *cis* et *trans*-cinnamiques susceptibles de subir

ultérieurement une décarboxylation. La réaction pouvait se dérouler soit en deux étapes ou en une seule.

❖ 1^e cas : deux étapes représentées par le (schéma 1).

L'étape de décarboxylation de l'acide cinnamique nécessite une quantité importante de cuivre (cinq équivalents) et une température élevée (220°C). L'étape de déprotection des phénols est relativement laborieuse et requiert l'utilisation d'acides de Lewis tels que BCl_3 , BBr_3 ou encore AlI_3 ⁽¹⁾.

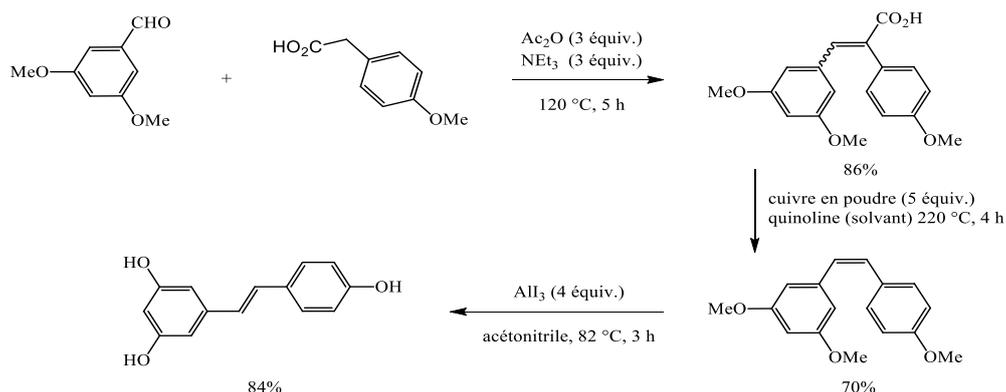


Schéma 1 : Synthèse de Perkin multi-étapes du resvératrol.

❖ 2^ecas : en 2007, A.K. Sinha et son équipe ramènent la réaction à une seule étape avec un rendement moyen de 51% (schéma 2).

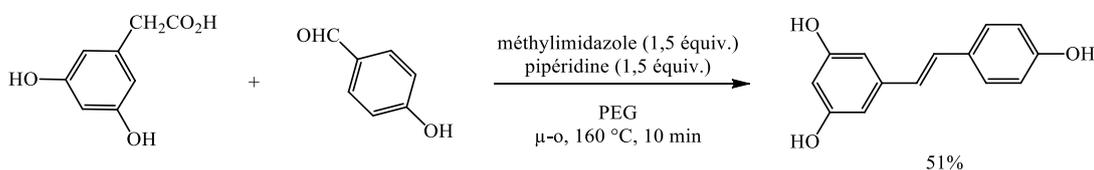


Schéma 2 : Synthèse du resvératrol par la réaction de Perkin.

1.2. Propriétés

Le resvératrol est connu pour ses nombreux effets bénéfiques sur la santé humaine aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*⁽⁷⁾. Les effets biologiques les plus cités se rapportent à ses activités et actions anticancéreuses, antiviellissement, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. L'ensemble de ses propriétés sont en relation étroites avec son pouvoir antioxydant.

• Resvératrol et la dégénérescence neuronale

En 2006, Geneviève Bureau⁽⁸⁾ a trouvé que le resvératrol permettait de réduire le niveau d'apoptose des neurones induite soit par le stress oxydatif, soit par la neuro-inflammation. Ainsi, un traitement avec ces phyto-estrogènes, combiné aux traitements actuels, pouvait servir de prévention contre la maladie de Parkinson ou d'améliorer leur efficacité et la qualité de vie des patients.

En 2007, Rasouri Soumya ⁽⁹⁾ suggéra que l'activation de l'axe SIRT1/ PGC-1 axe qui, à cette époque, n'était pas suffisamment explorée au niveau cérébral, pouvait être une des clés de voûte des mécanismes de neuroprotection, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.

En 2017, Xinxin Wang ⁽¹⁰⁾ propose que la greffe de cellules souches mésenchymateuses dérivées du cordon ombilical humain (hUC-MSC), associée au resvératrol, pouvait constituer un traitement efficace contre la MA et ceci grâce à l'activation du régulateur d'information silencieux 2 homologue 1 (SIRT1).

Enfin, en 2018, C. Vidoni et C. collaborateurs ⁽¹¹⁾ confirment l'activité neuroprotectrice du resvératrol après avoir observé le ralentissement de la progression de la maladie de Huntington, sachant que les déficits moteurs de type parkinsonien chez les patients atteints de cette maladie étaient associés à une neurotransmission anormale de la dopamine dans le striatum.

2. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

2.1. Définition

Les maladies neurodégénératives (MND) sont caractérisées par une neuro dégénérescence ⁽¹²⁾. Au sens strict du terme, les maladies du système nerveux central, qu'elles soient à composantes dégénératives et/ou inflammatoires se caractérisent par une dégénérescence progressive conduisant à une mort des différentes catégories de cellules nerveuses ⁽¹³⁾. En pratique, ce terme recouvre un ensemble hétérogène d'affections de diverses populations de neurones du système nerveux incluant le cerveau et la moelle épinière.

2.2. Types de maladies neurovégétatives

Les maladies neurovégétatives regroupent plus de 600 affections qui altèrent les structures du cerveau ⁽¹⁴⁾. Il existe plusieurs Types des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Lou Gherlig), la maladie de Huntington....Nous nous intéressons plus particulièrement à la maladie d'Alzheimer.

2.2.1. *Que sait-on de la maladie d'ALZHEIMER ?*

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie du cerveau et un type de démence caractérisée par l'accumulation de protéines anormales dans les cellules du cerveau ⁽¹⁵⁾. Cette maladie est la manifestation la plus fréquente des démences dégénératives : elle affecte la mémoire, les émotions, l'humeur, le comportement et le langage ⁽¹⁶⁾. La maladie d'Alzheimer se caractérise

par deux types de lésions histologiques majeures : les plaques séniles (PS) et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ⁽¹³⁾.

Les plaques séniles sont des dépôts extracellulaires constitués essentiellement de la protéine amyloïde bêta (A β), mais également de différents cofacteurs comme l'apolipoprotéine E, des protéoglycanes, ainsi que des cellules inflammatoires. La protéine A β provient du clivage de la glycoprotéine trans membranaire appelée «Amyloid Precursor Protein» ou APP. L'évolution de la maladie d'Alzheimer peut sensiblement varier d'une personne à l'autre. On peut toutefois distinguer trois stades dans le développement de la maladie : léger, modéré et avancé ⁽¹⁷⁾.

2.2.2. Causes possibles de la maladie d'Alzheimer

L'âge représente le principal facteur de risque. Les causes cardio-vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et l'hypercholestérolémie, jouent également un rôle important. Des causes génétiques de susceptibilité ont également été associées à un risque plus élevé comme la trisomie 21 ⁽¹⁸⁾.

2.2.3. Traitements classiques

Actuellement, il n'existe pas sur le marché des médicaments curatifs pour traiter la maladie d'Alzheimer (MA). Les traitements sont essentiellement symptomatiques et leur but est double: stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie en augmentant les taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral, et améliorer les symptômes des troubles psycho-comportementaux souvent associés. Deux classes de médicaments sont disponibles sur le marché à savoir, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate).

✓ Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ^(13, 19, 20)

Les maladies neurodégénératives (MND) sont souvent accompagnées d'une perturbation de la neurotransmission, ce qui explique certains symptômes de la maladie (l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité et la soif). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une diminution de la quantité d'acétylcholine (60 à 90%) dans le cerveau est observée.

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur impliqué dans la mémorisation, les capacités d'apprentissage et le raisonnement. Pallier ce déficit en acétylcholine représente une approche thérapeutique très intéressante. Pour cela, la stratégie des traitements disponibles est de bloquer l'action de l'acétylcholinestérase (AChE) ⁽²¹⁾, afin de limiter la diminution du taux d'acétylcholine au niveau cérébral et donc d'améliorer les fonctions cérébrales chez les patients.

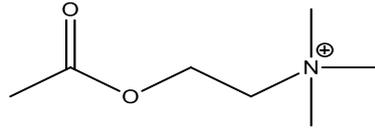


Figure 2 : Structure Chimique de l'acétylcholine.

Quatre inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont disponibles : Tacrine, Donépézil (Aricept*), Rivastigmine (Exelon*) et le Bromhydrate de galantamine (Reminyl*).

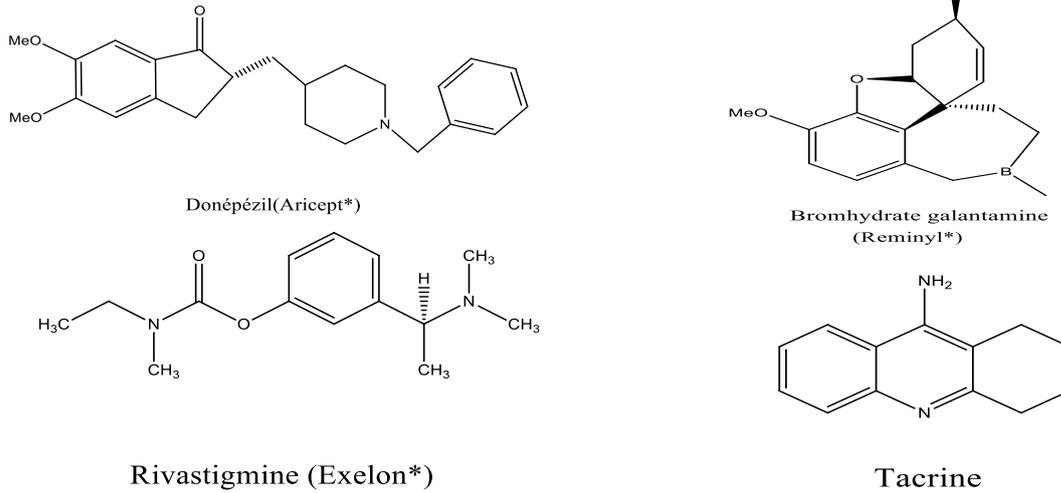


Figure 3 : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

✓ **Les antagonistes des récepteurs NMDA (*N*-Méthyl-D-Aspartate)** (22,23)

Parmi les premiers antagonistes des récepteurs au glutamate de type NMDA, on retrouve l'amantadine, l'un des premiers médicaments utilisés à l'origine comme anti-infectieux.

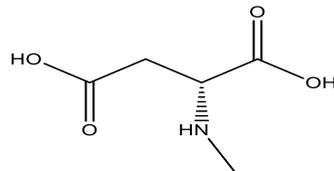


Figure 4 : Structure Chimique de *N*-Méthyl-D-Aspartate.

La mémantine (EBIXA), dérivé du noyau adamantane, s'oppose aux effets neurotoxiques d'un excès de glutamate par blocage réversible du récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA).



Figure 5 : Les antagonistes des récepteurs NMDA.

• **Le rapport mondial 2018**

De l'organisation Alzheimer's Disease International estime à environ 850 milliards d'euros, le coût annuel de la maladie dans le monde, une somme qui devrait doubler à l'horizon 2030⁽²⁴⁾.

En plus de leurs effets indésirables, ces traitements, très chers et difficilement accessibles, n'offrent aucune garantie de guérison définitive aux patients et à leurs familles.

Nous joignons un exemple d'un traitement avec son coût pour une journée, une année et 40 ans avec ses effets secondaires.

	Posologies usuelles	Effets secondaires	Coût/jour € (1€=141DA)	Coût en DA
Donépézil (Aricept)	10 mg/ j pendant 1 mois puis, si besoin, 5 mg/j	Nausée, Diarrhée Asthénie, Anorexie vomissement, crampes Bradycardie, Ralentissement PR.	22, 03	- Une journée : 3, 106 23DA - Un an : 1, 268 612DA - 40 ans : 50 744 480DA

2.2.4. Que sait-on du stress oxydant ?

• **Stress oxydant et maladies neurodégénératives** (4, 13, 25-28)

Un radical libre est une espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons libres, non appariés sur sa couche périphérique. Les radicaux libres sont des substances produites par le métabolisme cellulaire qui peuvent être toxiques pour les tissus biologiques. Ils attaquent diverses macromolécules comme l'ADN, les lipides, les protéines et les membranes cellulaires. Le mécanisme du vieillissement cellulaire a été expliqué par Dr. Harman en 1956 sous le nom de « théorie radicalaire du vieillissement », autrement appelé « stress oxydant ».

Au niveau cérébral, des systèmes protecteurs efficaces contrôlent les effets néfastes des radicaux libres au sein de la cellule. Ces systèmes reposent en particulier sur trois enzymes : le super oxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase. Une perturbation de l'équilibre entre la production de radicaux libres et les mécanismes de défense, au profit de la production des radicaux libres constitue un stress oxydant. De nombreuses études démontrent qu'il existe d'autres moyens de protection vis-à-vis de ce stress oxydant et le resvératrol fait partie de cet arsenal thérapeutique.

