

Université Assane SECK de Ziguinchor



UFR Sciences et Technologies

Département de Chimie



Mémoire de Master

Spécialité : Synthèse Organique et Produits Naturels

Synthèse et caractérisation de bases de Schiff dérivées d'anthracènes et de naphthalènes : étude d'activité antidiabétique

Présenté par : **Mme Karime BA**

Soutenu publiquement le samedi 21 février 2026 devant le jury composé de :

Président du jury :	Dr Mbaye Diagne MBAYE	Maître de conférence, UASZ
Rapporteur :	Dr Mamadou LO	Maître-assistant, UASZ
Examineur :	Dr Armel DIATTA	Assistant associé, UASZ
Examineur :	Dr Rokhyatou SECK	Assistante associée, UASZ
Co-directeur :	Dr Oumar SAMBOU	Maître-assistant, UASZ
Directeur :	Pr Abdoulaye GASSAMA	Professeur titulaire, UASZ

Résumé

Le diabète représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, caractérisé par une prévalence en constante augmentation et des complications métaboliques sévères. Face à ce constat, cette étude s'est concentrée sur la synthèse et la caractérisation de nouvelles bases de Schiff dérivées d'anthracènes et de naphthalènes, dans la perspective de développer des agents antidiabétiques innovants. Les travaux ont consisté à effectuer des réactions de condensation de dérivés d'anthracènes et de naphthalènes portant des fonctions aldéhydes, avec différentes amines primaires aromatiques. Au terme de ce travail, une vingtaine de réactions de synthèses ont été réalisées. Sept produits ont été isolés et caractérisés par résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H , ^{13}C et DEPT-135), et quatre d'entre eux ont donné des spectres propres avec de bons rendements.

Mots clés : diabète, bases de Schiff, anthracènes, naphthalènes, activités antidiabétiques.

Abstract

Diabetes constitutes a major public health problem worldwide, characterized by a steadily increasing prevalence and severe metabolic complications. In response to this situation, the present study focused on the synthesis and characterization of new Schiff bases derived from anthracene and naphthalene, with the aim of developing innovative antidiabetic agents. The work involved condensation reactions between anthracene- and naphthalene-based derivatives bearing aldehyde functions and various aromatic primary amines. In total, around twenty synthesis reactions were carried out. Seven products were isolated and characterized by nuclear magnetic resonance (^1H NMR, ^{13}C NMR, and DEPT-135), among which four exhibited clean spectra and good yields.

Keywords : diabetes, Schiff bases, anthracene, naphthalene, antidiabetic activity.

Dédicaces

Au Tout-Miséricordieux,

Quelle que soit l'ampleur de ma gratitude, elle ne saurait égaler les bienfaits que Vous m'avez accordé. Votre présence constante à mes côtés a été ma plus grande source de force pour surmonter les épreuves. Par Sa Grâce et Sa Miséricorde, j'ai bénéficié de la santé et du courage nécessaires pour mener à bien ce travail.

À mon époux Mahamadou Yacine DIALLO, pour ton amour, ta patience et ton soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Merci du fond du cœur.

À mes parents, Ousmane BA et Awa DIALLO, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices et leur soutien sans faille tout au long de mes études. Vous êtes les fondations de mon cheminement.

À mes enfants, Maïmouna Bella et Amadou DIALLO, véritables sources de joie et de motivation,

À mes frères et sœurs, et tout particulièrement à Fatoumata Binta BA, je témoigne toute ma gratitude pour leur soutien constant, leur affection et leurs encouragements.

À ma belle-famille,

Je ne saurais terminer sans le dédier à la mémoire de ma défunte belle-mère, Maïmouna Bella BA, dont le souvenir, la bienveillance et les prières continuent de m'accompagner et de m'inspirer chaque jour.

À ma deuxième famille à l'UASZ,

À mon encadreur, Professeur Abdoulaye GASSAMA, pour son accompagnement, sa disponibilité et la qualité de ses conseils tout au long de ce travail.

À mes amis(es) et camarades de classe,

À vous tous, je dédie humblement ce travail, avec respect et reconnaissance.

Remerciements

Je rends d'abord grâce à Dieu le Tout-Puissant, qui m'a accordé la santé, la force et la volonté nécessaires pour entreprendre et achever ce travail.

La réalisation de ce mémoire est le fruit d'une collaboration précieuse avec de nombreuses personnes à qui j'adresse mes plus sincères remerciements.

Mes premiers remerciements vont tout naturellement à mon directeur de mémoire, le Professeur Abdoulaye GASSAMA, Professeur Titulaire à l'Université Assane SECK de Ziguinchor, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité, ses conseils avisés et son accompagnement constant tout au long de ce travail. Ses remarques pertinentes, son exigence scientifique et son soutien constant ont grandement contribué à la qualité de ce mémoire.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mes remerciements au co-directeur de mémoire Dr Oumar SAMBOU qui a accepté de co-encadrer et de guider mes premiers pas dans la recherche scientifique, mais aussi pour avoir participé à ma formation.

Je remercie également tous les membres du jury d'évaluation pour avoir accepté de consacrer leur temps à l'examen de ce mémoire, veuillez recevoir ici mes salutations respectueuses, notamment Pr Mbaye Diagne MBAYE (Président du jury), Dr Mamadou LO (Rapporteur), Dr Armel DIATTA (Examineur) et Dr Rokhyatou SECK (Examineur).

Je remercie l'ensemble des enseignants chercheurs et membres du département de chimie pour la qualité de l'enseignement dispensé tout au long de ce Master en Synthèse organique et produits naturels (SOPN), ainsi que pour les connaissances et compétences qu'ils m'ont transmises, notamment : Pr Abdoulaye GASSAMA, Pr Mbaye Diagne MBAYE, Pr Chérif BALDÉ, Pr Magatte CAMARA, Dr Oumar SAMBOU, Dr Mamadou LO, Dr Abdou MBAYE, Dr Armel DIATTA, Dr Anastasie MANGA, Dr Saïdou Nourou DIOP, Dr Insa BADIANE, Dr Mame Seyni SYLLA, Dr Albert Manga BADIANE, Dr Rokhyatou SECK Dr Moussa TOURE et Dr Daouda NDIAYE.

Je remercie chaleureusement Mme Fatoumata Mb. SOUMARE CAMARA, technicienne au Laboratoire de Chimie de l'Université Assane SECK de Ziguinchor.

J'exprime également toute ma gratitude aux doctorants que j'ai eu la chance de côtoyer au laboratoire durant cette période de recherche. Merci à Siga SAGNE, Ndèye Rokhaiyatou DIATTA,

Khalyl FALL, Binta SENE, Adjil Fatou Fall POUYE, Ramata Ousmane DIALLO, Ndèye Fatim FALL, Fabien B. DIATTA et à Fatou DIOUF pour leur aide précieuse, leurs conseils éclairés et leur bienveillance constante. Une mention spéciale à Marie SOW, pour sa disponibilité, son écoute et son soutien sans faille tout au long de cette expérience.

J'exprime toute ma gratitude à mes camarades de promotion pour leur solidarité et leur esprit de groupe, qui ont rendu cette formation plus enrichissante : Mariama DIATTA, Wilson A. BIAGUI, Simon DIATTA, Sérigne Saliou MBAYE, Mohamed El Bachir WOYAL, Abdoulaye Djibril TALL, Mohamed KANDE, Alpha Oumar BA, Mamadou Saliou DIALLO, Ngouye SALL, Fatou Bintou MANGA, Saly SADIO, Khémessse FAYE, Aminata DIOUF et Guignane NDONGUE.

Enfin, je souhaite remercier du fond du cœur ma famille et mes proches pour leur soutien indéfectible, leur patience et leurs encouragements tout au long de mon parcours universitaire. Mention spéciale à mon époux Mahamadou Yacine DIALLO, qui m'a permis de poursuivre mes études et aussi pour son aide précieuse dans la relecture de ce mémoire.

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ce mémoire par leurs conseils, leurs encouragements ou leurs suggestions, je vous dis merci.

Table des Matières

Résumé	i
Abstract	i
Dédicaces	ii
Remerciements	iii
Table des Matières	v
Liste des abréviations	vii
Liste des figures	viii
Liste des schémas	viii
Liste des tableaux	viii
Introduction	1
Chapitre I : Etude bibliographique	4
I.1 Généralités sur le diabète	4
I.1.1 Définition	4
I.1.2 Epidémiologie du diabète.....	4
I.1.3 Classification des types de diabète.....	5
I.1.3.1 Le diabète de type 1 (DT1).....	6
I.1.3.2 Le diabète de type 2 (DT2).....	6
I.1.4 Diagnostics du diabète	6
I.1.5 Traitement du diabète.....	7
I.1.5.1 L'insuline.....	7
I.1.5.2 Mesures hygiéno-diététiques	7
I.1.5.3 Les antidiabétiques oraux (ADO).....	7
I.1.5.4 Les agonistes des récepteurs GLP-1 (ou analogues du GLP-1)	8
I.1.5.5 Limites des traitements antidiabétiques actuels.....	8
I.2 Synthèses de bases de Schiff dérivés d'anthracènes et de naphthalènes.....	8
I.2.1 Historique sur les bases de Schiff	8
I.2.2 Définition	9
I.2.3 Mécanisme réactionnel de la formation des bases de Schiff (imines)	9
I.2.4 Classification des bases de Schiff	10
I.3 Activés antidiabétiques des bases de Schiff.....	11

I.3.1	Inhibition des enzymes α -amylase et de l' α -glucosidase.....	11
I.3.2	Inhibition de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)	12
I.3.3	Antioxydants et gestion du stress oxydatif.....	13
I.3.4	Modulation des récepteurs PPAR	13
I.4	Conclusion.....	14
Chapitre II :	Résultats et discussion	16
II.1	Synthèse et caractérisation des bases de Schiff.....	16
II.1.1	Synthèse et caractérisation du composé 3	16
II.1.2	Synthèse et caractérisation du composé 5	18
II.1.3	Synthèse et caractérisation du composé 7	20
II.1.4	Synthèse et caractérisation du composé 9	22
Conclusion et perspectives		26
Chapitre III :	Partie expérimentale	28
III.1	Matériels utilisés	28
III.1.1	Matériel de laboratoire	28
III.1.2	Réactifs :.....	28
III.1.3	Solvants de réaction	29
III.2	Méthodes d'analyses utilisées	29
III.2.1	Chromatographie	29
III.2.1.1	Chromatographie sur Couche Mince (CCM)	29
III.2.1.2	Chromatographie sur Colonne.....	30
III.2.2	Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	30
III.2.2.1	Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (RMN ^1H).....	30
III.2.2.2	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) et DEPT135.....	30
III.3	Mode opératoire	31
III.3.1	Synthèse du composé 3	31
III.3.2	Synthèse du composé 5	31
III.3.3	Synthèse du composé 7	32
III.3.4	Synthèse du composé 9	33
Annexes.....		34
Références Bibliographiques.....		40

Liste des abréviations

ADA :	Association américaine du diabète (American Diabetes Association)
CIM :	Classification internationale des maladies
DT1 :	Diabète de type 1
DT2 :	Diabète de type 2
FID :	Fédération Internationale du Diabète
IUPAC :	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (International Union of Pure and Applied Chemistry)
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
ADH :	Hormone antidiurétique
ADO :	Antidiabétiques oraux
DPP-4 :	Dipeptidyl peptidase-4
GLP-1 :	Peptide de type glucagon-1 (Glucagon-Like Peptide-1)
HbA1c :	hémoglobine glyquée
HGPO :	hyperglycémie provoquée par voie orale
IC ₅₀ :	Concentration inhibitrice médiane (indicateur du potentiel antidiabétique)
OGTT :	Test de tolérance orale au glucose (Oral Glucose Tolerance Test)
PPAR :	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)
Tyr547 :	Résidu acide aminé Tyrosine en position 547
π - π :	Interaction non covalente
Cy/AcOEt :	Cyclohexane / acétate d'éthyle
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
¹³ C NMR :	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone
¹ H NMR :	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
DEPT-135 :	Amélioration de la polarisation par transfert de distorsion à 135° (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer à 135°)
DMSO-d6 :	Diméthylsulfoxyde deutéré
HDO :	Molécule d'eau partiellement deutérée
δ :	Unité de déplacement chimique (shift)
J:	Constante de couplage
s, d, t, m :	Singulet, doublet, triplet, multiplet
ppm :	Parties par million

Liste des figures

<i>Figure 1 : Structures de base des Aldimines</i>	10
<i>Figure 2 : Structures de base des Cétimines</i>	11
<i>Figure 3 : Spectre RMN proton ^1H du composé 3.....</i>	17
<i>Figure 4 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé 3.....</i>	18
<i>Figure 5 : Spectre RMN proton ^1H du composé 5.....</i>	19
<i>Figure 6 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé 5.....</i>	20
<i>Figure 7 : Spectre RMN proton ^1H du composé 7.....</i>	21
<i>Figure 8 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé 7.....</i>	22
<i>Figure 9 : Spectre RMN proton ^1H du composé 9.....</i>	23
<i>Figure 10 : Spectre RMN du proton ^1H du composé 9 zoomé.....</i>	24
<i>Figure 11 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé 9.....</i>	25
<i>Figure 12 : Composé 3</i>	31
<i>Figure 13 : Composé 5</i>	32
<i>Figure 14 : Composé 7</i>	32
<i>Figure 15 : Composé 9</i>	33

Liste des schémas

<i>Schéma 1 : Réaction de formation des bases de Schiff.....</i>	9
<i>Schéma 2 : Mécanisme réactionnel d'obtention d'une base de Schiff.....</i>	10
<i>Schéma 3 : Synthèse de bases de Schiff comme inhibiteurs de l'α-amylase et l'α-glucosidase.</i>	12
<i>Schéma 4 : Synthèse de bases de Schiff comme inhibiteurs de DPP-4</i>	12
<i>Schéma 5 : Synthèse de bases de Schiff comme antioxydantes diabétique</i>	13
<i>Schéma 6 : Synthèse de bases de Schiff comme modulateurs des récepteurs PPAR.....</i>	14
<i>Schéma 7 : Synthèse du composé 3</i>	16
<i>Schéma 8 : Synthèse du composé 5</i>	18
<i>Schéma 9 : Synthèse du composé 7</i>	20
<i>Schéma 10 : Synthèse du composé 9</i>	22

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Prévalence du diabète dans le monde, en Afrique et au Sénégal.....</i>	4
<i>Tableau 2 : Réactifs utilisés lors des synthèses</i>	28
<i>Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques des solvants utilisés.....</i>	29

Introduction

Le diabète constitue aujourd'hui l'une des pandémies les plus préoccupantes du XXI^e siècle, avec une prévalence mondiale en constante augmentation. Selon les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID), près de 589 millions d'adultes âgés entre 20 ans et 79 ans vivaient avec le diabète en 2024, un chiffre qui pourrait atteindre 853 millions d'ici 2050 [1]. Cette pathologie métabolique chronique, caractérisée par une hyperglycémie persistante due à un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline, peut entraîner de graves complications affectant divers organes, telles que la cécité, les neuropathies, l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les amputations [2 ; 3].