En effet, dans la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de protéines et la production excessive du peptide bêta amyloïde provoquant un stress oxydant et un processus inflammatoire, débouchant sur dysfonctionnement des neurones touchés, peut être évité par le resvératrol. Ce dernier empêche l'agrégation du peptide βA grâce à ses propriétés anti oxydantes et anti-inflammatoires.

Chapitre II

Travail effectué

II. TRAVAIL EFFECTUE

1. Présentation du projet de synthèse

Toute synthèse organique est précédée par une analyse rétrosynthétique qui permet de déterminer les réactifs les plus adaptés à la synthèse envisagée. Par conséquent, elle est l'art de planifier la synthèse d'une molécule cible. Dans notre cas, la cible de notre recherche est un composé capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et de corriger les troubles du système nerveux central. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de différents fragments analogues à ceux du resvératrol.

Notre groupe de synthèse s'intéresse entre autre à la conception et à la synthèse d'agents thérapeutiques potentiels qui permettent de développer de nouvelles molécules susceptibles d'être utilisées dans le traitement des diverses neuropathies dégénératives.

L'objectif de notre travail est d'accéder, par une méthodologie simple, efficace, et applicable à des composés d'intérêt thérapeutique. La décomposition rétrosynthétique du resvératrol conduit au *p*-hydroxy benzaldéhyde et au 1,3-dihydroxy-5-(halogénométhyle) benzène. Deux voies de synthèse s'offrent à nous afin de former les différents fragments analogues à ceux du resvératrol (schéma 3).

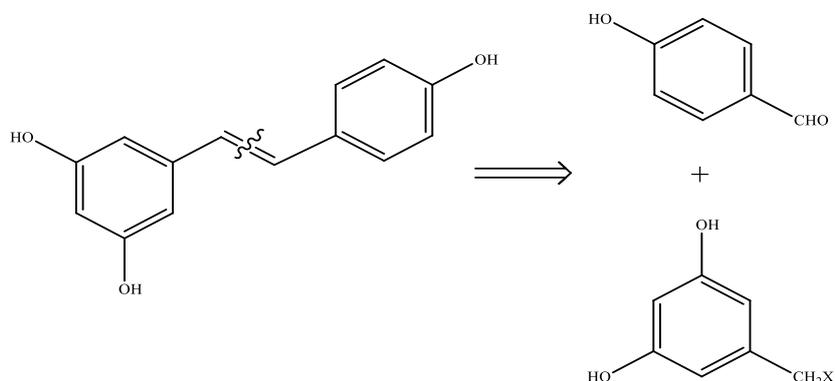


Schéma 3 : Analyse rétro-synthétique du resvératrol.

En fonction des réactifs disponibles, nous avons choisi de travailler avec le *p*-hydroxybenzaldéhyde comme matière première. Ce dernier est engagée dans une série de transformations pour obtenir un premier intermédiaire à fonctionnaliser. Le premier schéma de synthèse vise l'obtention d'un premier intermédiaire selon les étapes suivantes :

✓ Procédé A

- Protection du *p*-hydroxy benzaldéhyde (Allylation).
- Synthèse de Knoevenagel (Condensation).
- L'*O*-Allylation.

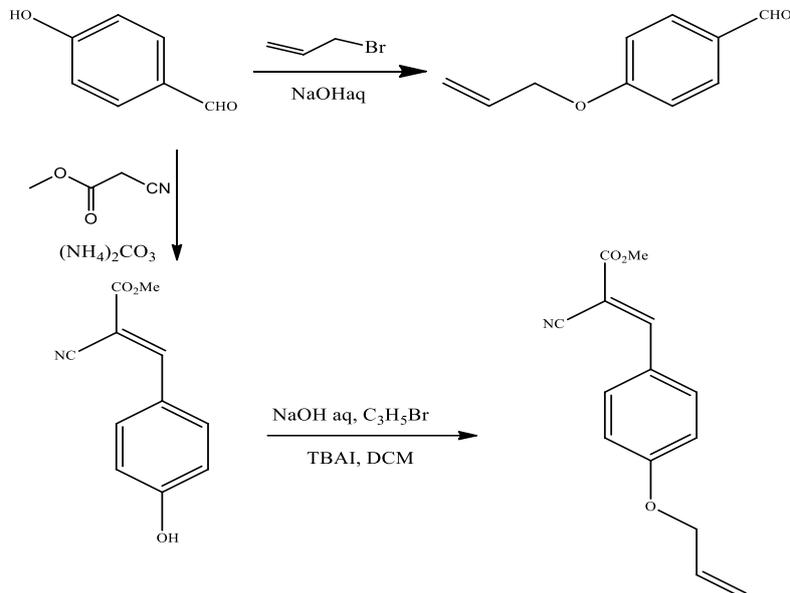


Schéma 4 : Chemin réactionnel du procédé A.

Le deuxième intermédiaire est obtenu par la succession des réactions suivantes :

✓ Procédé B

- Synthèse des anomères α et β du glucopyranoside.
- Déprotection du 2, 3, 4,6-tétraacétyl (α , β)-D-glucopyranoside
- Tosylation du β -D-glucopyranoside.
- L'*O*-glycosylation.

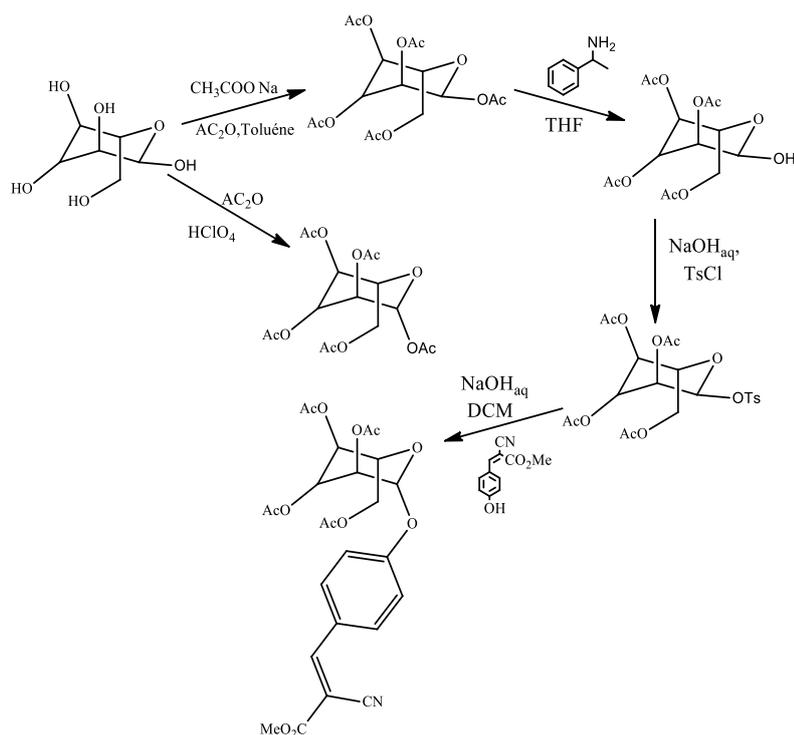


Schéma 5 : Chemin réactionnel du procédé B.

Après obtention des deux fragments, nous allons tenter de synthétiser l'hybride cible, effectuée par une glycosylation du (α , β)-(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phénoxy) tétra hydro-2H- pyrane-2, 3, 4, 5-tétracétate.

2. Synthèses décrites dans la littérature pour les dérivés des polyphénols ⁽²⁹⁾

La littérature montre qu'il existe plusieurs méthodes de synthèse des polyphénols à cause de leur implication dans plusieurs domaines d'activité comme la biologie, l'industrie agroalimentaire, la chimie, la pharmacie etc... Quelques réactions utiles sont décrites ci-dessous.

2.1. La *O*-protection des phénols par le Boc ^{(30) (31)}

La première utilisation du groupement *t*-butoxycarbonyle (Boc) pour la protection de la fonction hydroxyle des phénols a été réalisée par **Chankeshwara** et al. Pour cela, ils ont utilisé le dicarbonate de di- *tert*- butyle (*O*-Boc) pour greffer le groupe Boc sur l'hydroxyle phénolique. De plus, pour assurer l'effectivité de la réaction, la réaction se fait en présence de tétra bromure de carbone, et les rendements de ce processus sont excellents (schéma 6).

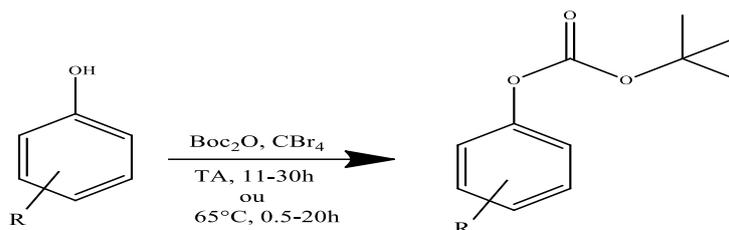


Schéma 6 : O-*tert*-butoxycarbonylation des phénols en présence du CBr₄.

2.2. Le diacyle disulfite, un réactif pour l'acylation chimio sélective des phénols activée par la catalyse de la 4- (*N,N*-diméthylamino) pyridine ⁽³²⁾

Le diacyle disulfure a été engagé dans l'estérification des phénols en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Ce protocole offre une plate forme synthétique efficace pour l'acylation de groupes hydroxyle phénoliques et aliphatiques primaires. A partir de là, il est devenu un groupe protecteur privilégié dans la synthèse organique.

La réaction nécessite l'utilisation d'un phénol (0.5mmol) avec le diacyle disulfure (2mmol) et la triéthylamine (TEA) (1mmol), en présence de DMAP (0.1mmol) et dans le dichlorométhane (DCM) (5ml) à température ambiante durant 3h pour obtenir le produit final avec un excellent rendement (schéma 7).

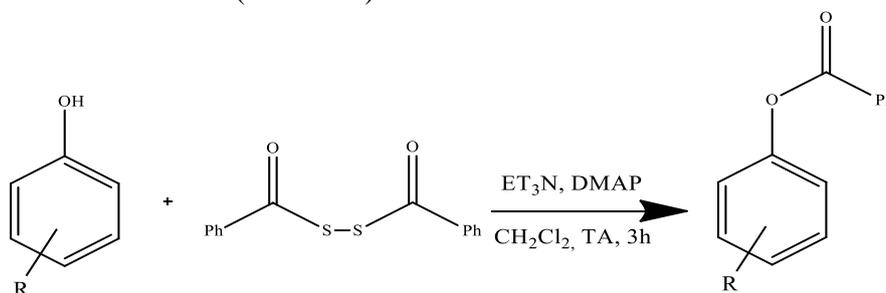


Schéma 7 : Protection d'un phénol à partir du diacyle disulfure.

2.3. La réaction de Williamson

La synthèse de Williamson est une transformation très utile en synthèse organique. Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2. Elle permet la formation d'un éther-oxyde à partir d'un halogénure d'alkyle (benzyle, allyle, ou alkyle.) et un phénoxyde ou alkoxyde. Cette synthèse nécessite l'utilisation d'un salicylaldéhyde en présence de l'acide chloroacétique dissous dans l'hydroxyde de sodium durant 3h.

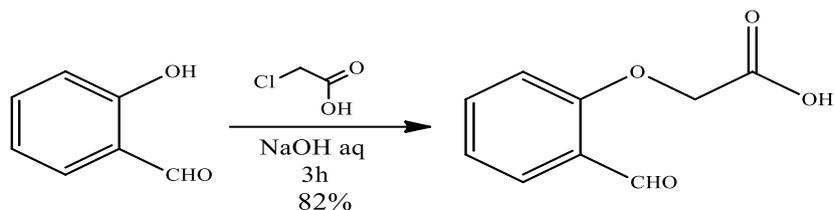


Schéma 8 : Synthèse de Williamson.

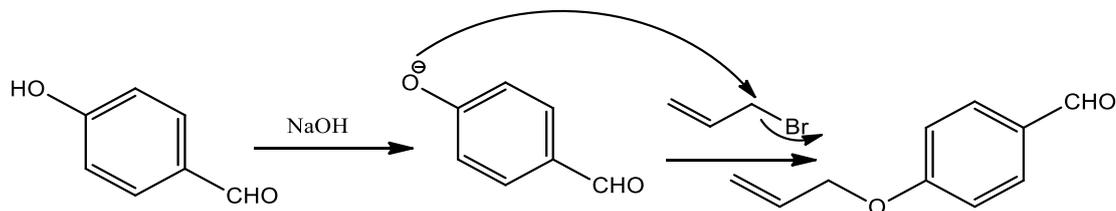
3. Synthèse effectuée

3.1. Procédé A

3.1.1. Protection du *p*-HBA

La protection de la fonction OH du *p*-HBA que nous avons effectuée recourt à deux méthodes distinctes: la première méthode utilise l'hydroxyde de sodium pour générer un nucléophile phénate qui, à son tour réagit avec le bromure d'allyle. Une coloration marron foncée apparaît, et après évaporation, le produit obtenu est un liquide jaune, avec un rendement de 26,5%.

✓ Mécanisme réactionnel

Schéma 9 : Protection du *p*-HBA.

La deuxième méthode consiste à effectuer une réaction de :

Synthèse par catalyse de transfert de phase (CTP) ^{(33) (34)}

Depuis son introduction vers 1965, la catalyse par transfert de phase (CTP) est devenue une technique efficace pour réaliser les réactions de substitution difficiles ou qui engendrent des mélanges de produits. A ce titre, la CTP a été appliquée à d'autres classes de réactions organiques. L'ensemble des réactions de CTP peut être divisé en catégories selon la manière dont elles se déroulent : PTC liquide – liquide, solide – liquide, gaz-liquide....

- Le principe d'une CTP consiste à utiliser des mélanges de phases non miscibles. Ensuite, on génère un réactif actif dans l'une des phases, puis on transfère ce dernier dans l'autre grâce à un catalyseur de transfert de phase où le substrat se trouve pour effectuer la

réaction envisagée. De manière schématique, le mécanisme de la réaction CTP d'une substitution nucléophile a été proposé pour la première fois en 1971 par *Starks*, et comporte les étapes suivantes :

- Un halogénure d'ammonium quaternaire est dissous dans la phase aqueuse (Q + X⁻). Dans la même phase, il subit un échange d'anions avec l'anion du réactif tout en formant une paire ionique.
- La paire ionique (Q + X⁻) traverse l'interface liquide-liquide et passe dans la phase organique. Cette étape est appelée le "transfert de phase".
- Dans la phase organique, l'anion de la paire ionique est un nucléophile « nu » qui effectue une réaction de substitution nucléophile avec le substrat organique pour former le produit désiré (RY). A la fin, le sel quaternaire retourne dans la phase aqueuse pour reprendre un nouveau cycle (Schéma 10).

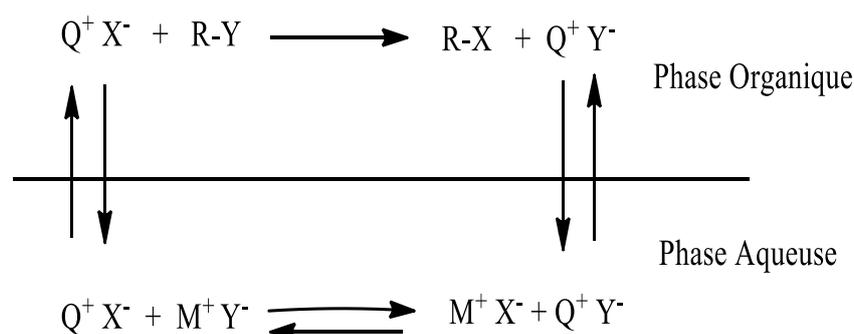


Schéma 10 : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase

Dans notre cas, nous avons fait réagir le *p*-hydroxybenzaldéhyde dans le dichlorométhane avec le bromure d'allyle en présence d'hydroxyde de sodium et de l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI). La réaction s'effectue sous agitation à température ambiante pendant 48h. Après évaporation du solvant, on obtient un produit visqueux de couleur jaune avec un rendement de 90%.

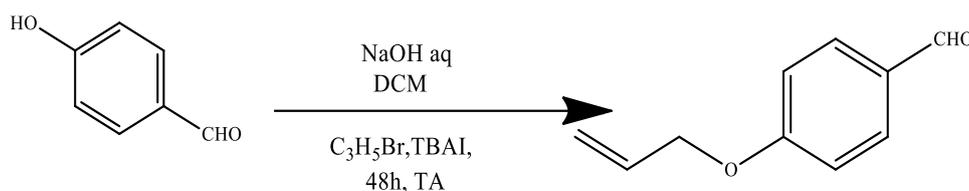
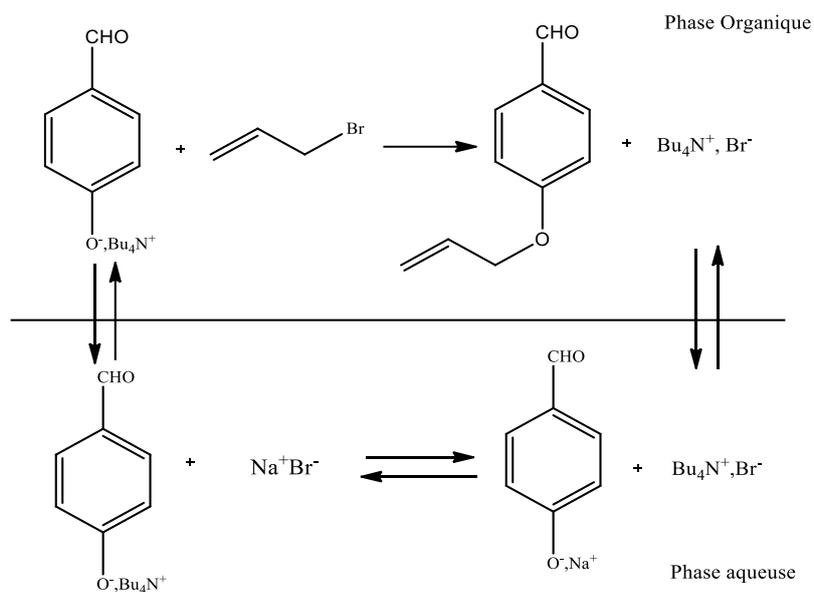


Schéma 11 : Protection du *p*-HBA par CTP.

✓ Mécanisme réactionnel

Schéma 12 : Mécanisme de la protection du *p*-HBA par CTP

Malheureusement, l'analyse par spectroscopie infrarouge montre que la réaction n'a pas eu lieu et le produit récupéré à la fin de la réaction était simplement le produit de départ. En effet, on observe toujours la bande d'absorption de l'hydroxyle phénolique vers 3300 cm^{-1} . Pour cela, nous avons modifié notre stratégie en procédant d'abord à une condensation de Knoevenagel, puis effectué la protection du substrat phénolique.

3.1.2. Condensation de Knoevenagel ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

La condensation de Knoevenagel est une des méthodes les plus classiques pour élaborer des liaisons carbone-carbone. En général, la condensation de Knoevenagel est effectuée avec des aldéhydes et des cétones avec des composés à méthylènes actifs en présence des bases organiques faibles telles que les amines aliphatiques, l'urée, l'éthylène diamine, la pipéridine et la quinoléine entre autres.

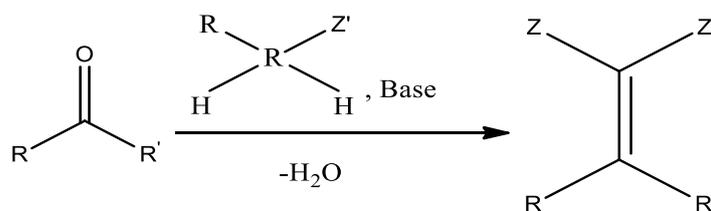


Schéma 13 : Condensation de Knoevenagel.

Avec Z et Z' (un groupe électro attracteur) peuvent être de type carbonyle, CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SO₂R.

✓ **Condensation effectuée :**

Pour notre part, nous avons utilisé cette réaction pour avoir accès au (*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle. A cet effet, nous avons fait réagir le *p*-hydroxy benzaldéhyde et le cyanoacétate de méthyle en présence du carbonate d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100°C pendant 2h. A la fin, on laisse refroidir la pâte visqueuse qui se forme et on lui ajoute de l'eau. Après extraction avec le dichlorométhane, lavage, séchage et évaporation, on obtient un solide après une recristallisation dans un mélange éthanol-eau.

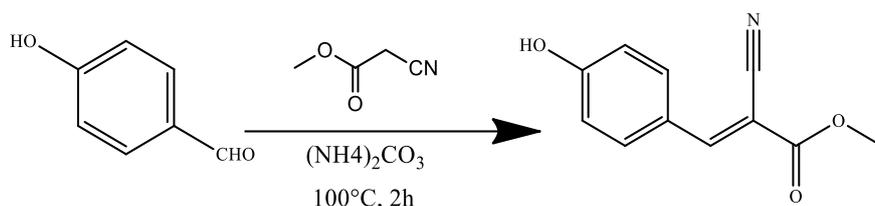


Schéma 14 : Synthèse du(*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle.

✓ **Mécanisme réactionnel**

Le déroulement de cette réaction peut être expliqué par le mécanisme suivant : la première étape est la déprotonation du cyanoacétate de méthyle par le carbonate d'ammonium pour former un carbanion stabilisé par résonance. Ce dernier attaque ensuite le carbonyle de l'aldéhyde pour former une liaison C-C, suivie d'un processus de déshydratation qui génère l'insaturation. Cette fois-ci, le produit insaturé a été obtenu sous forme d'un solide de couleur marron avec un rendement de 70%. Les caractéristiques dans l'infrarouge montrent l'obtention du produit attendu avec notamment les bandes suivantes : O-H: 3332, C≡N: 2224, C=O: 1723, C=C (aromatique): 1319- 1382, C-O: 1205, C-O-C (ether): 1171.

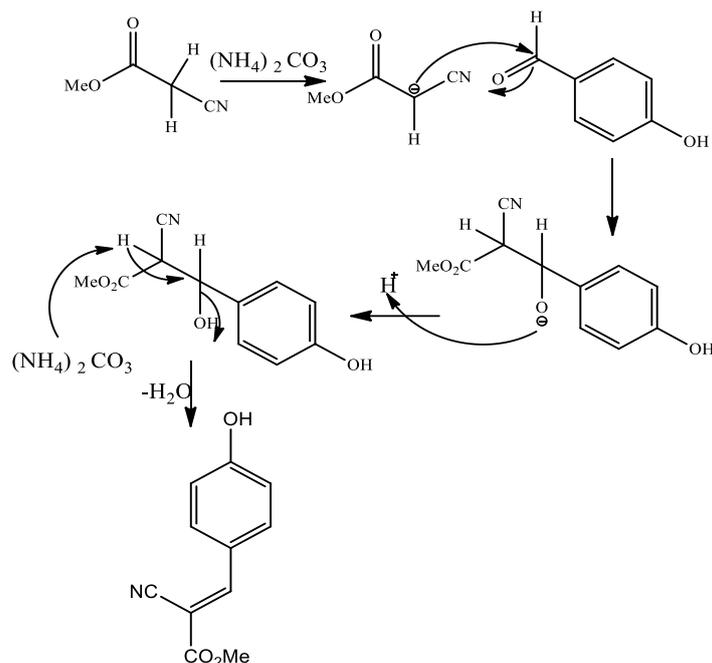


Schéma 15 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel.

3.1.3. O-Allylation

Après avoir contourné la difficulté initiale de la synthèse, nous nous sommes attelés à protéger l'hydroxyle phénolique qui, dans la première tentative, n'avait pas donné le résultat est compté. Pour cela, nous avons repris le même protocole que précédemment pour l'appliquer au substrat obtenu, le *E*-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle. La réaction se déroule cette fois-ci dans le dichlorométhane et en présence de NaOH. Le mécanisme est le même que celui déjà décrit dans la première tentative. Après filtration et évaporation, on obtient un liquide marron avec un rendement de 92%.

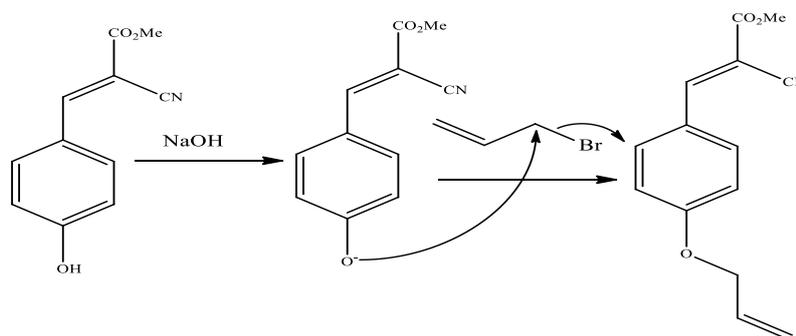


Schéma 16 : Mécanisme de la synthèse de (*E*)-3-(4-allyloxy)phényl-2-cyanoacrylate de méthyle.

L'analyse infrarouge montre bien l'obtention du dérivé cinnamique protégé grâce aux bandes caractéristiques suivantes : C≡N: 2219, C=O: 1720, C=C (allyle): 1688-1647, C=C (aromatique): 1508- 1425, C-O (allyl-éther): 1258, C-O: 1172.