Malgré la diversité des médicaments antidiabétiques, les traitements actuels présentent encore des limites significatives [4]. Ils peuvent provoquer des effets secondaires, leur efficacité tend à diminuer à long terme, et leur coût élevé restreint leur accessibilité et leur usage prolongé, particulièrement dans les pays à ressources limitées [5]. Ces contraintes soulignent l'urgence de développer de nouvelles molécules thérapeutiques à la fois efficaces, bien tolérées et facilement accessibles.

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques, les bases de Schiff apparaissent comme des candidats particulièrement prometteurs. Synthétisées par condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone dans un solvant approprié, elles se caractérisent par la présence d'un groupe azométhine ($-C=N-$) et par une réaction de synthèse simple, flexible et modulable. Leur diversité structurale et leurs propriétés physico-chimiques, telles que la modulation électronique, la capacité de chélation et une grande adaptabilité aux différents environnements biologique, leur confèrent une large palette d'activités biologiques, telles que les activités antimicrobiennes, antioxydantes, anticancéreuses et antidiabétiques [6 ; 7]. L'incorporation de noyaux aromatiques polycycliques, tels que l'anthracène et le naphthalène, dans ces bases de Schiff améliore la stabilité des molécules, accroît leur affinité pour les milieux lipophiles et favorise leurs interactions avec les cibles biologiques, justifiant ainsi leur intérêt dans le développement de nouveaux agents antidiabétiques [8]. L'ensemble de ces propriétés fait des bases de Schiff dérivées d'anthracène et de naphthalène des composés d'un grand intérêt scientifique, tant pour l'étude de leurs mécanismes d'action que pour le développement de thérapeutiques innovantes.

Le présent travail s'inscrit dans cette démarche de recherche. Il vise à synthétiser et caractériser une série de bases de Schiff à partir de noyaux d'anthracène et de naphthalène, puis à évaluer leur activité antidiabétique potentielle.

Afin de répondre à ces objectifs, ce document de mémoire est structuré en trois grands chapitres hormis l'introduction, la conclusion et les perspectives :

- Le premier chapitre propose une revue bibliographique en trois parties : les généralités sur le diabète, les bases de Schiff dérivées d'anthracènes et de naphthalènes, et leurs mécanismes d'action antidiabétiques. Cette analyse établit le cadre théorique nécessaire à la compréhension des enjeux de l'étude.
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation et à l'analyse des résultats obtenus, notamment en ce qui concerne la synthèse et la caractérisation des composés. Les données expérimentales y sont interprétées afin de mettre en évidence les propriétés des molécules étudiées.
- Enfin, le troisième chapitre décrit la méthodologie employée. Il précise les protocoles expérimentaux suivis, en détaillant le matériel, les réactifs ainsi que les techniques de synthèse et de caractérisation utilisées.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Etude bibliographique

Le présent chapitre est une recherche d’abord dans la littérature sur le diabète, ensuite sur les synthèses de bases de Schiff dérivées d’anthracènes et de naphthalènes et enfin sur les différents mécanismes d'action antidiabétiques qui leur sont associées.

I.1 Généralités sur le diabète

I.1.1 Définition

Le diabète est l’une des quatre maladies non transmissibles les plus répandues, avec les maladies cardio-vasculaires, le cancer et les maladies respiratoires chroniques. Le diabète est une maladie métabolique chronique grave qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d’insuline, hormone qui régule le taux de sucre (glycémie) dans le sang, ou lorsque l'organisme ne parvient pas à utiliser efficacement l'insuline qu’il produit [9]. C’est un trouble de l’assimilation, de l’utilisation et du stockage des glucides (sucres) provenant de l'alimentation, entraînant ainsi une élévation du glucose sanguin, appelée l’hyperglycémie [10].

I.1.2 Epidémiologie du diabète

Afin de mieux illustrer l’ampleur et l’évolution du diabète à différentes échelles géographiques, le tableau ci-dessous présente le nombre de personnes atteintes dans le monde, en Afrique et au Sénégal en 2024, ainsi que les projections à l’horizon 2050 selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète [1].

Tableau 1 : Prévalence du diabète dans le monde, en Afrique et au Sénégal.

Année	Nombre de personnes adultes diabétiques		
	Monde	Afrique	Sénégal
2024	589 millions	51,4 millions	251 600
2050	853 millions	107,9 millions	684 800

L’analyse de ces données met en évidence une augmentation globale significative du nombre de personnes atteintes de diabète entre 2024 et 2050. À l’échelle mondiale, cette progression est estimée à 45 %, traduisant l’impact combiné du vieillissement de la population, de l’urbanisation et de l’adoption de modes de vie à risque. Le diabète a causé 3,4 millions de décès en 2024, soit 1 personne toutes les 9 secondes et qui correspond à 9,3 % de l’ensemble des décès mondiaux, toutes

causes confondues. Malgré les avancées médicales, la proportion élevée de cas non diagnostiqués constitue un frein majeur à la prise en charge précoce et favorise l'apparition de complications graves [1].

À l'échelle africaine, la situation apparaît nettement plus préoccupante. La prévalence du diabète devrait plus que doubler, avec une augmentation d'environ 142 %, soit la plus forte croissance au niveau mondial [1]. L'OMS indique que le diabète en Afrique serait responsable de centaines de milliers de décès chaque année, et que le manque d'accès aux services de prévention et de soins aggrave cette situation sanitaire [11].

Au Sénégal, bien que la prévalence actuelle reste relativement modérée (3,8 % en 2024) [12], les projections indiquent une augmentation très importante de 172 % en 2050, dépassant même les tendances africaines et mondiales [13]. Par ailleurs, les résultats des enquêtes nationales réalisées en 2016 mettent en évidence une augmentation de la prévalence par rapport aux années précédentes, avec une estimation d'environ 3,4 % chez les personnes âgées de 18 à 69 ans et 7,9 % chez les individus de plus de 45 ans [14].

De manière globale, ces projections mettent en évidence une augmentation généralisée du diabète à toutes les échelles, avec une intensité particulièrement forte dans les pays en développement. Elles soulignent l'urgence de renforcer les stratégies de prévention, de dépistage précoce et de prise en charge afin de limiter les complications et la mortalité associées.

I.1.3 Classification des types de diabète

Selon la classification internationale des maladies (CIM-10) [15] de l'Organisation mondiale de la santé, le terme « diabète » désigne deux maladies distinctes sans lien physiopathologique direct :

- Le diabète insipide (code CIM-10 : E23.2) est une maladie rare caractérisée par une incapacité des reins à concentrer les urines, entraînant une polyurie (production excessive d'urines diluées) et une polydipsie (soif intense), sans anomalie de la régulation de la glycémie (glucose sanguin) [16]. Il résulte soit d'un déficit en hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine), comme dans le diabète insipide central, soit d'une résistance des tubules rénaux à l'ADH, comme dans le diabète insipide néphrogénique. Cette hormone est essentielle à la régulation de la réabsorption de l'eau au niveau rénal, et donc à l'homéostasie hydrique.
- Le diabète sucré (codes CIM-10 E10 à E14) regroupe un ensemble d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L

ou $\geq 7,0$ mmol/L) [17], due à un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline. Il comprend notamment le diabète de type 1 (CIM-10 E10 ; insulino-dépendant), le diabète de type 2 (CIM-10 E11 ; non insulino-dépendant), le diabète gestationnel (CIM-10 : O24), ainsi que d'autres formes plus rares (E12 à E14) [15].

I.1.3.1 Le diabète de type 1 (DT1)

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque et détruit progressivement et sélectivement les cellules bêta β des îlots de Langerhans du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline, entraînant une réduction ou une élimination de la sécrétion d'insuline. Cette maladie se manifeste de façon spontanée chez l'enfant et le jeune [18].

I.1.3.2 Le diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, résultant principalement d'une combinaison d'insulinorésistance – c'est-à-dire une diminution de la sensibilité des cellules cibles (notamment du foie, des muscles et du tissu adipeux) à l'insuline – et d'une insulinopénie relative, due à un déficit progressif de la sécrétion d'insuline, lui-même lié à un dysfonctionnement progressif des cellules β pancréatiques [19].

I.1.4 Diagnostics du diabète

Selon l'OMS et l'Association Américaine de Diabète (ADA), le diagnostic du diabète repose principalement sur des critères d'analyses biologiques de sang suivants [20 ; 21] :

- La glycémie à jeun ($\geq 1,26$ g/L ou $\geq 7,0$ mmol/L) est le taux de glucose dans le sang mesuré après un jeûne d'au moins 8 heures, sans apport calorique.
- L'hémoglobine glyquée HbA1c ($\geq 6.5\%$) reflète la glycémie moyenne sur environ 2 à 3 mois, car elle correspond à la fixation non enzymatique du glucose sur l'hémoglobine présente dans les globules rouges.
- L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), ou la glycémie 2 heures après une charge orale en glucose OGTT ($\geq 2,0$ g/L ou $\geq 11,1$ mmol/L) est un test permettant d'évaluer la capacité de l'organisme à réguler la glycémie post-prandiale.

I.1.5 Traitement du diabète

I.1.5.1 L'insuline

L'insuline, hormone produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas après ingestion de glucose, facilite l'entrée du glucose dans les cellules pour la production d'énergie et la régulation de la glycémie [22 ; 23]. Chez le diabétique, cette régulation est perturbée. L'administration d'insuline est essentielle dans le traitement du diabète de type 1 et parfois nécessaire dans certains cas du type 2 [24]. Le traitement consiste à injecter l'insuline par voie sous-cutanée afin de remplacer ou compléter celle que l'organisme ne produit pas ou insuffisamment, et de maintenir une glycémie stable, en évitant l'hyperglycémie (glycémie trop élevée) ou l'hypoglycémie (trop basse) [25].

I.1.5.2 Mesures hygiéno-diététiques

La gestion nutritionnelle et hygiéno-diététique est la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2. Elle vise à normaliser la glycémie, à réduire les complications métaboliques (dyslipidémie, hypertension, obésité, etc.) et améliorer la qualité de vie [26].

Les piliers du traitement sont :

- Le contrôle du régime alimentaire équilibré : réduction des sucres rapides, contrôle des apports caloriques, équilibre glucides/lipides/protéines ;
- L'activité physique : mise en place d'un programme régulier (marche, vélo, ...) adapté à l'état clinique du patient, notamment en cas de comorbidités (cardiopathies, neuropathies) ;
- La gestion du poids : une alimentation équilibrée couplée à une activité physique permet la perte de poids qui améliore significativement la sensibilité à l'insuline ;
- Le contrôle glycémique, qui permet de mieux comprendre l'impact de ses habitudes alimentaires et physiques sur la glycémie, d'adapter son mode de vie et d'anticiper une éventuelle évolution vers un traitement médicamenteux [26].

I.1.5.3 Les antidiabétiques oraux (ADO)

Les antidiabétiques oraux, traitement de première intention du diabète de type 2 en complément des mesures hygiéno-diététiques, contrôlent la glycémie soit en stimulant la sécrétion d'insuline ou en augmentant la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Administrés par voie orale, ils agissent via plusieurs mécanismes, notamment la modulation du microbiote, la réduction de l'inflammation systémique et l'amélioration du métabolisme glucidique. Cette approche thérapeutique permet un traitement à domicile, sans avoir recours à une infirmière ni à des traitements contraignants [27].