3.2. Procédé B

Synthèse du deuxième intermédiaire :

3.2.1. Synthèse du pentaacétate de D-glucopyranoside.

La synthèse des sucres nécessite certaines précautions afin d'obtenir une bonne régiosélectivité car ils contiennent cinq ou six fonctions alcools. Dans le cas du glucose, il doit être protégé aux positions 2, 3, 4 et 6 afin de former le lien glycosidique à la position anomérique. Pour ce faire, toutes les fonctions hydroxyles doivent être protégées afin d'être finalement régénérées l'alcool en position 1 ⁽³⁷⁾. Le schéma suivant présente le schéma général de la protection du glucose par les groupements acétates :

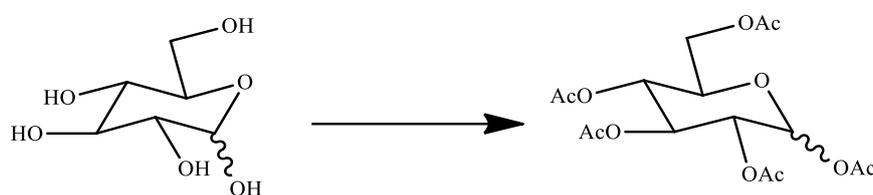


Schéma 17 : Protection des alcools de D-glucose par les groupements acétate.

Pour obtenir les anomères du glucose, on procède par deux protocoles différents.

3.2.1.1. Acétylation du β -D-glucose avec l'anhydride Acétique/Acétate de sodium

La réaction d'acétylation des fonctions alcools du glucose a été effectuée en utilisant l'anhydride acétique dissous dans le toluène en présence d'acétate de sodium. Après lavage et filtration, on obtient des cristaux blancs avec un rendement de 77%.

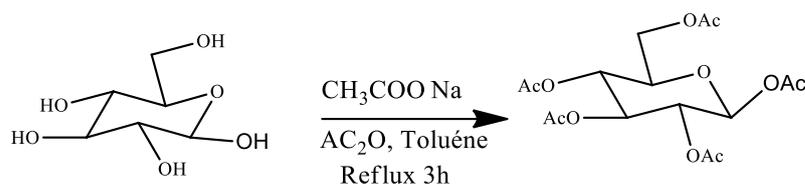


Schéma 18 : Acétylation de β -D-glucose.

✓ Mécanisme réactionnel

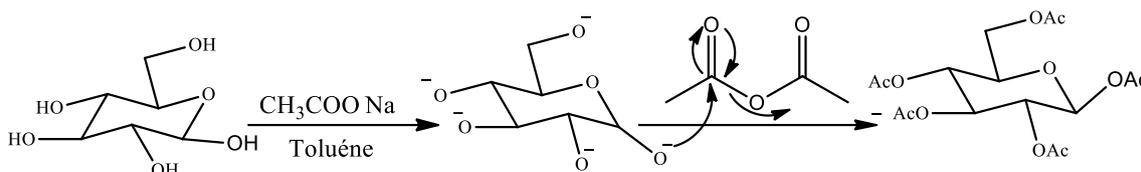


Schéma 19 : Synthèse du pentaacétate-β-D-glucopyranoside.

3.2.1.2. Acétylation du α-D-glucose avec l'anhydride acétique /acide perchlorique

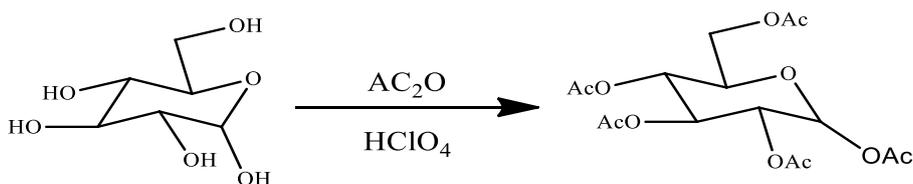
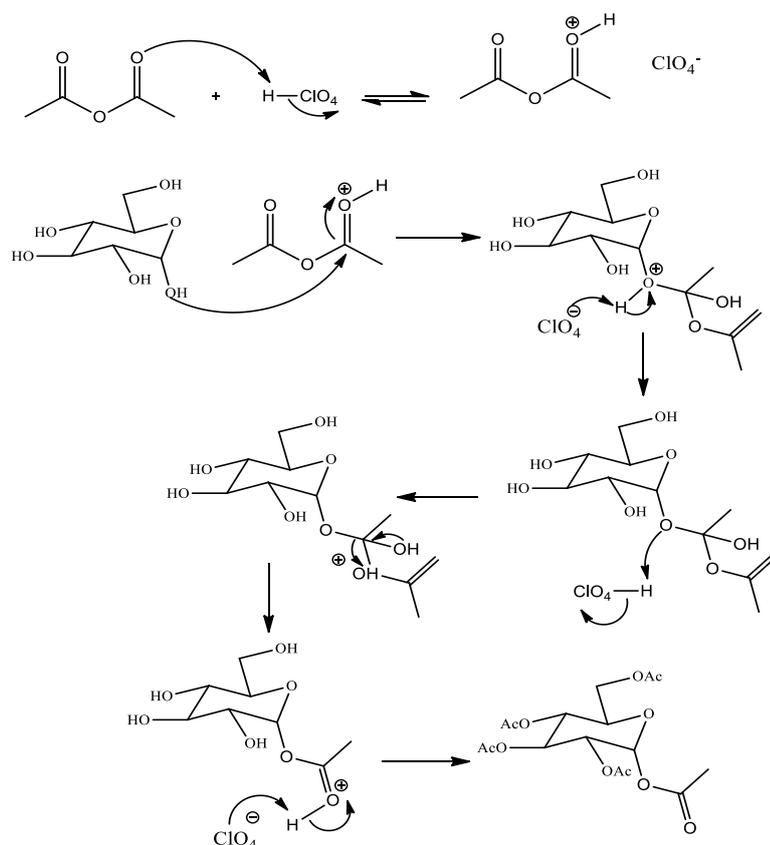


Schéma 20 : Acétylation du α-D-glucose.

Pour obtenir l'autre anomère, on travaille en présence de l'acide perchlorique HClO_4 jusqu'à la dissolution du glucose. Après filtration et lavage, on obtient un solide qui est séché et recristallisé dans l'éthanol chaud pour obtenir le pentaacétate de l'α-D-glucopyranoside avec un rendement de 90%.

✓ Mécanisme réactionnel

Schéma 21 : Synthèse du α -D-pentaacétate de glucopyranoside.3.2.2. Anomères α et β du glucopyranoside

La régénération du groupement hydroxyle du carbone anomérique est essentielle puisque la réaction de glycosylation doit s'effectuer à cet endroit uniquement. Cette déprotection peut être effectuée de façon sélective puisque le groupement hydroxyle du carbone anomérique est dans un environnement chimique différent des autres groupements hydroxyle du sucre ⁽³⁷⁾.

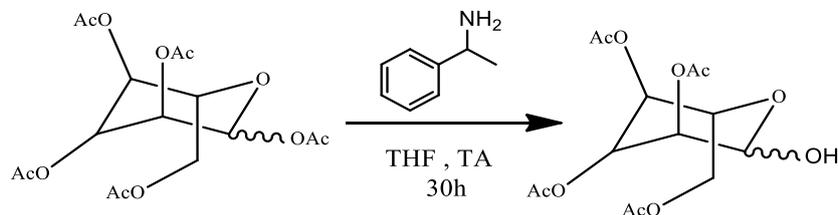


Schéma 22 : Synthèse du -D-glucopyranoside.

La déprotection du groupement OAc, se fait à température ambiante sous agitation magnétique de 30h d'une solution du (α,β)-D-glucopyranoside avec l' α -méthylbenzylamine dans le THF. Le produit obtenu après évaporation possède un aspect pâteux de couleur

marron pour le 2, 3, 4, 6-tétraacétyl- β -D-glucopyranoside avec un rendement de 80% et de couleur transparent pour le 2, 3, 4, 6-tétraacétyl- α -D-glucopyranoside avec un rendement de 90%.

✓ Mécanisme réactionnel

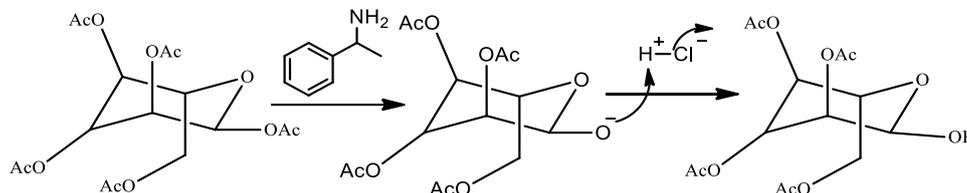


Schéma 23: Mécanisme de la synthèse de 2, 3, 4,6-tétra acétyl (α,β)-D-glucose.

3.3.3. O-glycosylation

La glycosylation est une réaction enzymatique qui consiste à greffer des groupements glucidiques, ou encore des glycanes sur les protéines et les lipides (38).

Afin de confirmer la disparition complète du groupement fonctionnel hydroxyle dans la structure finale, nous avons essayé de protéger le β -D-glucose en utilisant le chlorure de tosyloxy comme groupe protecteur, afin de le déplacer ultérieurement par le (*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle, ce qui nous conduira à notre cible.

3.3.3.1. La protection de l'anomère β -D-glucose

La protection est se fait en traitant le sucre protégé dans une solution de NaOH et du chlorure de tosyloxy TsCl. Après filtration et évaporation, le produit obtenu a un aspect pâteux marron, avec un rendement de 48%.

✓ Mécanisme réactionnel

Le déroulement de cette réaction peut être expliqué par le mécanisme suivant :

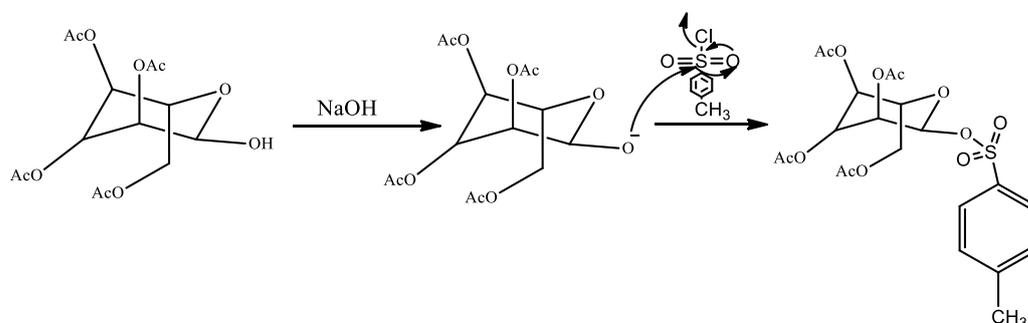


Schéma 24 : Tosylation du β -D-glucose.

3.3.3.2. *O*-glycosylation du β -(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phénoxy) tétra hydro-2*H*-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate

La glycosylation est une réaction de couplage qui peut avoir lieu à la position anomérique (C1-OH) d'un saccharide, avec une autre molécule ⁽³⁹⁾.

Pour aboutir à notre produit, nous avons utilisé la catalyse de transfert de phase. A cet effet, le dérivé phénolique est d'abord dissous dans une solution aqueuse de NaOH pour former l'anion phénolate. Après dissolution complète, le sucre tosylé dissous dans le DCM est introduit dans le milieu réactionnel, suivi du bromure de tétrabutyl ammonium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 72h. A la fin de ce temps, on sépare acidifie le milieu avec du HCl à 5% et on sépare les deux phases. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du DCM et les phases organiques sont réunies. Après lavage et séchage, on obtient le β -(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phénoxy) tétra hydro-2*H*-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétraacétate de couleur marron avec un rendement de 83%.

L'analyse infrarouge montre bien l'obtention du produit attendu avec notamment les bandes caractéristiques suivantes : C≡N : 2209, C=O : 1559, C (aromatique)-O-C (aliphatique) : 1206, C-O (ester) : 1152. La bande caractéristique de l'hydroxyle du phénol a complètement disparu. Ce produit prend du temps à cristalliser et nous l'avons laissé à l'aire libre.

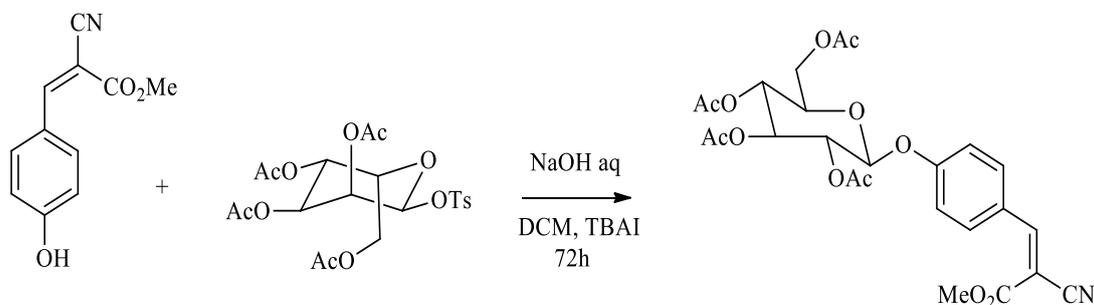


Schéma 25 : *O*-glycosylation.

Partie Expérimentale

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

- Point de fusion

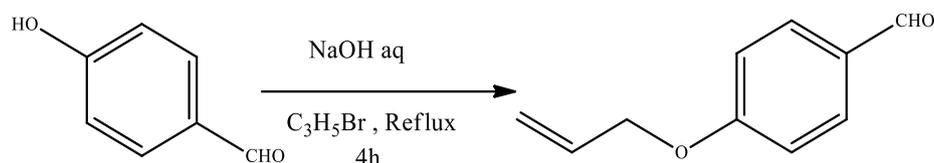
Les températures de fusion ont été mesurées sur un appareil banc Kofler HEIZBANK du type WME 50-250°C.

- Spectres Infra Rouge

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été effectués au Laboratoire de recherche des macromolécules sur un appareil Agilent Technologies FTIR.

Synthèse organique

1. Protection du *p*-hydroxybenzaldéhyde (*p*-HBA)



• Protocole 1

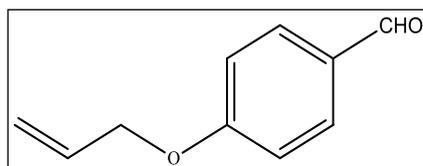
Mode opératoire

Dans un erlenmeyer rodé de 100 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit du *p*-hydroxybenzaldéhyde (5g, 40,9mmol) dissous dans une solution basique froide de NaOH 2M (4g) dans 50 ml d'eau, puis on ajoute le bromure d'allyle C₃H₅Br (3ml). Lorsqu'on obtient une solution homogène, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 4h. On laisse le mélange refroidir, puis on vérifie que le pH reste basique.

A la dernière solution obtenue, on ajoute l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH acide. Ensuite, on extrait avec le dichlorométhane (DCM), puis on lave successivement avec une solution de bicarbonate de sodium, une solution saturée de NaCl et l'eau. La phase organique est séchée sur CaSO₄, filtrée puis évaporée.

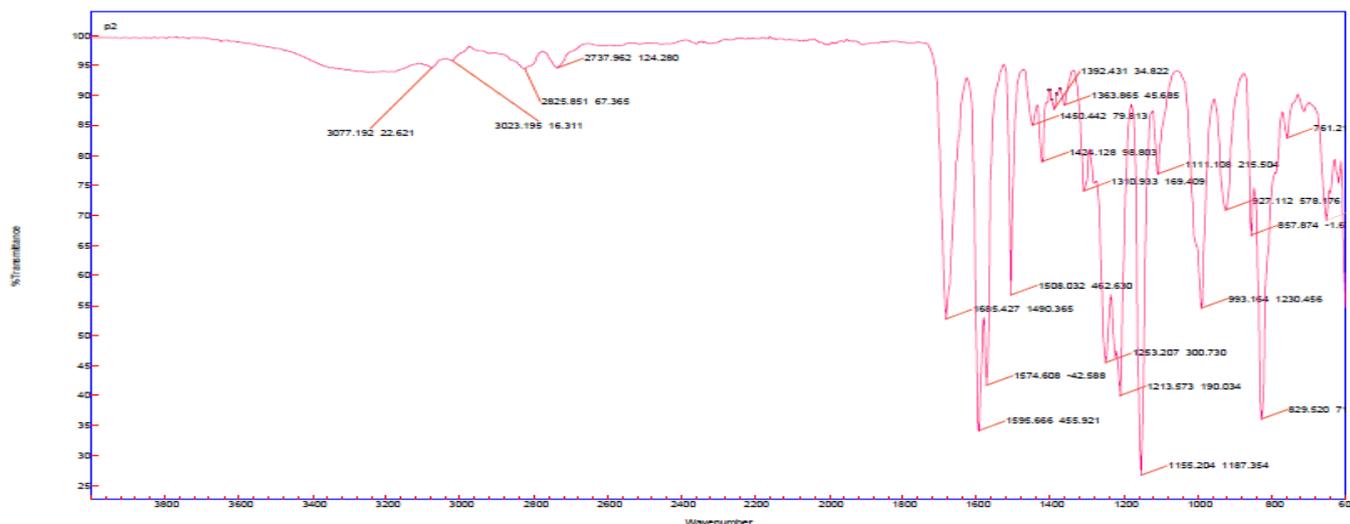
- Caractéristique physico-chimiques

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
4-allyloxy benzaldéhyde	liquide	jaune clair	162, 18	26,5

Structure 1 : C₁₀H₁₀O₂.

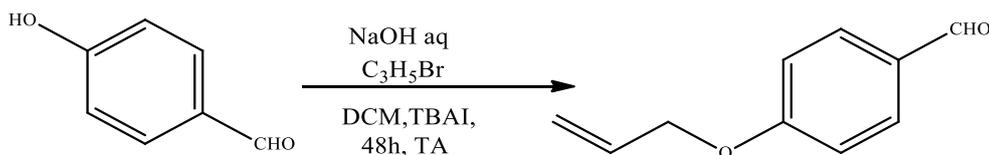
- Analyse infra rouge

Agilent Resolutions Pro



IR (cm⁻¹): C-H (aldéhyde): 2737, C=O: 1685, C=C (aromatique): 1383-1450, C=C (allyle): 1574-1595, C-O (éther): 1155.

• Protocole 2



Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit le NaOH (2,5g, 61,35mmol) dissous dans 80ml d'eau. Après refroidissement du mélange, on ajoute le *p*-hydroxy benzaldéhyde (5g, 40,9mmol), puis on ajoute le DCM, (80ml) et, à l'aide d'une seringue on ajoute le bromure d'allyle (9 ml, 12,34g) suivi de l'iodure de tétrabutyl ammonium (TBAI) (1,5g, 4,09mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 48h. On obtient deux phases et la phase organique est séparée ; la phase aqueuse est extraite avec le DCM (2x20 ml). Ensuite, les extraits organiques réunis sont extraits avec 20ml d'eau et

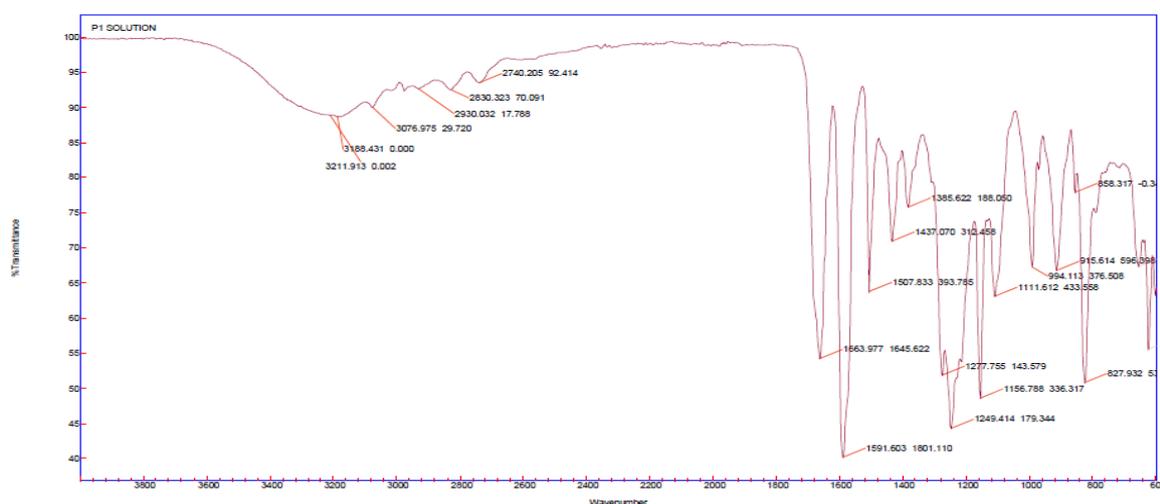
d'hexane, lavés avec de l'eau et une solution saturée du NaCl puis, une solution de NaOH 2M, et extraits une dernière fois, séchés sur CaSO₄, filtrés puis évaporés sous pression réduite pour obtenir le 4-allyloxy benzaldéhyde.

- Caractérisation physico-chimique

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
4-allyloxy benzaldéhyde	Liquide	jaune clair	162,18	90

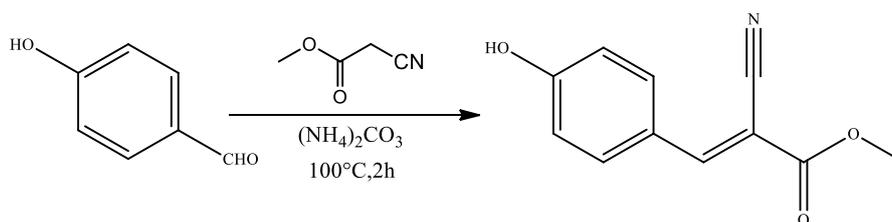
- Analyse infra rouge

Agilent Resolutions Pro



IR (cm⁻¹): C-H (aldéhyde): 2830-2740, C=O: 1663, C=C (aromatique): 1385-1437.

2. Synthèse de Knoevenagel



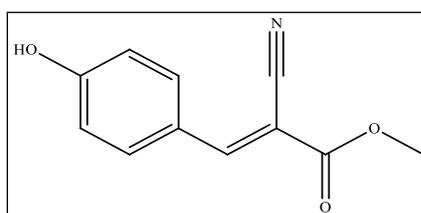
Mode opératoire

Dans un bécher de 250ml, on introduit le *p*-hydroxy benzaldéhyde (10g, 81,8mmol), puis on ajoute le carbonate d'ammonium (2éq, 15,7g) et le cyanoacétate de méthyle (1éq, 7,2ml). On chauffe à 100°C sous une faible agitation durant 2h. Après refroidissement, on ajoute 50ml d'eau, puis on acidifie avec l'acide chlorhydrique à 5% jusqu'à l'obtention d'un pH acide. Ensuite, on extrait avec le DCM (20ml). La phase organique obtenue est lavée avec l'eau

saturée en NaCl, séchée sur CaSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite, pour obtenir le (E)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle.

- Caractéristiques physico-chimiques

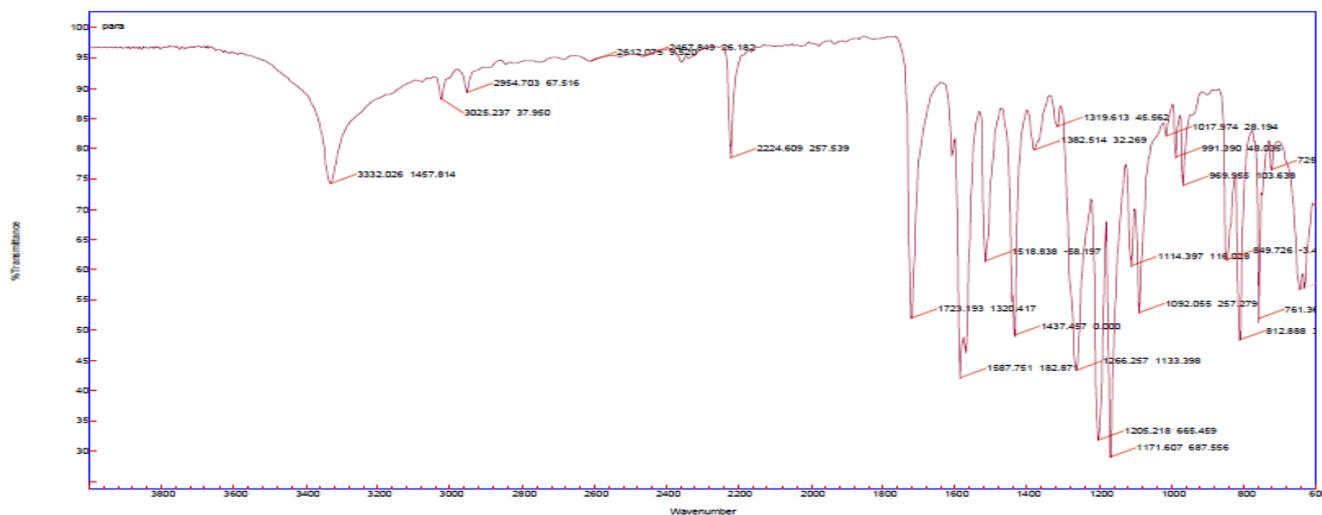
Produit	Etat physique physique	Aspect	T fusion (°C)	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
(E)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle	Solide	Marron	204	203,06	70,51



Structure 2 : C₁₁H₉NO₃.

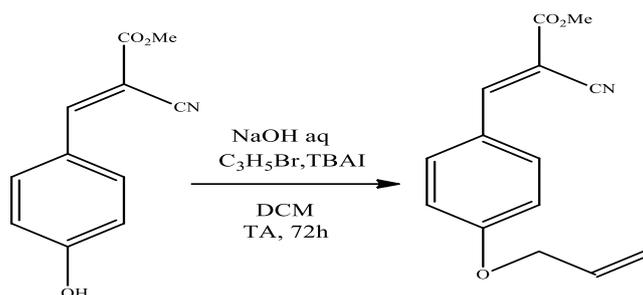
- Analyse infra rouge

Agilent Resolutions Pro



IR (cm⁻¹): O-H: 3332, C≡N: 2224, C=O: 1723, C=C (aromatique): 1319- 1382, C-O: 1205, C-O-C (ether): 1171.