I.1.5.4 Les agonistes des récepteurs GLP-1 (ou analogues du GLP-1)

Le Peptide de type glucagon-1 (Glucagon-Like Peptide-1 GLP-1), hormone sécrétée par l'intestin lors du passage des aliments, agit sur plusieurs organes cibles, en particulier le pancréas, où elle stimule la biosynthèse et la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante (uniquement lorsque la glycémie est élevée) [28]. Les analogues du GLP-1, injectables ou oraux, imitent cette action tout en étant plus résistants à la dégradation enzymatique, prolongeant leur efficacité. Ils favorisent également la perte de poids et réduisent le risque cardiovasculaire, et sont prescrits lorsque les mesures hygiéno-diététiques et les antidiabétiques oraux ne suffisent plus à assurer un bon équilibre glycémique (diabète type 2) [28].

I.1.5.5 Limites des traitements antidiabétiques actuels

Malgré la disponibilité de nombreux médicaments antidiabétiques, les traitements actuels présentent encore des limites significatives : effets indésirables (hypoglycémies, troubles gastro-intestinaux, prise de poids), efficacité décroissante à long terme liée à la progression naturelle de la maladie et de la perte progressive de la fonction des cellules β pancréatiques. Enfin, leur coût élevé limite leur accessibilité et leur usage prolongé, surtout dans les pays à ressources limitées [4].

I.2 Synthèses de bases de Schiff dérivés d'anthracènes et de naphthalènes

I.2.1 Historique sur les bases de Schiff

La première synthèse des composés iminiques a été réalisée au 19^{ème} siècle par Hugo Schiff en 1864 [29]. C'est ainsi que ces composés ont pris ensuite son nom : bases de Schiff [30]. La synthèse classique rapportée par Schiff implique la condensation d'un composé carbonyle avec une amine sous distillation azéotropique, cette réaction est réversible à travers un intermédiaire de carbinolamine et l'élimination de l'eau [31 ; 32]. Les bases de Schiff constituent une famille de ligands polyvalents largement exploités en chimie médicinale et en chimie de coordination [33]. Leur succès repose sur la simplicité de leur synthèse, la diversité de leurs applications, ainsi que sur la stabilité relative des complexes qu'elles forment avec la majorité des métaux de transition. Ces ligands présentent ainsi un intérêt potentiel important dans de nombreux domaines interdisciplinaires notamment en médecine pour le traitement de plusieurs maladies [34] en biologie et en industrie dans la lutte contre la corrosion [35].

I.2.2 Définition

Les bases de Schiff (schéma 1) sont des composés organiques obtenus par condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau [36]. Elles se caractérisent par la présence d'une fonction imine ou azométhine ($C=N$), dans laquelle l'atome d'azote est lié à un groupe alkyle ou aryle et non à un hydrogène, ce qui renforce leur stabilité [37]. Considérées comme des analogues de composés carbonylés, les bases de Schiff résultent du remplacement du groupe carbonyle ($C=O$) par une fonction imine ($C=N$) : les aldéhydes donnent des imines de type $R^1CH=N-R^2$, tandis que les cétones conduisent à des imines de type $R^1R^2C=N-R^3$ (schéma 1) [38]. Ainsi, une base de Schiff se définit comme une imine stable issue de la condensation d'une amine primaire avec un composé carbonylé, caractérisée par la présence d'une double liaison carbone-azote ($C=N$).

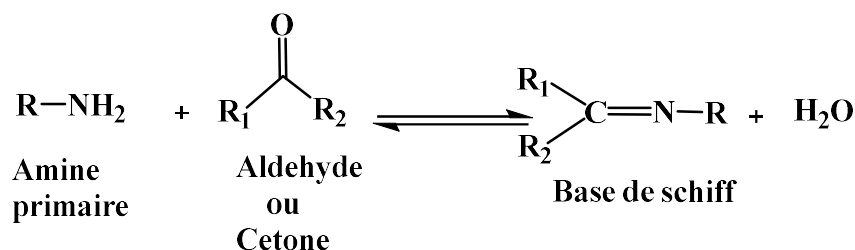


Schéma 1 : Réaction de formation des bases de Schiff

I.2.3 Mécanisme réactionnel de la formation des bases de Schiff (imines)

La formation des imines résulte d'un mécanisme [39] réversible en cinq étapes clés (schéma 2), dépendant du pH [40] et mettant en jeu une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) :

- Activation électrophile du carbonyle** : L'atome d'oxygène du groupe carbonyle est activé par protonation, en milieu acide [41], augmentant le caractère électrophile du carbone carbonylé.
- Addition nucléophile de l'amine** : L'azote de l'amine primaire, porteur d'un doublet non liant, effectue une attaque nucléophile sur le carbone carbonylé, formant une carbinolamine.
- Isomérisation par transferts protoniques** : L'azote, initialement protoné, est déprotoné pour stabiliser l'intermédiaire réactionnel, tandis que le groupe hydroxyle ($-OH$) de la carbinolamine est protoné pour devenir $-OH_2^+$ (bon groupe partant).

- d. **Élimination d'eau** : Le groupe -OH_2^+ est alors éliminé sous forme d'une molécule d'eau lors d'une réaction intramoléculaire, conduisant à la formation d'un intermédiaire instable portant une double liaison $\text{C}=\text{NH}^+-\text{R}$, appelé ion iminium.
- e. **Stabilisation par déprotonation finale** : L'azote de l'iminium perd ensuite un proton (H^+), ce qui neutralise la charge positive. Cette dernière déprotonation aboutit à la formation de l'imine stable, produit final de la réaction. Le processus complet conduit ainsi à la base de Schiff désirée, avec une excellente stabilité thermodynamique.

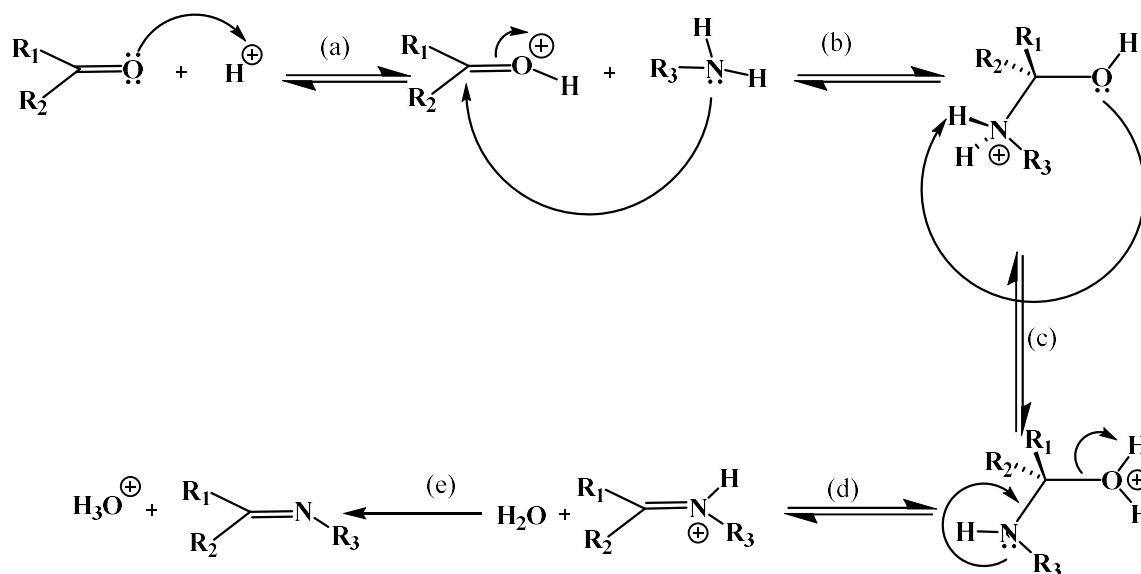


Schéma 2 : Mécanisme réactionnel d'obtention d'une base de Schiff

I.2.4 Classification des bases de Schiff

Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer suivant le groupement alkyle porté par l'azote comme suit (figure 1 et 2) :

- Aldimine : C'est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un d'hydrogène. Lorsque l'azote est lié à un hydrogène ou un groupe hydrocarbyle, on l'appelle respectivement « aldimine primaire » ou « aldimine secondaire » [42].

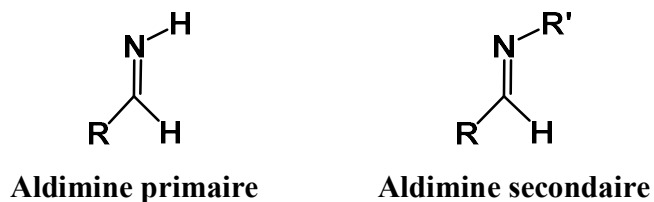


Figure 1 : Structures de base des Aldimines

- Cétimine : C'est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes alkyles est appelée « cétimine ». De même, en fonction de la nature du substituant de N, on l'appellera « cétimine primaire » ou « cétimine secondaire » [43].

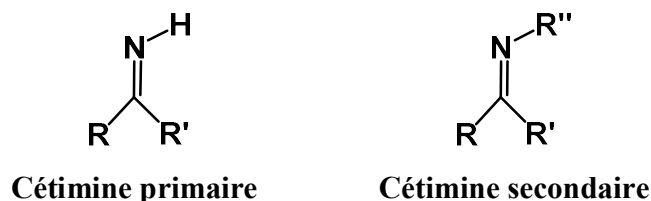


Figure 2 : Structures de base des Cétimines

Les imines peuvent aussi être classées selon leur denticité ou nombre de sites de coordination. Ainsi, on distingue les ligands monodentates, bi, tri, tétra, penta, hexa et heptadentates [44]. Cette caractéristique est cruciale pour déterminer la stabilité et la géométrie des complexes métalliques.

I.3 Activés antidiabétiques des bases de Schiff

Plusieurs études ont démontré que certaines bases de Schiff présentent une activité hypoglycémique significative grâce à différents mécanismes d'action.

I.3.1 Inhibition des enzymes α -amylase et de l' α -glucosidase

Ces enzymes jouent un rôle crucial dans la dégradation des glucides en sucres simples. Les bases de Schiff (imines) dérivées d'anthracènes et de naphthalènes agissent comme inhibiteurs compétitifs, non compétitifs ou mixtes des enzymes α -amylase et α -glucosidase.

Les bases de Schiff dérivées du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde, synthétisées par condensation avec le 4-hydroxybenzhydrazide, montrent une inhibition puissante des enzymes digestives clés du diabète. Avec des IC_{50} de 0,45 μ M (α -glucosidase) et 2,4 μ M (α -amylase), elles surpassent significativement l'acarbose (37 μ M). Leur mécanisme d'action repose sur une double interaction : le groupe hydroxyle en position 2 établit des liaisons hydrogène cruciales avec les résidus aspartate des sites actifs (Asp352 pour l' α -glucosidase et Asp197 pour l' α -amylase), tandis que le noyau naphthalène s'engage dans des interactions hydrophobes avec les résidus Phe314 et Trp376. La fonction imine (-CH=N-) joue un rôle clé dans la reconnaissance moléculaire, tandis que l'aromaticité du noyau naphthalène contribue à la stabilisation du complexe enzyme-inhibiteur, expliquant ainsi leur remarquable activité antidiabétique [45] (schéma 3).

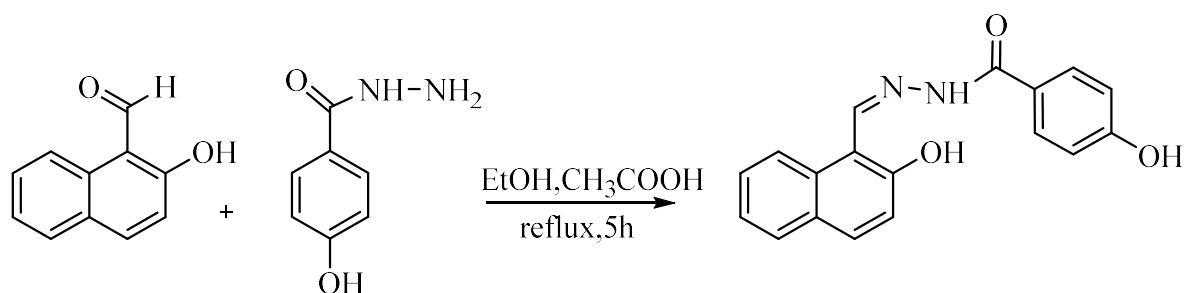


Schéma 3 : Synthèse de bases de Schiff comme inhibiteurs de l' α -amylase et l' α -glucosidase.

I.3.2 Inhibition de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)

Les inhibiteurs de DPP-4 augmentent la durée d'action des incrétines, qui stimulent la libération d'insuline. Des dérivés des bases de Schiff ont montré un potentiel dans ce domaine.