3. *O*-Allylation

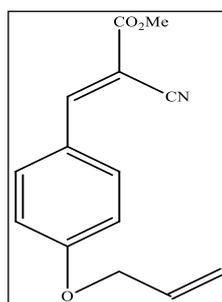


Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 250ml, on introduit le NaOH (7,38mmol, 0,29g) dans 25 ml d'eau. Après refroidissement du mélange, on ajoute le (*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle (1g), puis 25ml de DCM. A l'aide d'une seringue, on ajoute le bromure d'allyle (1,1ml, 1,48g) et à la fin, on introduit le TBAI (4,92mmol, 0,5g) et le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 72h. On obtient deux phases et on récupère la phase aqueuse. La phase organique restée dans l'ampoule est rincée avec l'éthanol jusqu'à récupération totale du produit dont on élimine le solvant sous pression réduite pour obtenir le (*E*)-3-(4-allyloxy) phényl)-2-cyanoacrylate de méthyle.

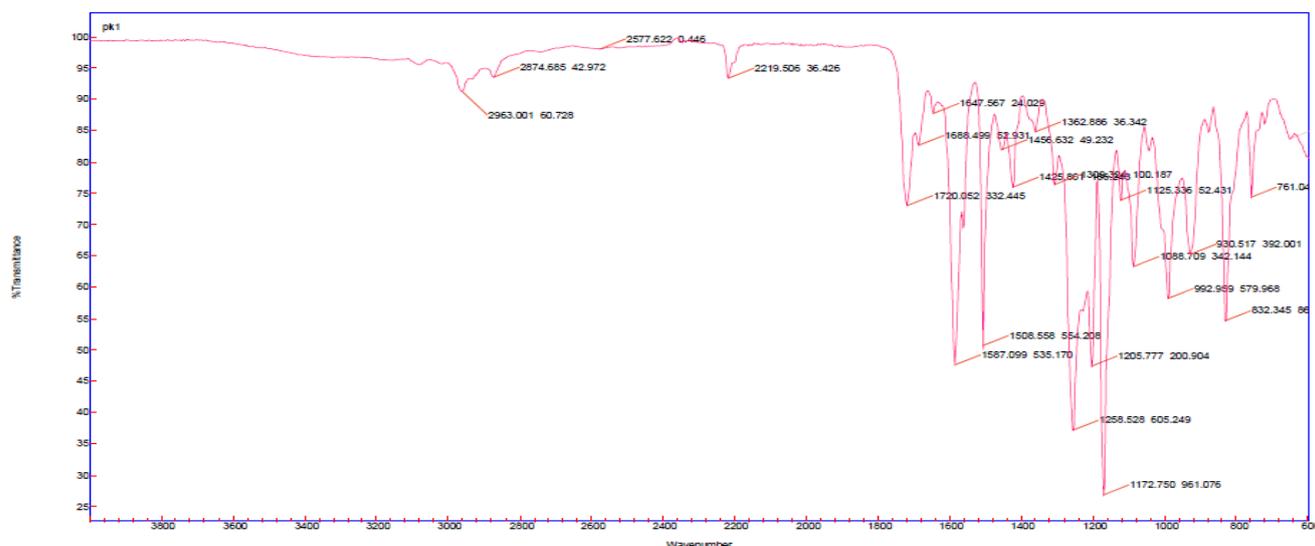
- Caractéristiques physico-chimiques

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
(<i>E</i>)-3-(4-allyloxy) phényl)-2-cyanoacrylate de méthyle	Liquide	Marron	243,09	92,14



Structure 3: C₁₄H₁₃NO₃.

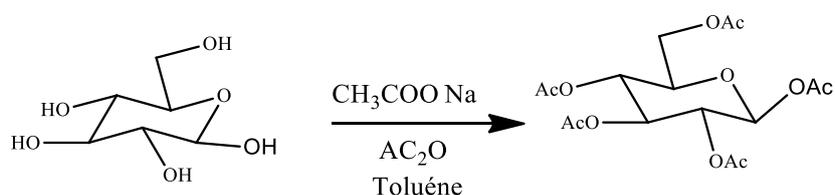
- Analyse infrarouge
Agilent Resolutions Pro



IR (cm⁻¹): C≡N: 2219, C=O: 1720, C=C (allyle): 1688-1647, C=C (aromatique): 1508-1425, C-O (allyl-éther): 1258, C-O: 1172.

Deuxième synthon

1. Synthèse du pentaacétate de β-D-glucopyranoside



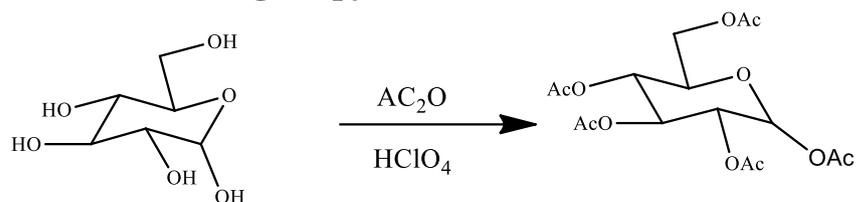
Mode opératoire

Dans un ballon de 250ml, on introduit un mélange d'anhydride acétique (100 ml, 1,06mol) et l'acétate de sodium (5,0 g, 60,9 mmol) et du toluène (250 ml), puis le D-glucose (25g, 0,14 mol) est ajouté par portions à la solution qui est agitée vigoureusement pour permettre à chaque portion de sucre de se dissoudre complètement. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous agitation pendant 3 h. Ensuite on ajoute de l'eau (100 ml) et on neutralise avec une solution à 3% de NaOH. Ensuite, la couche organique est évaporée à moitié, on filtre les cristaux précipités pour obtenir le pentaacétyl-β-D-glucopyranose pur.

- *Caractéristiques physico-chimiques*

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	T fusion (°C)	Rendement (%)
1, 2, 3, 4,6-Pentaacétyl-β-D-glucopyranose	Cristaux	Blanc	390,12	150	77

2. Synthèse du pentaacétate- α -D-glucopyranoside

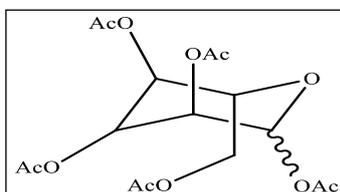


Mode opératoire

Le D-glucose (3g) est introduit dans un ballon contenant de l'anhydride acétique (10 ml) puis on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une pipette 0,7 ml d'acide perchlorique HClO_4 (70%) jusqu'à la dissolution du glucose à une température ne dépassant pas 35 °C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis on verse la solution dans un bécher contenant de l'eau glacée, et on poursuit l'agitation puis on laisse reposer. On filtre et lave avec suffisamment d'eau froide puis on sèche et recristallise dans l'éthanol chaud pour obtenir le pentaacétate- α -D-glucopyranose.

- Caractéristiques physico-chimiques

Produit	Etat physique	Aspect	T Fusion °C	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
1, 2, 3, 4,6-Penta-acétyl- α -D-glucopyranose	Cristaux	Blanc	110	390,12	90

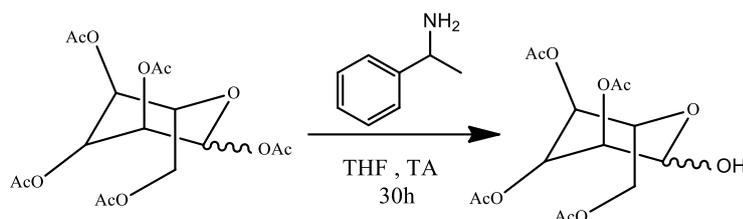


Structure 4 : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$.

- Analyse infra rouge

IR (cm^{-1}): C=O (ester): 1730.

3. Synthèse du 2, 3, 4,6-tétraacétyl β -D-glucopyranoside

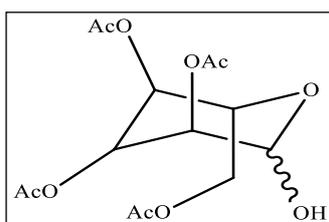


Mode opératoire

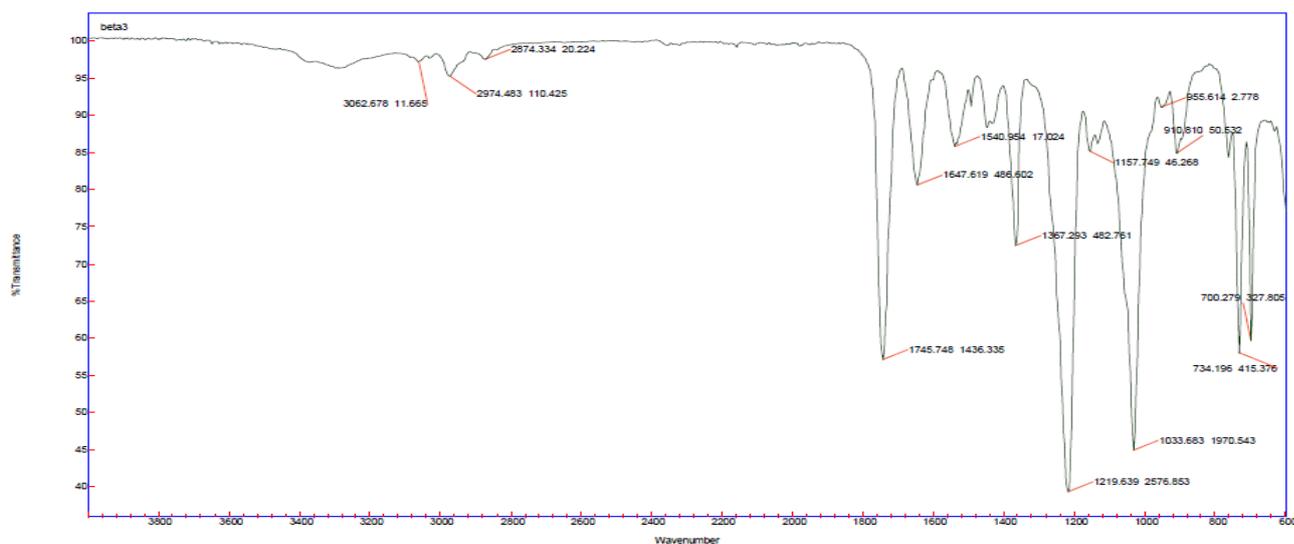
Dans un bicol de 100ml, on introduit le (α, β) -D-glucopyranoside (2, 56mmol, 1g) et la α -méthyl benzylamine (7,57mmol, 0,4ml), ainsi que du THF (11,6ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30h. Le solvant est éliminé et le résidu dissous dans le DCM (10ml), puis lavé avec une solution de HCl (1N, 20ml) et de l'eau 10ml. Puis le tout est séché sur CaSO₄ et filtré.

- Caractéristiques physico-chimiques

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
β - (2s, 3s, 5s,-)2-(acétoxyméthyl)-6-hydroxytétrahydro-2H-pyran-3, 4, 5, triyl triacétate.	Pâteux	Marron	348,11	80
α - (2s, 3s, 5s,-)2-(acétoxyméthyl)-6-hydroxytétrahydro-2H-pyran-3, 4, 5, triyltriacétate	Pâteux	Transparent	348,11	90

**Structure 5:** C₁₄H₂₀O₁₀.**- Analyse infra rouge** **β – D-glucopyranoside**

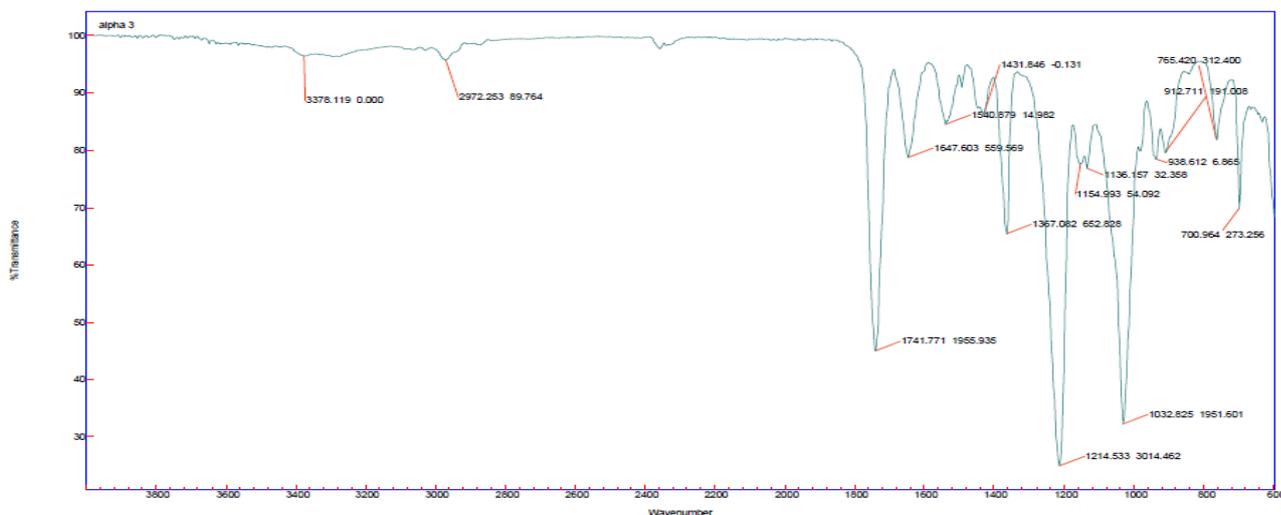
Agilent Resolutions Pro



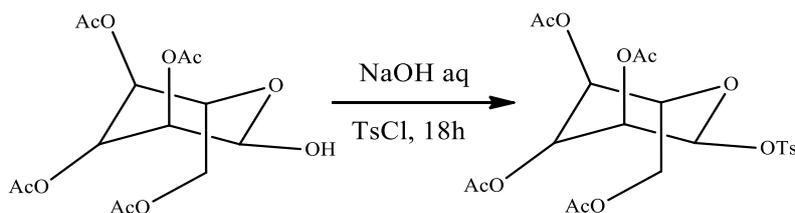
IR (cm⁻¹): OH: 3300, C=O: 1745, C-O (ester): 1219.

α -D-glucopyranoside

Agilent Resolutions Pro



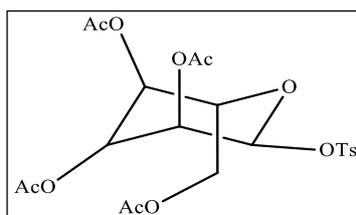
IR (cm⁻¹): O-H: 3378, C=O: 1741, C-O (ester): 1214.

4. O-glycosylation du D-glucopyranoside**4.1. La protection de l'anomère β -D-glucopyranoside****Mode opératoire**

Dans un ballon bicol de 250ml, on introduit le β -(2*s*, 3*s*, 5*s*)-2-(acétoxy méthyl)-6-hydroxy tétrahydro-2H-pyran-3, 4, 5, triyl triacétate (0,5g, 1,43mmol) dans une solution de NaOH 10% (1.5éq, 0,08 g) et du chlorure de tosylo TsCl (1éq, 0,28g). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. La dernière solution obtenue est neutralisée avec du HCl à 5%, et ensuite on extrait avec le DCM, puis on lave successivement avec une solution saturée de NaCl et l'eau. La phase organique est séchée sur CaSO₄, filtrée puis évaporée.

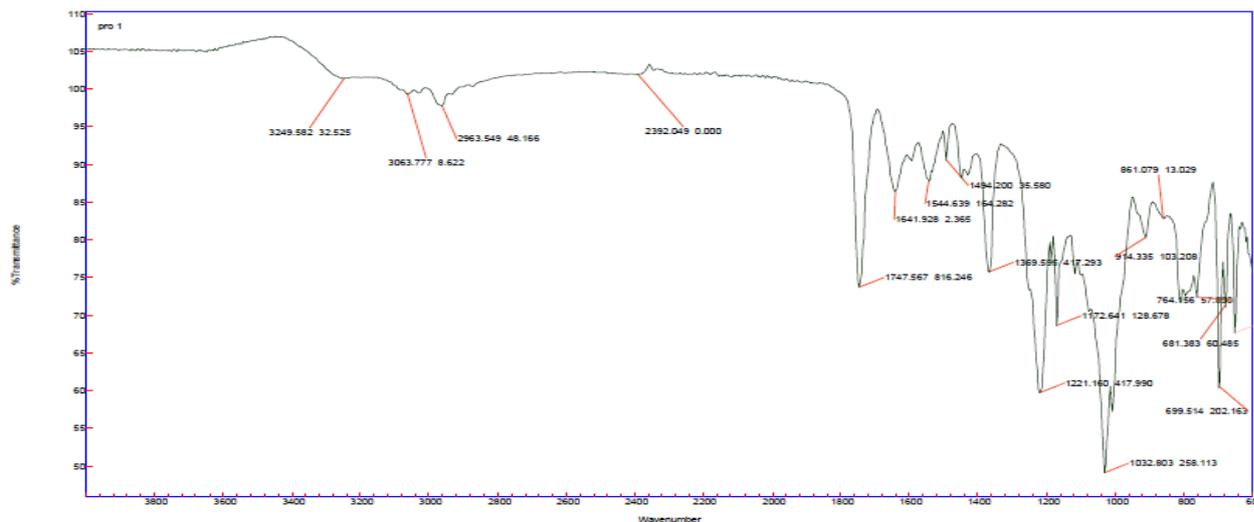
- Caractéristiques physico-chimiques

Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-(acétoxy méthyl)-6-(tosyloxy) tétrahydro-2H-pyran-3, 4, 5-triyl triacétate.	Pâteux	Marron	502,49	48,61

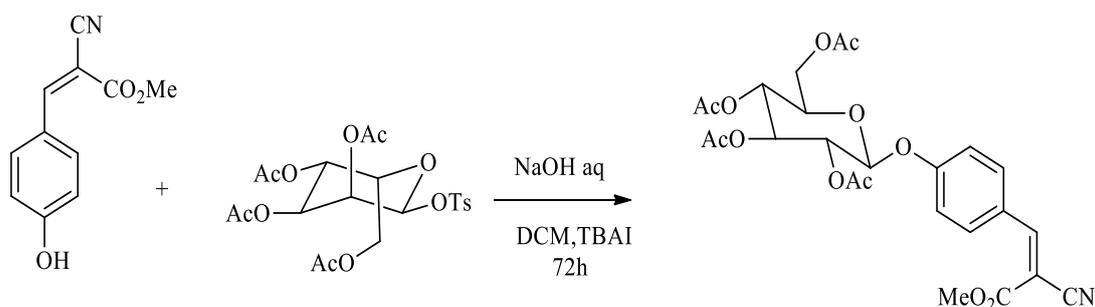
Structure 6: C₂₁H₂₆O₁₂S

- Analyse infra-rouge

Agilent Resolutions Pro



IR cm⁻¹: C=O: 1747, C-O-C (ether): 1032, C-O (ester): 1221.

4.2. La *O*-glycosylation

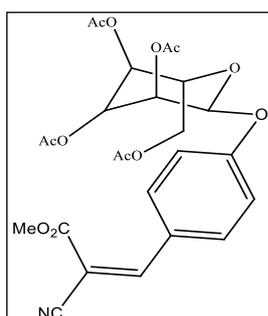
Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit le NaOH (7,38mmol, 0,29g) dissous dans 25ml d'eau. Après refroidissement du mélange, on ajoute le (*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxyphényl) acrylate de méthyle (1g, 4,92mmol) puis on ajoute le dichlorométhane (25ml) puis, on ajoute le 0,35g de (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-2-(acétoxyméthyl)-6-(tosyloxy)tétrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacétate suivi de l'iodure de tétrabutylammonium(TBAI) (0,5, 0,49 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 48h. On obtient deux phases et la phase organique est séparée ; la phase aqueuse est extraite avec le DCM (2x20 ml), lavée avec de

l'eau et une solution saturée du NaCl, séchée sur CaSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le β -(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phénoxy) tétra hydro-2H-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate

- Caractéristiques physico-chimiques

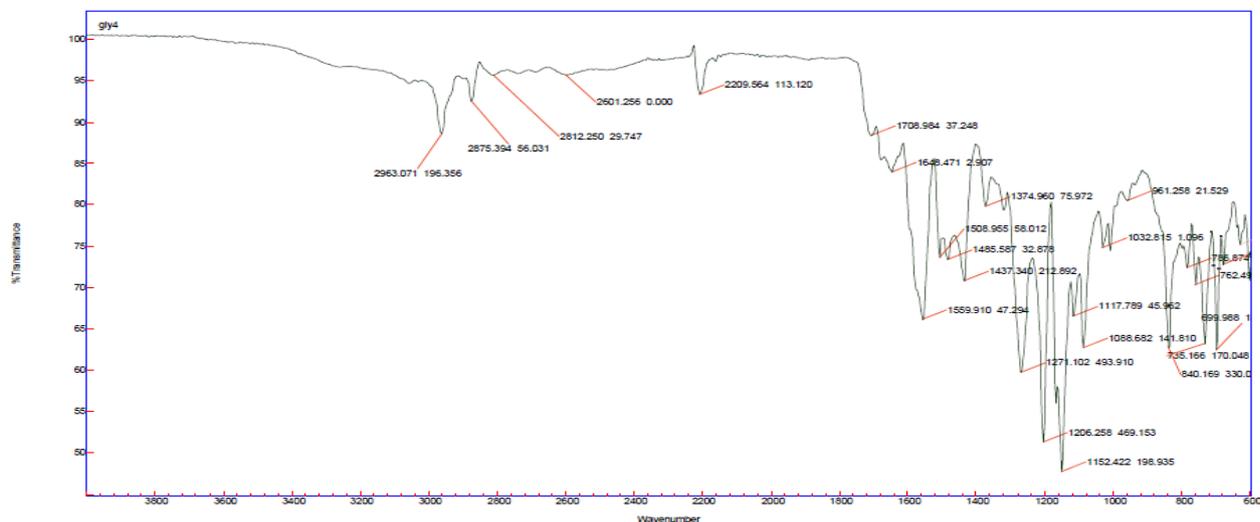
Produit	Etat physique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	Rendement (%)
β -(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6-(4-((<i>E</i>)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phénoxy) tétra hydro-2H-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate .	Pâteux	Marron	533,48	83,78



Structure 7 : C₂₅H₂₇NO₁₂ .

- Analyse infra rouge :

Agilent Resolutions Pro



IR cm⁻¹: C≡N : 2209, C=O : 1559, C (aromatique)-O-C (aliphatique) : 1206, C-O (ester) : 1152.

Conclusion et perspective

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Les polyphénols ont acquis une importance croissante, notamment à cause de leurs effets bénéfiques sur la santé. Leur rôle d'antioxydants naturels suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives.

Le resvératrol ainsi que ses dérivés et analogues se comportent comme des stimulants de l'immunité, et permettent d'envisager non seulement la prévention des pathologies majeures, mais également leur guérison par le biais de la nutrition. Les polyphénols semblent être des agents neuroprotecteurs potentiels par leur capacité à inhiber et/ou à moduler plusieurs processus neurodégénératifs. Leurs effets neuroprotecteurs dans des modèles *in vitro* et *in vivo* sur les troubles neurodégénératifs sont de plus en plus documentés.

Notre travail consiste à effectuer la synthèse de composés à base de fragments analogues et proches de ceux du resvératrol, et ceci afin de trouver des agents thérapeutiques potentiels qui permettent de développer de nouvelles molécules susceptibles d'être utilisées dans le traitement des diverses neuropathies dégénératives.

En effet, le fragment β -(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phénoxy) tétra hydro-2H-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate, obtenu au cours de nos travaux a été synthétisé à partir des réactifs disponibles dans notre groupe de recherche. Nous nous sommes inspirés des travaux réalisés au paravent au sein de notre équipe de recherche et qui se poursuivent.

Il est donc nécessaire de pour suivre ces travaux non seulement sur le plan de la synthèse, mais aussi de les soutenir d'avantage par des évaluations *in vitro* et *in vivo* afin d'aboutir à des molécules dont l'activité thérapeutique sera modulée dans le sens où les véritables bénéficiaires seront le malade et toute la société.