Les bases de Schiff anthracéniques, obtenues par condensation de l'anthracène-9-carboxaldéhyde avec des benzohydrazides (schéma 4), constituent des inhibiteurs puissants et sélectifs de la DPP-4 ($IC_{50} = 0,28 \mu M$), présentant une meilleure sélectivité que la sitagliptine (rapport DPP-4/DPP-8 > 500). Leur mécanisme d'action repose sur trois caractéristiques structurales clés : (1) la coordination du Zn^{2+} catalytique par l'azote de la fonction imine, (2) des liaisons hydrogène avec les résidus Tyr547 et Glu205/206 du site actif, et (3) des interactions π - π stabilisatrices entre le noyau anthracène et Phe357. La lipophilie élevée ($LogP = 3,2$) conférée par le système polycyclique aromatique favorise également la pénétration membranaire et la biodisponibilité. Cette combinaison d'interactions moléculaires explique leur remarquable activité inhibitrice compétitive, en faisant des candidats prometteurs pour le traitement du diabète de type 2 [46].

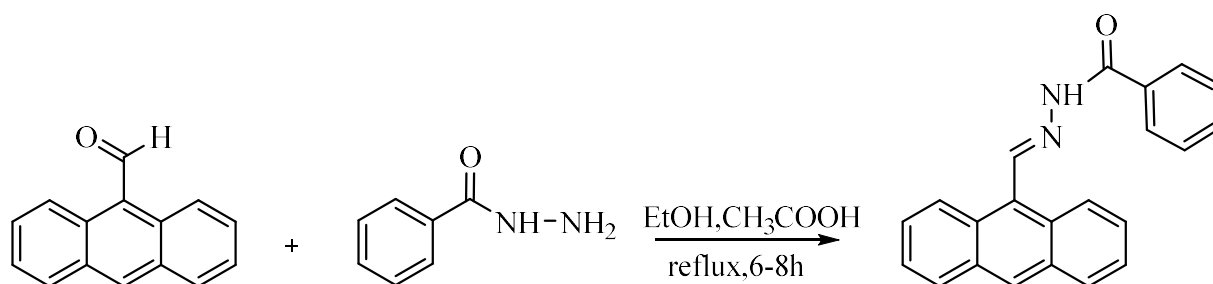


Schéma 4 : Synthèse de bases de Schiff comme inhibiteurs de DPP-4

I.3.3 Antioxydants et gestion du stress oxydatif

Le stress oxydatif est un facteur majeur dans le développement des complications du diabète. Les bases de Schiff contenant des groupes phénoliques ou aromatiques peuvent neutraliser les radicaux libres et protéger les cellules des dommages oxydatifs.

Les bases de Schiff dérivées du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde, synthétisées par condensation avec du 4-aminophénol (schéma 5), constituent des antioxydants multifonctionnels agissant selon trois mécanismes complémentaires : (1) un piégeage direct des radicaux libres ($IC_{50} = 2,5 \mu M$ sur DPPH•) grâce au groupe hydroxyle phénolique, (2) une chélation efficace des métaux pro-oxydants ($\log K = 7,8$ pour Cu^{2+}/Fe^{2+}) via les sites -OH et -CH=N-, et (3) l'activation de la voie Nrf2/ARE augmentant l'expression des enzymes antioxydantes endogènes (SOD +150%, catalase +210%). Ces propriétés synergiques permettent une réduction de 60% des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les hépatocytes à $5 \mu M$, tandis que la lipophilie modérée ($LogP = 2,9$) assure une bonne biodisponibilité. L'interaction spécifique du groupe hydroxyle en position 2 avec le résidu Cys151 de Keap1 ($\Delta G = -9,2$ kcal/mol) explique leur puissante activité de régulation du stress oxydatif, en faisant des candidats prometteurs pour le traitement des pathologies associées au déséquilibre redox. [47].

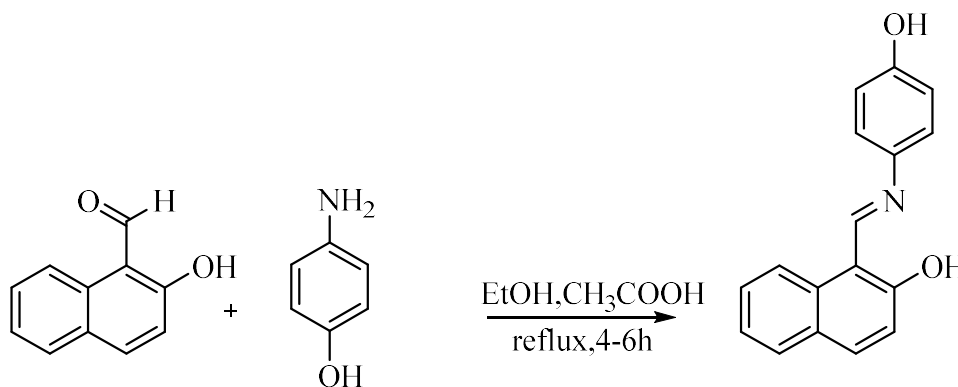


Schéma 5 : Synthèse de bases de Schiff comme antioxydantes diabétique

I.3.4 Modulation des récepteurs PPAR

Les récepteurs PPAR (Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes) jouent un rôle clé dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique. Les bases de Schiff dérivées des anthracènes et naphthalènes émergent comme modulateurs des PPAR améliorant la sensibilité à l'insuline. Les bases de Schiff anthracéniques, obtenues par condensation de l'anthracène-9-

carboxaldéhyde avec du pyridine-3-carbohydrazide (schéma 6), constituent des modulateurs bifonctionnels des récepteurs PPAR γ/α . Elles présentent une activité agoniste différentielle, avec une puissance notable sur PPAR γ (EC50 = 0,45 μ M) et PPAR α (EC50 = 1,2 μ M), favorisant à la fois la différenciation adipocytaire et l'absorption du glucose. Leur mécanisme d'action repose sur une double interaction : (1) une coordination spécifique du groupe imine (-CH=N-) avec le résidu Tyr473 du domaine de liaison (LBD) de PPAR γ , et (2) une stabilisation hydrophobe via l'insertion du noyau anthracène dans la poche Phe282. Cette combinaison d'interactions moléculaires explique leur remarquable efficacité dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique, tout en évitant les effets secondaires associés aux agonistes PPAR γ pur. [48].

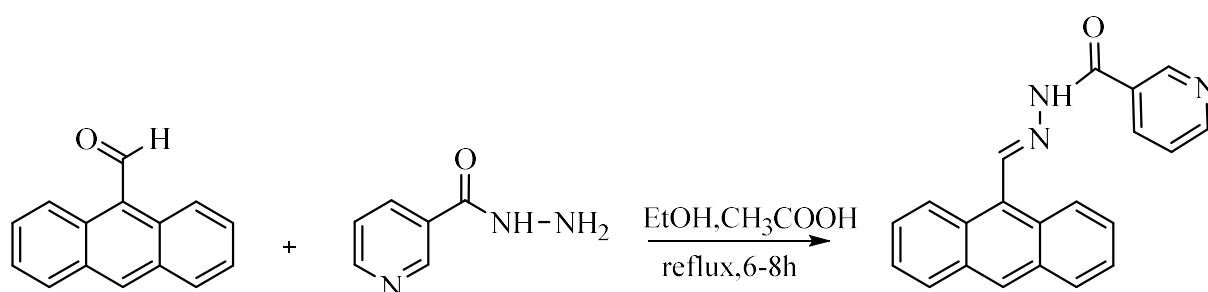


Schéma 6 : Synthèse de bases de Schiff comme modulateurs des récepteurs PPAR

I.4 Conclusion

En résumé, le présent chapitre a permis de réaliser une étude bibliographique approfondie portant sur trois axes principaux : tout d'abord, les généralités sur le diabète, permettant de situer l'importance de cette pathologie et ses enjeux thérapeutiques ; ensuite, les bases de Schiff dérivées d'anthracènes et de naphthalènes, en détaillant leur synthèse et leurs caractéristiques structurales ; enfin, les différents mécanismes d'action antidiabétiques associés à ces composés.

Cette revue de la littérature a ainsi posé le cadre théorique nécessaire à la compréhension des travaux de synthèse et de caractérisation qui seront présentés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre II : Résultats et discussion

Dans ce chapitre, nous allons décrire les procédés de synthèse de divers composés de bases de Schiff à partir de dérivés d'anthracènes et de naphthalènes. Leur caractérisation sera effectuée en interprétant les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C et DEPT-135.

II.1 Synthèse et caractérisation des bases de Schiff

II.1.1 Synthèse et caractérisation du composé 3

La condensation du 10-chloro-9-anthraldéhyde **1** avec le 4-aminophénol **2** dans le méthanol avec quelques gouttes d'acide acétique à température ambiante pendant 24h a donné le composé **3**, avec un rendement de 95 % après recristallisation dans le méthanol absolu (schéma 7).

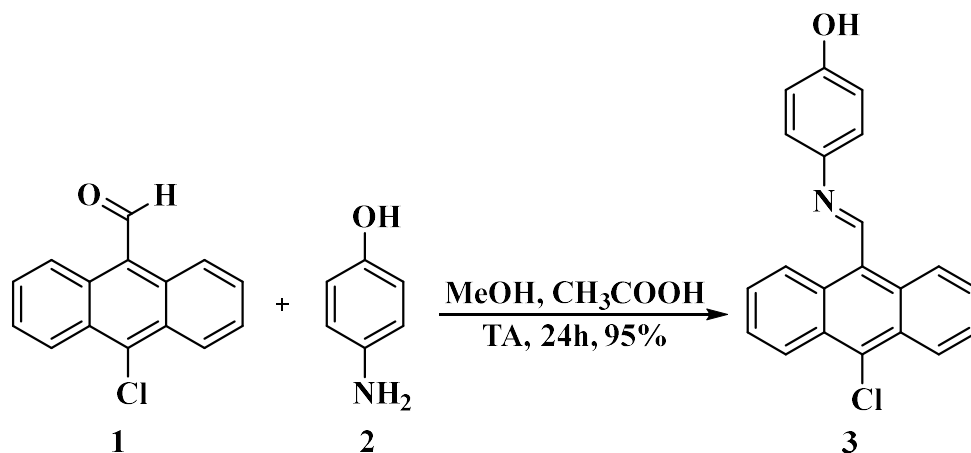


Schéma 7 : Synthèse du composé 3

La caractérisation du composé **3** est effectuée sur la base d'analyse des spectres d'RMN :

- Le spectre RMN du proton du composé **3** (figure 3) présente 8 signaux correspondant aux 14 protons. Les deux singulets déblindés à 9,70 ppm et 9,64 ppm sont attribués respectivement au proton hydroxyle phénolique (H₁) et au proton iminique (H₂). Ces déplacements chimiques élevés s'expliquent par des effets mésomères avec le système aromatique et l'influence électro-attracteur respective de l'oxygène et de l'azote. Les autres signaux, situés entre 8,75 ppm et 6,90 ppm, correspondent aux protons aromatiques, présentant des environnements chimiques similaires ou différenciés selon leurs positions relatives par rapport aux substituants.

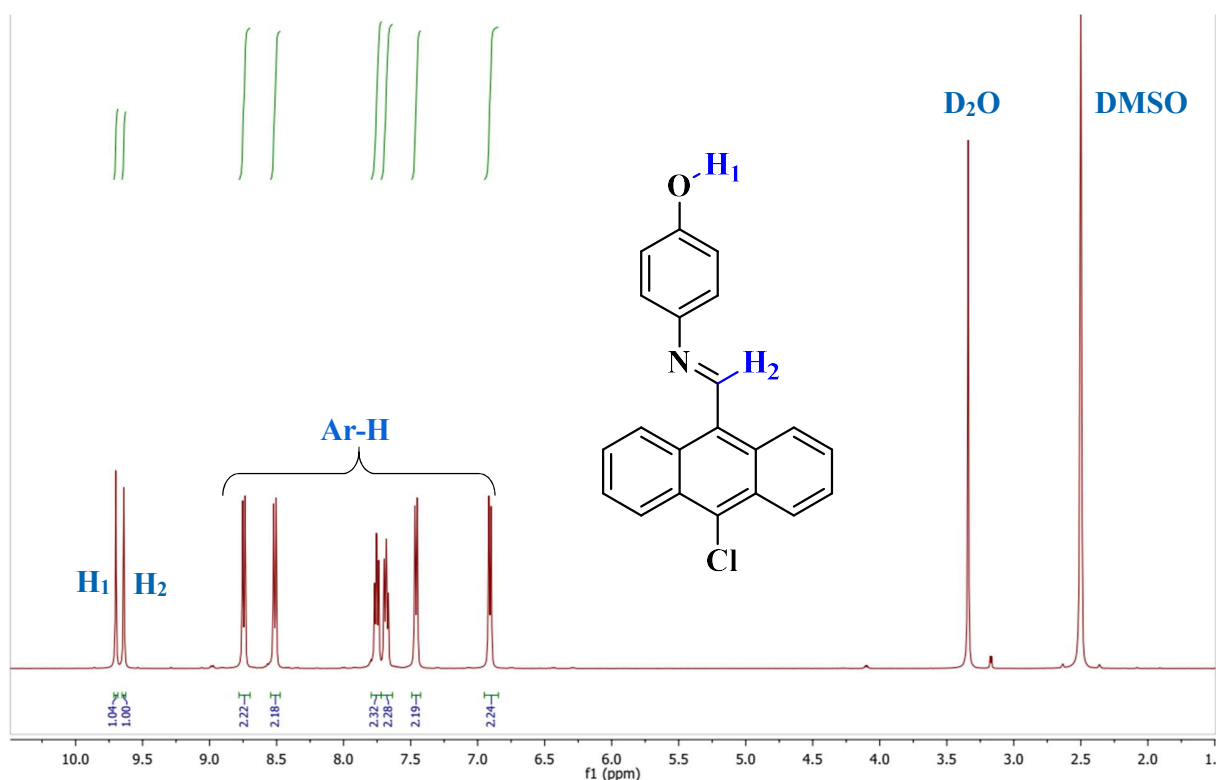


Figure 3 : Spectre RMN proton ^1H du composé 3

- Le spectre RMN du carbone ^{13}C du composé **3** (figure 4) révèle la présence de 13 résonnances correspondant aux 21 carbones (considérant que plusieurs carbones sont chimiquement équivalents). Le pic observé à 157,81 ppm correspond au carbone phénolique (C_1). Tandis que le pic à 143,35 ppm est attribué au carbone quaternaire (C_3) du noyau aromatique directement lié à l'atome d'azote. Les pics entre 130,32-116,13 ppm correspondent aux carbones aromatiques. L'absence du pic de l'aldéhyde vers 200 ppm et la présence du pic caractéristique de l'imine (C_2) à 156,27 ppm pourraient justifier la formation du composé **3**. Sur le spectre DEPT-135 (figure 4) nous observons les carbones aromatiques et celui de l'imine tandis que les carbones quaternaires sont absents dans ce spectre. La comparaison du DEPT-135 avec la RMN ^{13}C a ainsi facilité l'attribution des différents environnements carbonés de la molécule.