Références Bibliographiques

REFERENCES

1. M. Benmahdjoub, M. Sadibelouiz, « Etude clinique et génétique du Parkinson familial ». Thèse de Doctorat en sciences médicales. *Université SAAD DAHLEB BLIDA, Faculté de médecine de Blida*, **2018**,10-15-19.
2. H. Temsamani, « Etude des effets neuroprotecteurs des stilbènes de la vigne sur la maladie de Parkinson ». Thèse de Doctorat en médecine humaine et pathologie. *Université de Bordeaux*, **2015**, 36.
3. J. Kajima Mulengi, Chimie organique et maladies chroniques Chap. IV Cancer, Cœur, Cerveau, Diabète, Pages 398-430, Un autre regard. Publié le 29 avril **2019**, *Editions Universitaires Européennes* (536 pages). ISBN-13: 978-613-8-48577-3. ISBN-10:6138485777. EAN: 9786138485773. *International Book Market Service Ltd. Brivibasgatve 197, LV-1039, Riga, Latvia, European Union*.
4. J. Blanchet, « Effet neuroprotecteur du *trans*-resvératrol dans un modèle in vitro et in vivo de la maladie de Parkinson ». Mémoire de recherche en Biologie médicale. *Université du Québec à Trois-Rivières*, **2006**, 15-17.
5. K .Arraki, « Les stilbénoides chez les Cypéracées: isolation, identification et étude de leurs activités biologiques, identification et dosage des stilbènes dans des vins Tunisiens ». Thèse de Doctorat en Sciences, Technologie, santé. *Université de Bordeaux et de l'université de Carthage*, **2014**, 8-9.
6. G. Solladié, Y. Pasturel-Jacopé, J. Maignan, A re-investigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction, Application to the synthesis of aryl cinnamic acids. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3315-21.
7. T .Chastang, « Etude de la synthèse du resvératrol et de ses dérivés (viniférines) par des suspensions de cellules de vigne et optimisation de la production en bioréacteur ». Thèse de Doctorat en Génie des Procédés, Biotechnologie végétale. *École centrale Paris*, **2014**, 35-36.
8. G. Bureau, « Deux phyto-estrogènes, le resvératrol et la quercétine réduisent la mort neuronale induite par le stress oxydatif et l'inflammation ». Mémoire de recherche en biophysique et Biologie cellulaire. *Université du Québec à Trois-Rivières*, **2006**, 45-46.
9. S. Rasouri, M. Lagouge, J.Auwerx, SIRT1/PGC-1-Un axe neuroprotecteur. *médecine/sciences*, **2007**, 23, 840-4.
10. X. Wang, S. Ma, B. Yang, T. Huang, N. Meng, L. Xu, et al, Resveratrol promotes hUC-MSCs engraftment and neural repair in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research*, **2018**, 339, 297-304.
11. C. Vidoni, E. Secomandi, A. Castiglioni, MA. Melone, C. Isidoro, Resveratrol protects neuronal-like cells expressing mutant Huntingtin from dopamine toxicity by rescuing ATG4-mediated autophagosome formation. *Neurochemistry international*, **2018**, 117, 174-87.
12. A. Commeau, M. Matteis, « Le resvératrol partie 1 : A l'officine ,partie 2 : Alternative naturelle d'avenir pour le traitement du cancer et les maladies neurodégénératives ». Thèse de Doctorat en Pharmacie. *Faculté de Pharmacie de Marseille*, **2017**, 139-142.
13. F. Hauss, « Composés hybrides resvératrol/oméga-alcanols: Modulateurs de l'activation microgliale et inducteurs de la différenciation cellulaire ». Thèse de Doctorat en chimie organique. *Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2006**, 4-7.

14. C. Poissant, Soutenir l'action intersectorielle favorable à la santé et au bien-être. Évaluation d'implantation d'une stratégie transversale du Plan d'action régional, *Service de surveillance, recherche et évaluation Direction de santé publique de Lanaudière*, **2012**, 352.
15. La génétique et la maladie d'Alzheimer, *Société Alzheimer du Canada*, **2014**, 1-3.
16. L. Pasteur, « les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer ». Thèse de Doctorat en Pharmacie. *Université Toulouse III-Paul Sabatier*, **2013**, 9-10.
17. M.C. Sansregret, G. Landry, La maladie d'Alzheimer, Les nouvelles connaissances usuelles. *Bibliothèque nationale du Québec*, **2011**.
18. La-maladie-d-Alzheimer-et-les-autres-démences. *Santé publique France* Publié le 20/09/2016- Dernière mise à jour le 05/06/2018 (Google).
19. L. Marfai, « Les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer ». Thèse de Doctorat en Pharmacie. *Université de Lorraine*, **2013**,47-4.
20. La maladie d'Alzheimer, Avril **2008**, 168-170.
21. H. Zeraoula, M. Hamici, CH. Nouddria, « Evaluation d'une activité anti-inflammatoire d'une plante médicinale ».Thèse de Doctorat en Biologie. *Université du 8 mai 1945 Guelma*, **2018**.
22. B. Elahi, N. Phielipp, R. Chen, N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **2012**, 39, 465-72.
23. J. Sternon, JC. Bier, La mémantine (Ebixa®), modulateur glutamatergique. *Revue médicale de Bruxelles*, **2004**, 25, 93-7.
24. https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/09/21/alzheimer-1-million-de-malades-2-millions-d-aidants-20-milliards-d-euros-de-couts-et-0-traitement_5358249_4355770.html.
25. K. Dufresne, « Modulations centrale et périphérique du neurotransmetteur dopamine dans un modèle de rat hyperglycémique ». Mémoire de master en Biologie et cellulaire et molécule. *Université du Québec à Trois-Rivières*, **2018**, 12-13.
26. A. Trigalou, « le resvératrol: une thérapeutique d'avenir pour la maladie parodontale chez le patient diabétique ». Thèse de Doctorat en chirurgie dentaire. *Université Toulouse III-Paul Sabatier*, **2012**, 75-77.
27. J. Renaud, M-G. Martinoli, Propriétés neuroprotectrices, antioxydantes et anti-inflammatoires du resvératrol dans les neurones dopaminergiques, *Médecine Sciences Amérique*, **2011**, 1, 1-14.
28. JC. Desport, P. Couratier, Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition clinique et métabolisme*, **2002**, 16, 253-9.
29. M. T. Konieczny, B. Horowska, A. Kunikowski, J. Konopa, K. Wierzba, Y. Yamada, T. Asao, Synthesis and Reactivity of 5,8-Dihydroxythioflavanone Derivatives. *Journal Organic Chemistry*, **1999**, 64, 359-364.

-
30. S. V. Chankeshwara, R. Chebolu, A. K. Chakraborti, Organocatalytic Methods for Chemoselective O-tert-Butoxycarbonylation of Phenols and Their Regeneration from the O-t-Boc Derivatives. *Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, S. A. S. Nagar 160 062, Punjab, India, Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *21*, 8615-8618.
 31. Z. Cheraiet, synthèse et étude structurale de différents composés : Protection/Déprotection des N-Cbz,N-Ts et O-Boc dans des conditions éco-environnementales, *Université Badji Moukhtar –Annaba*, **2013**, 86-87.
 32. H. X. Liu, Y. Q. Dang, Y. F. Yuan, Z. F. Xu, S. X. Qiu, H. B. Tan, Diacyl Disulfide: A Reagent for chemoselective acylation of phenols enabled by 4-(*N,N*-Dimethylamino) pyridine catalysis. *Organic Letters*, **2016**, *21*, 5584-5587.
 33. SR. Senthamizh, R. Nanthini, G. Sukanyaa, The Basic Principle of phase –transfer catalysis, some Mechanistic Aspects and Important Applications. *International Journal of Scientific & Technology Research*, **2012**, *1*, 2277-8616.
 34. H. M. Yang, C. C. Huang, Green conversion of phenolic compound to benzoate over polimer-supported phase transfer catalysis. *Department of Chemical Engineering National Chung Hsing University*, **2009**, *128*, 235-242.
 35. S. Mallouk, Kh. Bougrin, A. Laghzizil, R. Benhida, Condensation Knoevenagel sans solvant et efficace assistée par micro onde, un protocole durable utilisant l’hydroxyapatite de calcium poreuse comme catalyseur. *Open Access Molecules*, **2010**, *2*, 813-823.
 36. I. Mami, « synthèse d’un dérivé de l’acide cinnamique ». Mémoire de master en chimie Bio-Organique et Thérapeutique. *Université Abou Bakr Belkaid faculté de Tlemcen*, **2015**, 25-26.
 37. N. Boursali, « Synthèse d’un analogue de fragment du Glutathion ». Mémoire de master en Bio-Organique et Thérapeutique. *Université Abou Bakr Belkaid faculté de Tlemcen*, **2015**, 34-35.
 38. V. Bourgeau, « Développement d’un système de régénération d’UDP-GA1NAC pour la glycosylation enzymatique d’oligosaccharides et de peptides d’intérêt thérapeutique ». Thèse de Doctorat en Biochimie. *Université d’Orléans*, **2006**, 15-18.
 39. A. M. Downey, M. Hocek, Stratégies visant à protéger la glycosylation exemple de groupes par activation sélective du centre anomérique. *Beilstein J.Org.Chem.* **2017**, *13*, 1239-1279.

Résumé

Introduction : Il est bien connu actuellement que le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors de la maladie d'Alzheimer. Face à l'absence totale de traitement curatif pour cette maladie, les voies de recherches se multiplient pour trouver de nouvelles molécules plus efficaces et qui possèdent des propriétés neuroprotectrices.

Objectif : Notre travail consiste à effectuer la synthèse de composés à base de fragments analogues et proches de ceux du resvératrol, et ceci afin de trouver des agents thérapeutiques potentiels qui permettent de développer de nouvelles molécules susceptibles d'être utilisées dans le traitement des diverses neuropathies dégénératives.

Matériels et méthodes : La décomposition rétro-synthétique du resvératrol conduit au *p*-hydroxy benzaldéhyde et au 1,3-dihydroxy-5-(halogénométhyle) benzène. Deux voies de synthèse s'offrent à nous afin de former les différents fragments analogues à ceux du resvératrol.

Résultats : le fragment β -(2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(4-((*E*)-2-cyano-3-méthoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phénoxy) tétra hydro-2H-pyran-2, 3, 4, 5-tétrayl tétracétate, obtenu au cours de nos travaux été synthétisé à partir des réactifs disponibles dans notre groupe de recherche. Nous nous sommes inspirés des travaux réalisés au paravent au sein de notre équipe de recherche et qui se poursuivent.

Conclusion : le resvératrol a maintenant fait l'objet de plusieurs études scientifiques grâce à ces propriétés et ces bienfaits pour notre santé et pour nos cerveaux. Il est donc nécessaire de pour suivre ces travaux non seulement sur le plan de la synthèse, mais aussi de les soutenir d'avantage par des évaluations *in vitro* et *in vivo* afin d'aboutir à des molécules dont l'activité thérapeutique sera modulée dans le sens où les véritables bénéficiaires seront le malade et toute la société.

Abstract

Introduction: It is currently well known that oxidative stress is involved in the mechanisms of cell death during Alzheimer's disease. Faced with the total lack of curative treatment for this disease, the search is multiplying to find new and more effective molecules that have neuroprotective properties.

Objective: Our work consists of synthesizing compounds based on analogous fragments similar to those of resveratrol, in order to find potential therapeutic agents that make it possible to develop new molecules that can be used in the treatment of various neuropathies degenerative.

Materials and Methods: The retrosynthetic decomposition of resveratrol results in p-hydroxy benzaldehyde and 1,3-dihydroxy-5- (halomethyl) benzene. Two synthetic routes are available to us to form the different fragments similar to those of resveratrol.

Results: The β - (2S, 3R, 5S, 6S) -6- (4 - ((E) -2-cyano-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phenoxy) tetrahydro fragment -2H-pyran-2,3,5,5-tetraethyl tetracetate, obtained during our work was synthesized from the reagents available in our research group. We have drawn inspiration from the work done in the meantime within our research team and which is continuing.

Conclusion: Resveratrol has now been the subject of several scientific studies thanks to these properties and benefits for our health and for our brains. It is therefore necessary to follow this work not only in terms of synthesis, but also to support them more by in vitro and in vivo evaluations in order to lead to molecules whose therapeutic activity will be modulated in the meaning where the true beneficiaries will be the sick and the whole society.

ملخص

مقدمة: من المعروف حاليًا أن الإجهاد التأكسدي يشارك في آليات موت الخلايا أثناء مرض الزهايمر. في مواجهة النقص التام في العلاج العلاجي لهذا المرض، يتضاعف البحث للعثور على جزيئات جديدة وأكثر فعالية ذات خصائص واقية عصبية.

الهدف: يتكون عملنا من توليف المركبات على أساس شطايا مماثلة لتلك التي في ريسفيراترول ، من أجل العثور على العوامل العلاجية المحتملة التي تجعل من الممكن تطوير جزيئات جديدة يمكن استخدامها في علاج الاعتلالات العصبية المختلفة التنكسية.

المواد والطرق: يؤدي تحلل إعادة التخليق الصناعي للريسفيراترول إلى الحصول على هيدروكسي بنزالديهايد و 1.3 داي هيدروكسي-5 (هالوميثيل) البنزين. طريقتان اصطناعيتان متاحتان لنا لتشكيل شطايا مختلفة مماثلة لشطايا ريسفيراترول.

النتائج:

(2S) phen-، 3R، 5S، (E) -2-cyano-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl) phenoxy) -6- (4 - (6S) رباعيهدرو -22-pyran-، H 4،3، 5-tetraethyltetracetate، تم الحصول عليها خلال عملنا تم توليفه امن الكواشف المتوفرة في مجموعة الأبحاث لدينا. لقد استلهمنا من العمل المنجز في غضون ذلك داخل فريق البحث لدينا والذي مستمر.

الخلاصة: لقد كان ريسفيراترول الآن موضوع العديد من الدراسات العلمية بفضل خصائصه وفوائده لصحتنا ولأدمغتنا. لذلك من الضروري متابعة هذا العمل ليس فقط من حيث التوليف ، ولكن أيضًا لدعمهم بشكل أكبر من خلال التقييمات المخبرية والحيوية من أجل أن تؤدي إلى جزيئات التي سيتم تعديل نشاطها العلاجي بمعنى أن المستفيدين الحقيقيين هم المريض والمجتمع بأسره.