Cette analyse générale (RMN ^1H , ^{13}C et DEPT-135) nous a permis de confirmer la formation du composé cible **3** (schéma 7).

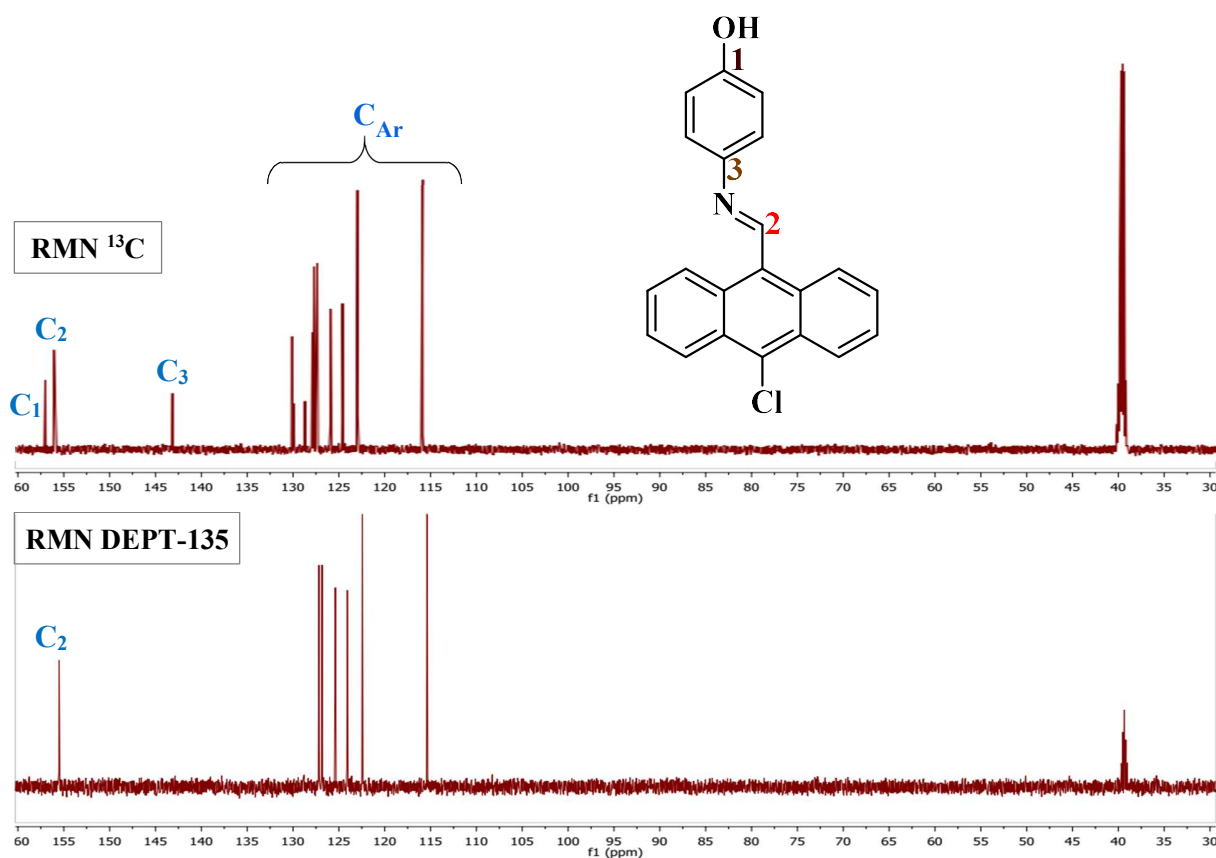


Figure 4 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé **3**

II.1.2 Synthèse et caractérisation du composé **5**

La condensation d'anthracène-carboxaldéhyde **4** avec le 4-aminophénol **2** dans l'éthanol au reflux pendant 72h a donné le composé **5**, avec un rendement de 68 % (schéma 8).

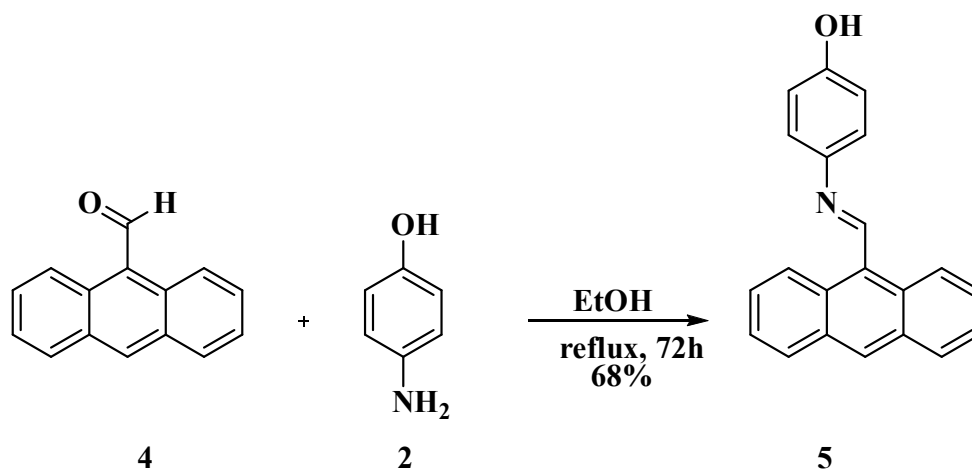


Schéma 8 : Synthèse du composé **5**

La caractérisation du composé **5** a été réalisée sur la base d'analyse des spectres de RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 :

- Le spectre de RMN du proton du composé **5** présente 8 (huit) signaux intégrant pour 15 (quinze) protons. Les deux singulets fortement déblindés à 9,76 ppm et 9,59 ppm sont attribués respectivement au proton de l'alcool (H_1) et au proton iminique (H_2). Ces déplacements chimiques élevés sont dus à la mésomérie avec les cycles aromatiques et à l'électronégativité de l'oxygène et de l'azote. Les autres signaux, situés entre 8,79 ppm et 6,86 ppm, correspondent aux protons aromatiques, présentant des environnements chimiques similaires ou différenciés selon leur position relative par rapport aux substituants (figure 5).

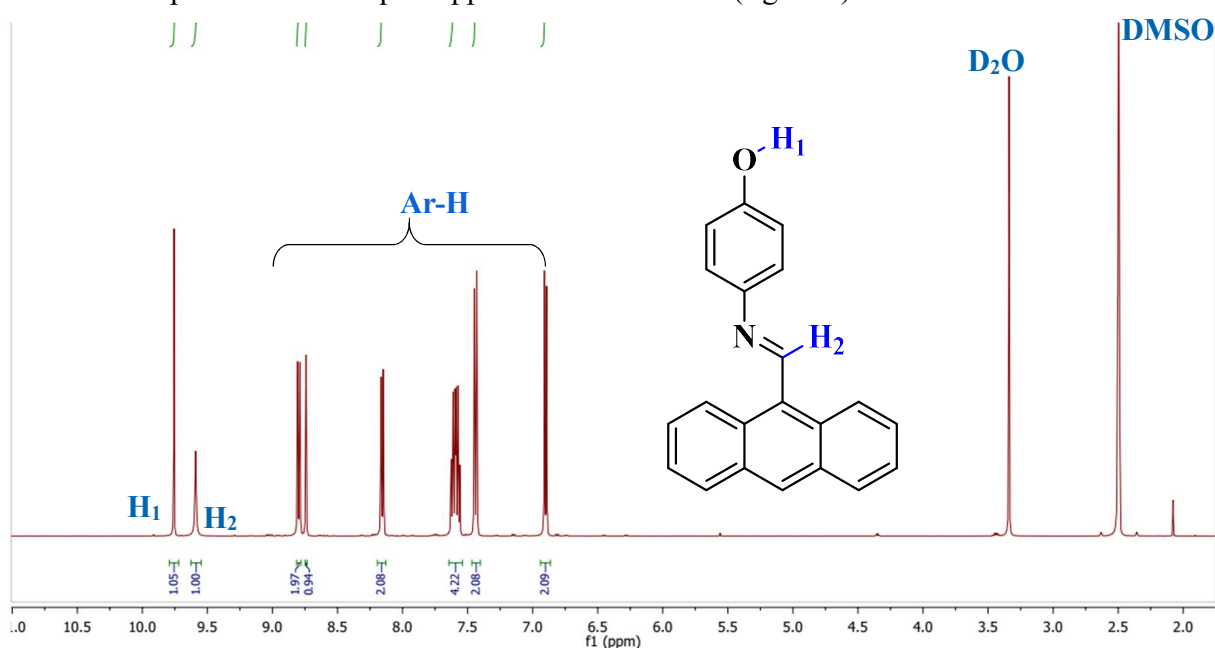


Figure 5 : Spectre RMN proton ^1H du composé **5**

- Le spectre de RMN du carbone (figure 6) révèle la présence de 13 (treize) pics résonants pour 21 (vingt et un) carbones (étant donné que certains carbones présentent un environnement chimique identique). Le pic observé à 156,62 ppm correspond au carbone phénolique (C_1). Tandis que le pic à 143,41 ppm est attribué au carbone quaternaire (C_3) du noyau aromatique directement lié à l'atome d'azote. Les pics entre 129,88-115,80 ppm correspondent aux carbones aromatiques. L'absence du pic de l'aldehyde vers 200 ppm et la présence du pic caractéristique de l'imine (C_2) à 156,37 ppm pourraient confirmer la formation du composé **5**. Nous observons l'absence des pics des carbones quaternaires sur le spectre DEPT-135 (figure 6). Ce dernier ne présente que les CH aromatiques et celui de l'imine.

L'analyse de spectres RMN (^1H , ^{13}C et DEPT-135) précédents nous a permis de certifier la formation du composé cible **5** (schéma 8).

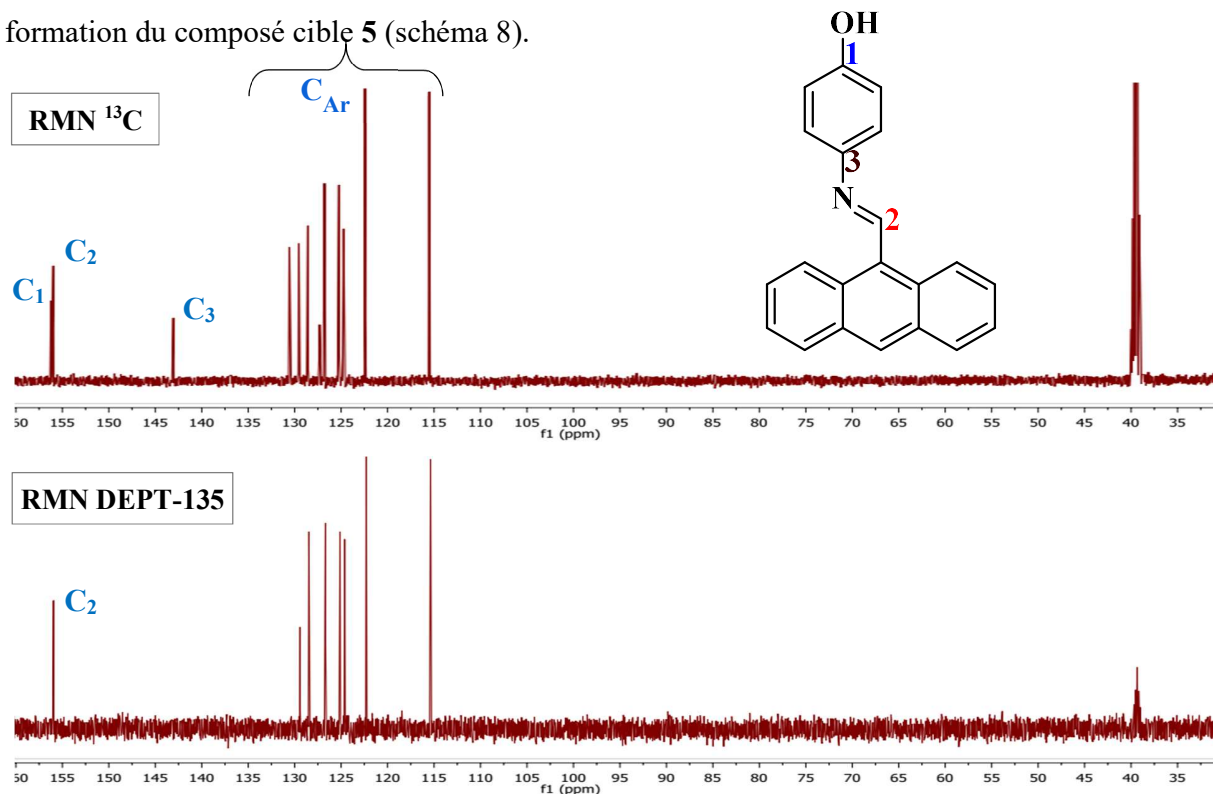


Figure 6 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé **5**

II.1.3 Synthèse et caractérisation du composé **7**

La condensation du 2-hydroxyde-1-naphtaldéhyde **6** avec le 4-aminophénol **2** dans de l'éthanol au reflux pendant 72h a donné le composé **7**, avec un rendement de 86 % après purification (schéma 9).

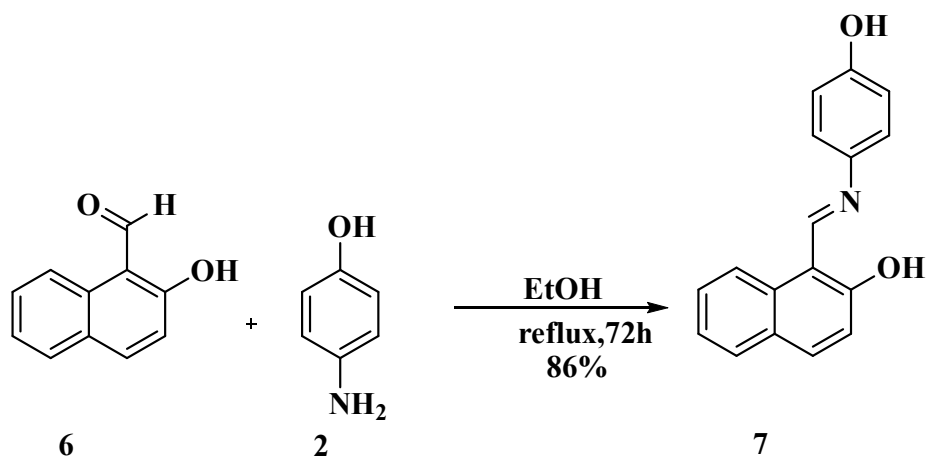


Schéma 9 : Synthèse du composé **7**

La caractérisation du composé 7 a été réalisée sur la base d'analyse des spectres de RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 :

- Le spectre d'RMN du proton du composé 7 présente neuf (9) signaux intégrant pour douze (12) protons. Le singulet fortement déblindé à 9,70 ppm est attribué au proton phénolique (H_1). Le signal à 9,61 ppm correspond au proton iminique (H_2) qui apparaît sous forme de doublet. Ces forts déblindages sont dû respectivement à la conjugaison aromatique étendue pour le proton H_1 et à l'effet de l'azote pour le proton H_2 . Les autres signaux, situés entre 8,48 ppm et 6,86 ppm, correspondent aux protons aromatiques, présentant des environnements chimiques similaires ou différenciés selon leur position relative par rapport aux substituants (figure 7). Le proton hydroxyle du naphthalène n'apparaît pas dans ce spectre car ce dernier devrait sortir vers 13 ppm.

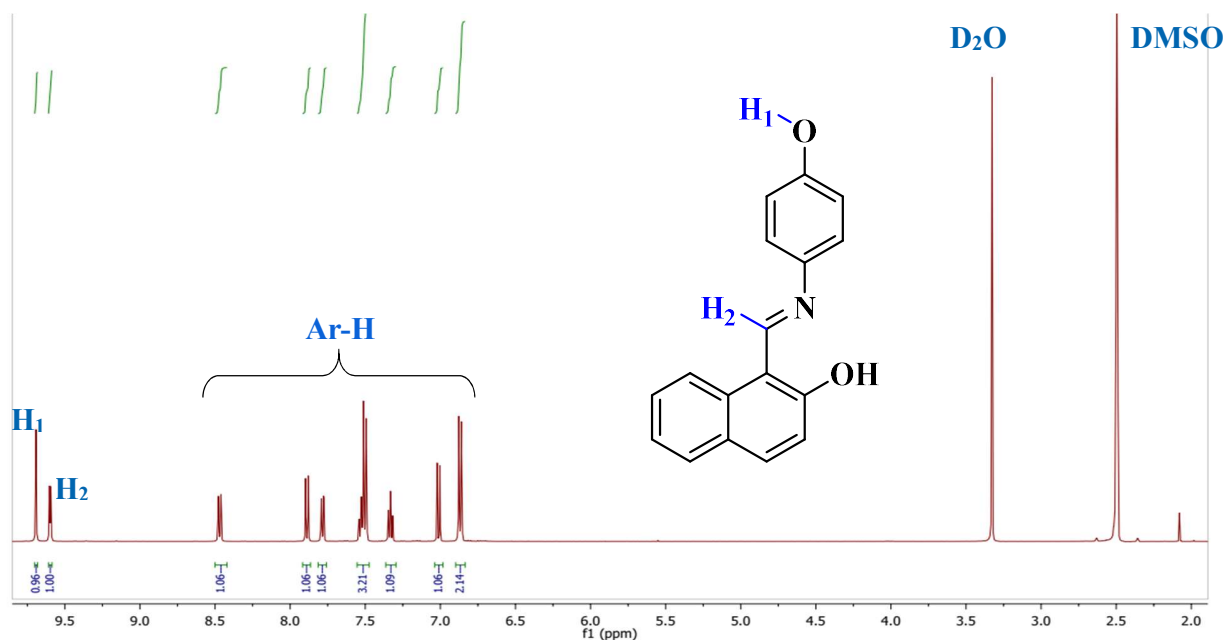


Figure 7 : Spectre RMN proton ^1H du composé 7

- Le spectre d'RMN du carbone (figure 8) révèle la présence de quatorze (14) pics correspondant aux 17 carbones. Les pics observés à 168,90 ppm et 153,87 ppm caractérisent respectivement le carbone du naphthalène lié au groupement hydroxyle (C_1) et le carbone du phénol (C_3). Les pics situés entre 135,78 ppm et 108,48 ppm correspondent aux carbones aromatiques. La présence du pic caractéristique de l'imine à 156,63 ppm correspondant au carbone (C_2) pourrait justifier la formation du composé 7. Sur le spectre DEPT-135, nous observons huit (8) pics montrant l'absence des cinq (6) carbones quaternaires.

L'analyse de spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C et DEPT-135) nous a permis de démontrer la formation du composé cible **7** (schéma 9).

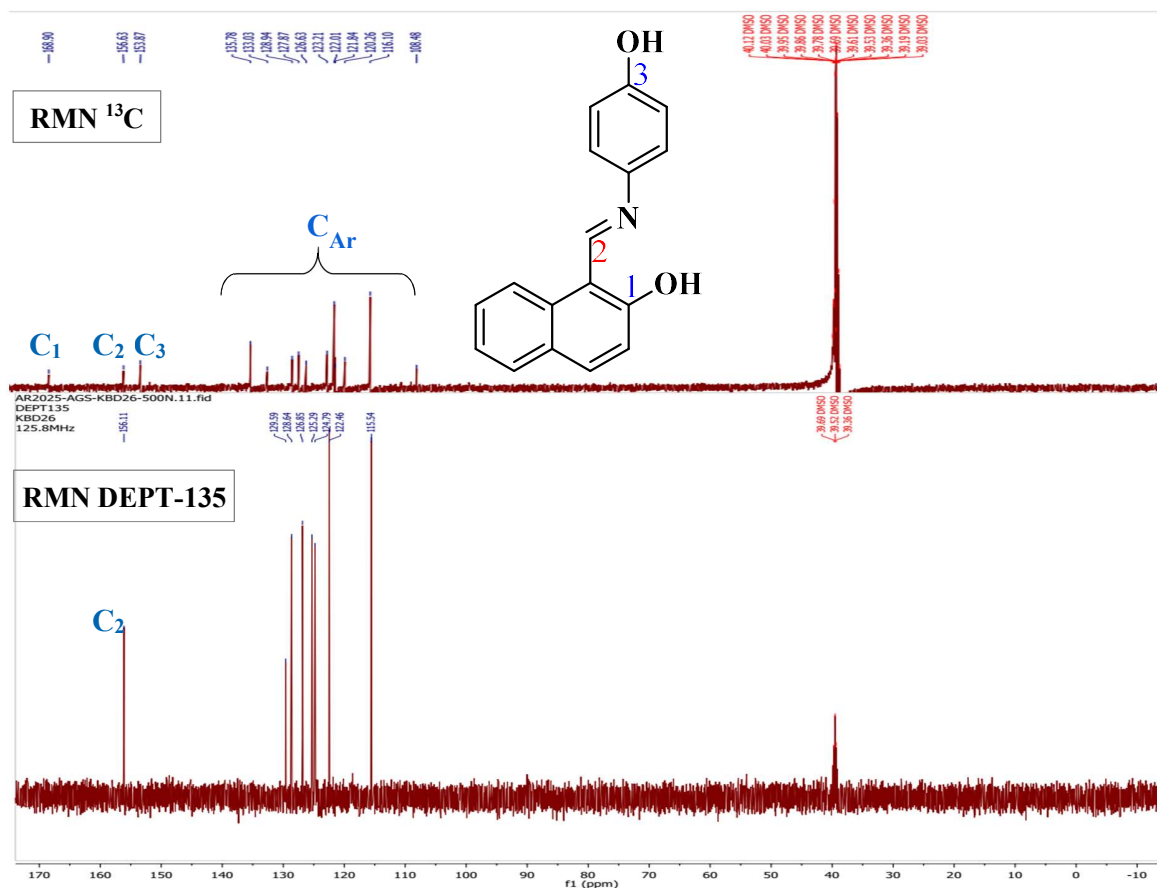


Figure 8 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé **7**

II.1.4 Synthèse et caractérisation du composé **9**

La condensation du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde **6** avec le 1,4-diaminobenzène **8** dans l'éthanol au reflux a donné le composé **9**, avec un rendement de 81 % (schéma 10).

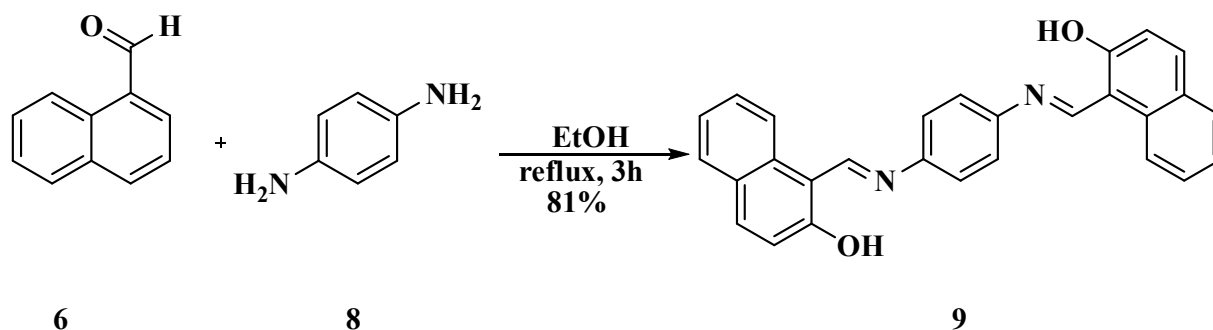


Schéma 10 : Synthèse du composé **9**

La caractérisation du composé **9** a été réalisée sur la base d'analyse de spectroscopies RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 :

- Étant donné la symétrie de la molécule, l'analyse RMN ne met en évidence qu'une partie représentative de la structure, ce qui explique le nombre réduit de pics observés pour le spectre de carbone. Cependant sur le spectre de proton cela n'est pas observé car il y a un dédoublement des signaux. Il faut remarquer que sur le spectre de proton la valeur d'intégration a pris en compte qu'un proton ce qui correspond à la moitié des protons. Ainsi si on considère le proton H_1 comme deux protons, par ricochet les autres vont compter double. Le spectre RMN proton du composé **9** présente sept (7) signaux de résonance correspondant à neuf (9) protons. Le doublet fortement déblindé à 9,74 ppm est attribué aux deux protons hydroxyles des noyaux naphthalènes (H_1). Ce fort déplacement chimique est dû aux interactions hydrogène-azote intramoléculaire de l'azote et du proton hydroxyle, ainsi que par l'effet anisotrope du noyau aromatique. Le second doublet observé à 8,55 ppm correspond aux deux protons iminiques (H_2). Son déplacement chimique élevé est dû à l'anisotropie magnétique du groupement azométhine ($-\text{C}=\text{N}-$), caractéristique des bases de Schiff. Les autres signaux compris entre 7,95 ppm et 7,04 ppm sont attribués aux protons aromatiques du squelette naphthalénique (figure 9 - figure 10).

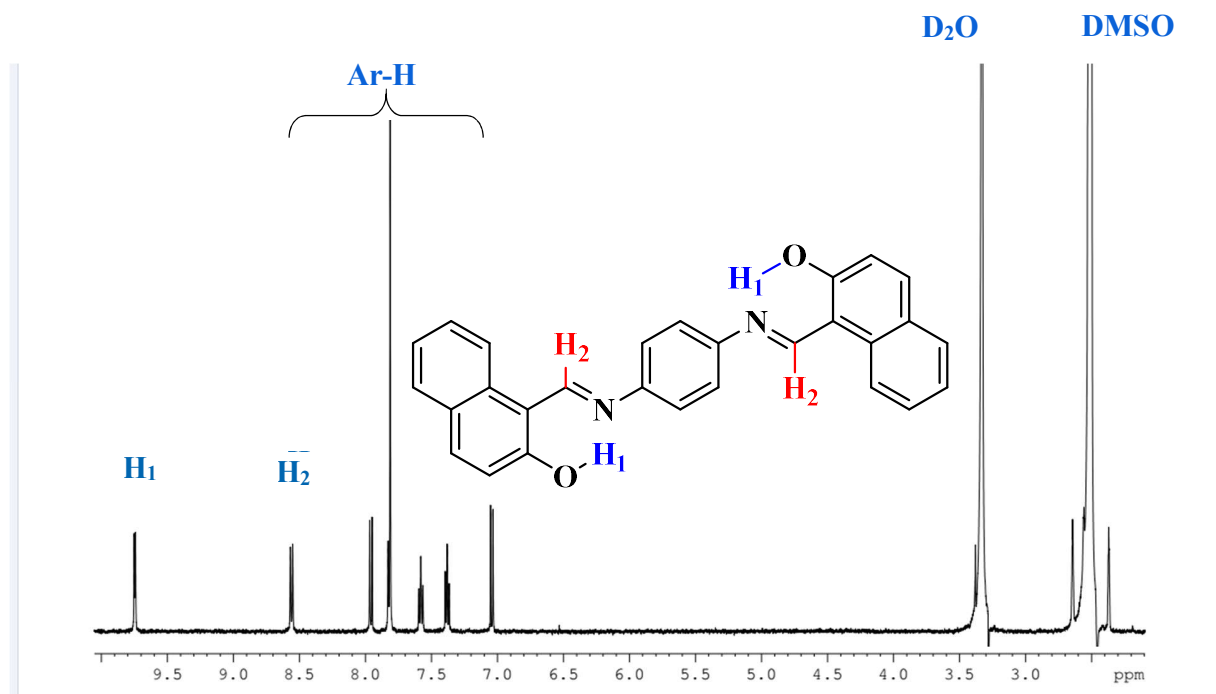


Figure 9 : Spectre RMN proton ^1H du composé 9

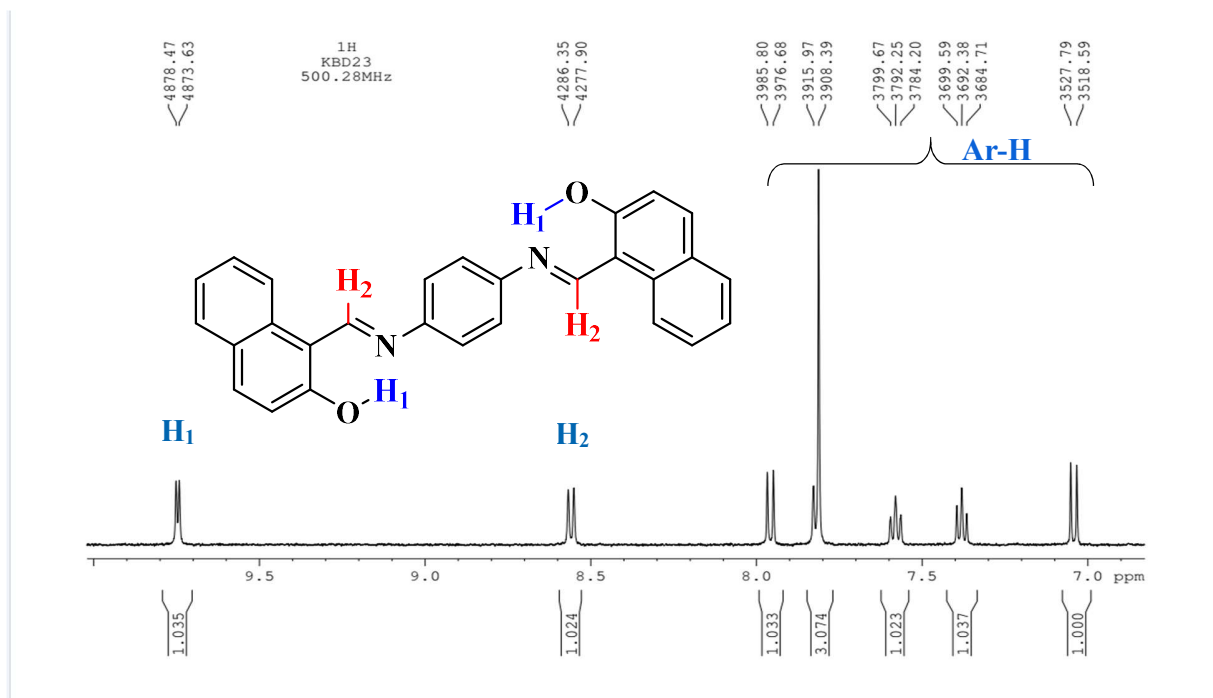


Figure 10 : Spectre RMN du proton ^1H du composé **9** zoomé

- Le spectre d'RMN du carbone (figure 11) met en évidence treize (13) pics, en accord avec la symétrie de la molécule. Le pic à 170,38 ppm est attribué au carbone (C_1) du noyau naphthalène lié au groupement hydroxyle. Le pic à 142,19 ppm correspond au carbone quaternaire (C_3) du noyau aromatique, situé en position para et directement lié à l'atome d'azote. L'absence du pic de l'aldéhyde autour de 200 ppm, combinée à la présence du pic à 155,20 ppm attribué au carbone iminique (C_2), pourraient justifier la formation de la fonction imine et donc du composé **9**. Sur le spectre DEPT-135 (figure 11) nous observons la présence des pics des carbones aromatiques protonés et iminiques, tandis que les carbones quaternaires sont absents. En somme, l'analyse des données spectroscopiques RMN (^1H , ^{13}C et DEPT-135) confirme la structure proposée du composé **9** et appuie sa formation effective, conformément au schéma réactionnel présenté (schéma 10).

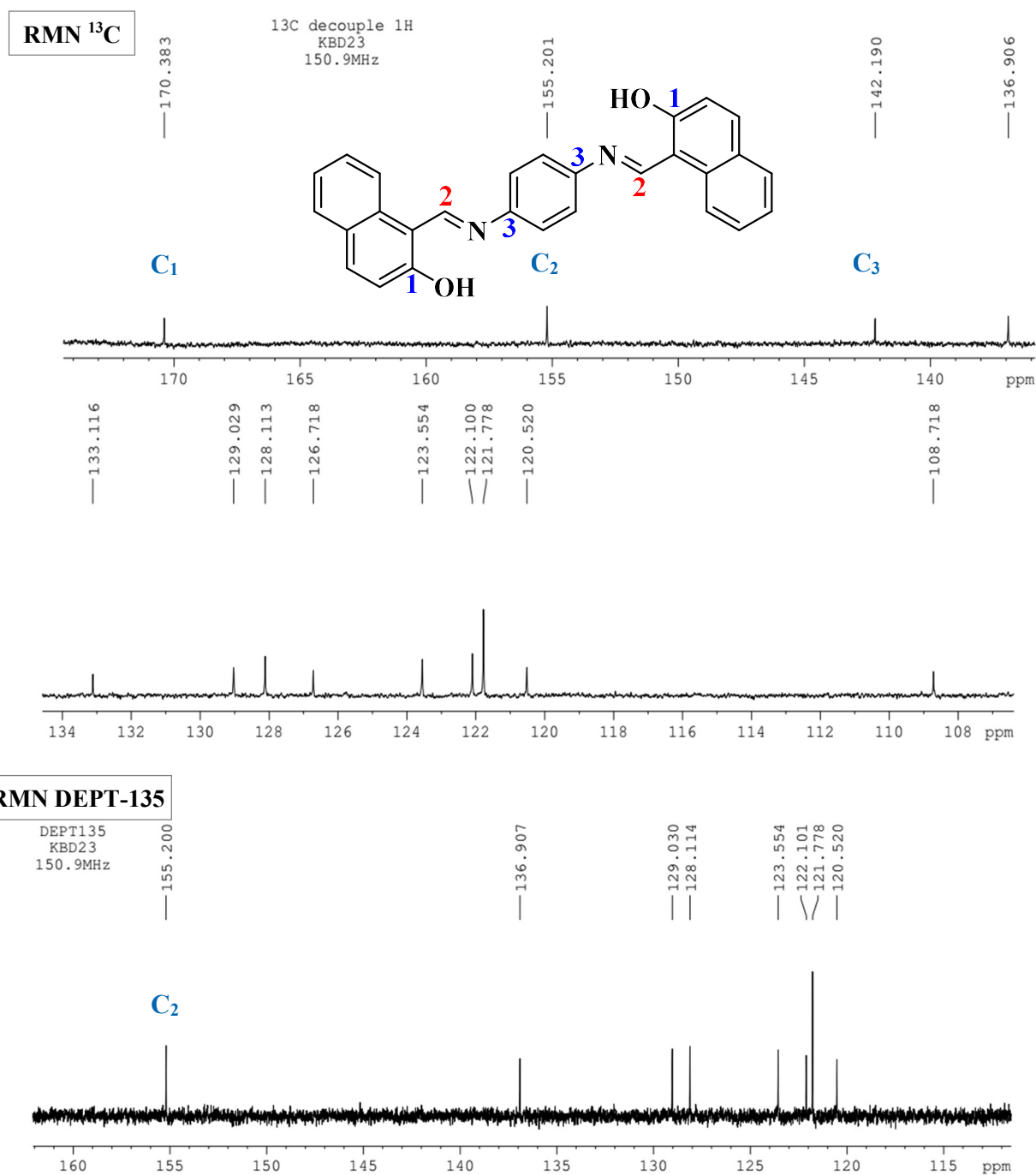


Figure 11 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 du composé **9**

Conclusion et perspectives

Ce travail s'inscrit dans la dynamique de recherche de nouvelles molécules présentant un potentiel thérapeutique contre le diabète, une maladie métabolique en constante progression. Notre étude était portée sur la synthèse et la caractérisation de bases de Schiff dérivées de noyaux aromatiques tels que l'anthracène et le naphthalène, dans le but d'évaluer ultérieurement leurs propriétés antidiabétiques potentielles dans le cadre d'études biologiques.

Une revue bibliographique approfondie nous a permis d'établir les bases théoriques de cette étude, en abordant les aspects essentiels du diabète, la synthèse des bases de Schiff dérivées d'anthracène et de naphthalène, ainsi que leurs mécanismes d'action associés à l'activité antidiabétique. Cette revue a mis en évidence le fort potentiel pharmacologique des dérivés aromatiques hétérocycliques, notamment les imines, dans le traitement des maladies métaboliques, en particulier le diabète.

Au cours de cette étude, une vingtaine de molécules ont été synthétisées par des réactions de condensation entre des amines primaires et des aldéhydes. Parmi celles-ci, quatre ont été formellement caractérisées par des analyses spectroscopiques, notamment la RMN (^1H , ^{13}C et DEPT135), avec des rendements satisfaisants. En revanche, l'analyse spectroscopique RMN (^1H , ^{13}C et DEPT135) des trois autres composés a révélé que les spectres obtenus ne correspondaient pas aux structures moléculaires attendues (annexe).

En attendant les résultats des évaluations biologiques, les données de synthèse obtenues sont encourageantes et ouvrent des perspectives intéressantes pour une exploration plus approfondie de leur potentiel thérapeutique dans le traitement du diabète.

En définitive, ce mémoire représente une étape préliminaire mais essentielle dans la valorisation des bases de Schiff comme candidats antidiabétiques. Il pose les jalons pour des études ultérieures visant à transformer ces composés en véritables outils thérapeutiques, combinant innovation chimique et pertinence biologique.

Dans l'avenir, nous envisageons de :

- Effectuer d'autres analyses des composés obtenus, telles que la spectrométrie de masse, la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie résonance magnétique nucléaire (RMN) 2D ;
- Effectuer des tests d'activités antidiabétiques des composés synthétisés ;

Etendre notre étude à d'autres types de composés hétérocycliques azotés.

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III : Partie expérimentale

Ce chapitre est consacré aux matériels et méthodes utilisés pour la synthèse. Ainsi, nous y avons présenté tout le matériel et les différents procédés de synthèses réalisées au cours de nos travaux.

III.1 Matériels utilisés

III.1.1 Matériel de laboratoire

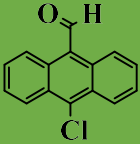
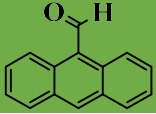
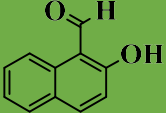
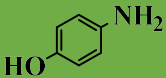
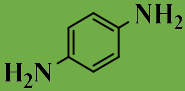
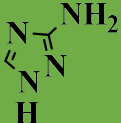
Le matériel du laboratoire utilisé durant nos travaux est constitué de :

- Agitateur magnétique,
- Balance,
- Bêchers,
- Entonnoir en verre,
- Etuve,
- Papier filtre,
- Plaque chauffante,
- Réfrigérant,
- Ampoule à décanter,
- Ballon,
- Entonnoir Buchner,
- Éprouvettes graduées,
- Lampe ultra-violet,
- Pipettes,
- Poire,
- Spatule,
- Bain marie,
- Barreau aimanté,
- Entonnoir en plastique,
- Erlenmeyer,
- Papier aluminium,
- Plaque CCM,
- Rotavapeur,
- Tubes à essai.

III.1.2 Réactifs :

Les réactifs qui ont été utilisé lors des synthèses sont inscrits dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Réactifs utilisés lors des synthèses

Réactifs	Noms IUPAC	Formule Brute	Masse molaire (g/mol)
	10-chloro-9-anthraldéhyde	$C_{15}H_9ClO$	240,69
	anthracène-carboxaldéhyde	$C_{15}H_{10}O$	206.24
	2-hydroxy-1-naphthaldéhyde	$C_{11}H_8O_2$	172,18
	4-aminophénol	C_6H_7NO	109,13
	1,4-diaminobenzène	$C_6H_4(NH_2)_2$	108,14
	1-H-1,2,4-triazole-3-amine	$C_2H_4N_4$	84,10

III.1.3 Solvants de réaction

Les solvants qui ont été utilisés lors des synthèses sont inscrits dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques des solvants utilisés

Solvants	Formule Brute	Température d'ébullition (°C)	Masse Molaire(g/mol)
Cyclohexane	C ₆ H ₁₂	80,75	84,16
Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	77,1	88,11
Méthanol	CH ₃ OH	64,7	32,04
Ethanol	C ₂ H ₆ O	78,37	46,07
Diéthyl-éther	(C ₂ H ₅) ₂ O	34,6	74,12
Diméthylsulfoxyde	C ₂ H ₆ OS	189	78,13

III.2 Méthodes d'analyses utilisées

En raison de l'hétérogénéité des mélanges naturels, l'isolement de chaque constituant est nécessaire avant toute caractérisation. Pour cela, la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie sur colonne ont été utilisées pour séparer et purifier les composés. Les composés obtenus ont ensuite été analysés par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) afin d'en confirmer la structure et la pureté.

III.2.1 Chromatographie

Introduite en 1906 par le botaniste russe Mikhaïl Tswett, pour séparer les pigments (en grec : "chromato") d'une feuille d'épinard et mettre en évidence la présence de chlorophylles [49], la chromatographie est une technique de séparation qui repose sur plusieurs propriétés physico-chimiques des molécules, notamment leur solubilité dans la phase mobile (liquide ou gazeuse), leur adsorption sur la phase stationnaire (solide ou liquide fixée) ainsi que leur volatilité [50].

III.2.1.1 Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

Développée en 1938 par Ismailov et Shraiber [51], la CCM est une technique planaire permettant de séparer, d'identifier et de contrôler la pureté de composés. Elle met en jeu une phase stationnaire, généralement constituée de gel de silice déposée sur un support, et une phase mobile appelé éluant

[52]. Les constituants migrent à des vitesses différentes en fonction de leurs interactions avec les deux phases, ce qui permet leur séparation. Elle est simple, rapide et adaptée au suivi réactionnel, à la vérification de pureté et à l'identification de composés.

III.2.1.2 Chromatographie sur Colonne

La chromatographie sur colonne repose sur les mêmes principes que la CCM, mais utilise une colonne remplie de phase stationnaire plutôt qu'une plaque [53]. Elle permet de purifier des quantités plus importantes de substances par élution sélective, en fonction de leurs affinités relatives pour les phases mobile et stationnaire.

III.2.2 Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La RMN est une technique fondamentale pour l'élucidation structurale des molécules organiques. Elle implique l'interaction de la lumière avec la matière, permettant d'analyser les spectres d'absorption, d'émission ou de diffusion de divers rayonnements électromagnétiques [54]. Introduite en 1946 par Bloch et Purcell [55], elle repose sur l'excitation des noyaux atomiques ^1H et ^{13}C dans un champ magnétique intense via une onde radio, puis sur la mesure du signal émis lors du retour à l'état fondamental. L'analyse des spectres fournit des informations sur l'environnement chimique des noyaux (déplacements chimiques en ppm), ainsi que sur la connectivité atomique, notamment via la multiplicité des signaux, singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q) et multiplet (m) [56].

III.2.2.1 Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (RMN ^1H)

Le spectre RMN ^1H renseigne sur l'environnement des protons de la molécule de la structure des bases de Schiff et leur environnement chimique spécifique. Le proton de l'imine ($\text{CH}=\text{N}$) apparaît généralement comme un singulet déblindé entre 7,5 et 10 ppm, en raison de l'effet de l'azote [57]. Les protons aromatiques et aliphatiques présentent des déplacements chimiques variables selon les substituants (aryl/alkyl), les liaisons hydrogènes ou les équilibres tautomères.

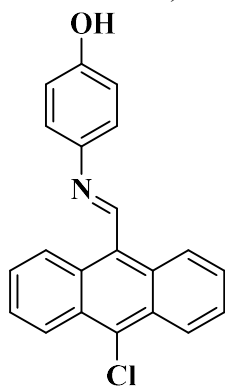
III.2.2.2 Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) et DEPT135

Le spectre ^{13}C permet d'identifier les différents carbones de la molécule, notamment le carbone azométhine ($\text{C}=\text{N}$), généralement déblindé entre 150 et 170 ppm, ce qui confirme la présence de la liaison imine [58]. La séquence DEPT-135 distingue les différents types de carbones selon leur degré d'hydrogénation : signaux positifs pour CH et CH_3 , signaux négatifs pour CH_2 , et absence de signal pour les carbones quaternaires [59]. Cette approche complète l'identification des environnements carbonés et contribue à la confirmation de la structure.

III.3 Mode opératoire

III.3.1 Synthèse du composé 3

Dans un ballon de 50 mL contenant 5 mL de méthanol, on ajoute 100 mg ($4,155 \times 10^{-4}$ mol) de 10-chloro-9-anthraldéhyde, 54 mg ($4,986 \times 10^{-4}$ mol) de 4-aminophénol et 4 gouttes d'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à la température ambiante et suivi par CCM. Après 24h de réaction, le précipité formé est évaporé, puis traité avec du diéthyl-éther. Il est filtré, lavé à nouveau avec du diéthyl-éther, puis séché. Le produit brut est purifié par recristallisation dans le méthanol absolu, ce qui donne une poudre jaunâtre avec un rendement de R=95 % (avant recristallisation).



✚ Masse molaire : 343 g/mol

✚ Formule brute : $C_{21}H_{14}ONCl$

✚ Aspect : Poudre jaunâtre

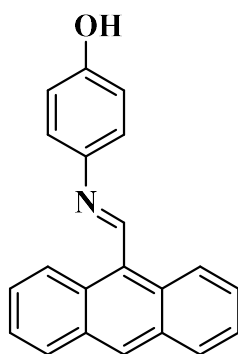
Figure 12 : Composé 3

RMN ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 9,70 (s, 1H); 9,64 (s, 1H); 8,74 (d, J = 8,8 Hz; 2H); 8,51 (d, J = 8,7 Hz; 2H); 7,75 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz; 2H); 7,68 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz; 2H); 7,46 (d, J = 8,3 Hz; 2H); 6,91 (d, J = 8,4 Hz; 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 157,81(C=N); 155,27(C-OH); 143,35(C-N); 130,32(C_{Ar}); 130,14(C-Cl); 128,92(C_{Ar}); 128,13(C_{Ar}); 127,93(CH_{Ar}); 127,59(CH_{Ar}); 126,4(CH_{Ar}); 124,84(CH_{Ar}); 123,20(CH_{Ar}); 116,13(CH_{Ar}).

III.3.2 Synthèse du composé 5

Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL d'éthanol, sont ajoutés successivement 150 mg ($9,697 \times 10^{-4}$ mol) d'anthracène-carboxaldéhyde et 127 mg ($1,164 \times 10^{-3}$ mol) de 4-aminophénol. Le mélange est laissé sous agitation au reflux et suivi par CCM. Après 72 h de réaction, le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éthanol, puis séché, ce qui donne un produit brut en poudre jaunâtre avec un rendement de R=68 %.



✚ Masse molaire : 297,12 g/mol

✚ Formule brute : C₂₁H₁₅ON

✚ Aspect : Poudre jaunâtre

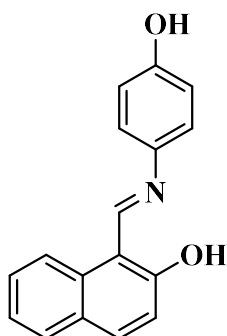
Figure 13 : Composé 5

RMN ¹H (500 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9,76 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 8,84 – 8,78 (m, 2H); 8,75 (s, 1H); 8,20 – 8,13 (m, 2H); 7,60 (dddd, 4H); 7,47 – 7,41 (m, 2H); 6,95 – 6,87 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 156,62(C=N); 156,37(HCOH); 143,41(CN); 130,90(C_{Ar}); 129,88(C_{Ar}); 129,85(C_{Ar}); 128,89(CH_{Ar}); 127,63(C_{Ar}); 127,11(CH_{Ar}); 125,54(CH_{Ar}); 125,38(CH_{Ar}); 125,05(CH_{Ar}); 122,72(CH_{Ar}); 115,80(CH_{Ar}).

III.3.3 Synthèse du composé 7

Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL d'éthanol, sont dissous 254 mg (1,162 x 10⁻³ mol) de 4-aminophénol et 200 mg (2,324 x 10⁻³ mol) de 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. Le mélange réactionnel est porté au reflux et suivi par CCM. Après 48 h de réaction, le précipité formé est filtré et lavé avec l'éthanol, puis séché. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un éluant de rapport 7/3 (Cy/AcOEt), ce qui donne une poudre jaunâtre avec un rendement de R=86 %.



✚ Masse molaire : 263,09 g/mol

✚ Formule brute : C₁₇H₁₃O₂N

✚ Aspect : Poudre jaunâtre

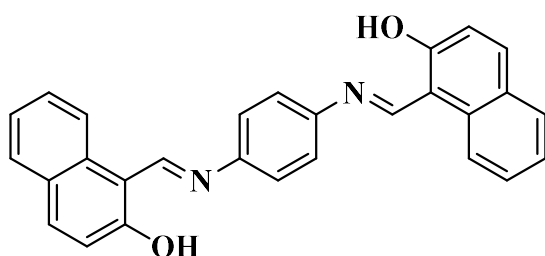
Figure 14 : Composé 7

RMN ¹H (500 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9,70 (s, 1H); 9,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,79 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,58 – 7,46 (m, 3H); 7,34 (ddd, J = 7,9, 6,9, 1,0 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,92 – 6,83 (m, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 168,90(COH); 156,63(HC=N-); 153,87(C-N=); 135,78(CH_{Ar}); 133,03(CH_{Ar}); 128,94(CH_{Ar}); 127,87(CH_{Ar}); 126,63(CH_{Ar}); 123,21(CH_{Ar}); 122,01(CH_{Ar}); 121,84(CH_{Ar}); 120,26(CH_{Ar}); 116,10(CH_{Ar}).

III.3.4 Synthèse du composé 9

Dans un ballon de 50 mL contenant 15 mL d'éthanol, sont dissous successivement 150 mg ($3,466 \times 10^{-3}$ mol) de 1,4-diaminobenzène et 596 mg ($1,387 \times 10^{-3}$ mol) de 2-hydroxy-1-naphthaldéhyde. Le mélange est maintenu au reflux sous agitation et suivi par CCM. Après 3h de réaction, le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éthanol, puis séché. Le produit brut est purifié par recristallisation dans 35 mL d'éthanol, ce qui donne une poudre orange avec un rendement de R=81 %.



🧪 Masse molaire : 416,15 g/mol

🧪 Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$

🧪 Aspect : Poudre orange

Figure 15 : Composé 9

RMN ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 9,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 8,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 6H); 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 170,38(C-OH); 155,20(HC=N-); 142,19(C-N=); 136,91(CH_{Ar}); 133,12(CH_{Ar}); 129,03(CH_{Ar}); 128,11(CH_{Ar}); 126,72(CH_{Ar}); 123,55(CH_{Ar}); 122,10(CH_{Ar}); 121,78(CH_{Ar}); 120,62(CH_{Ar}); 108,72(CH_{Ar}).

Annexes

Composé 11 :

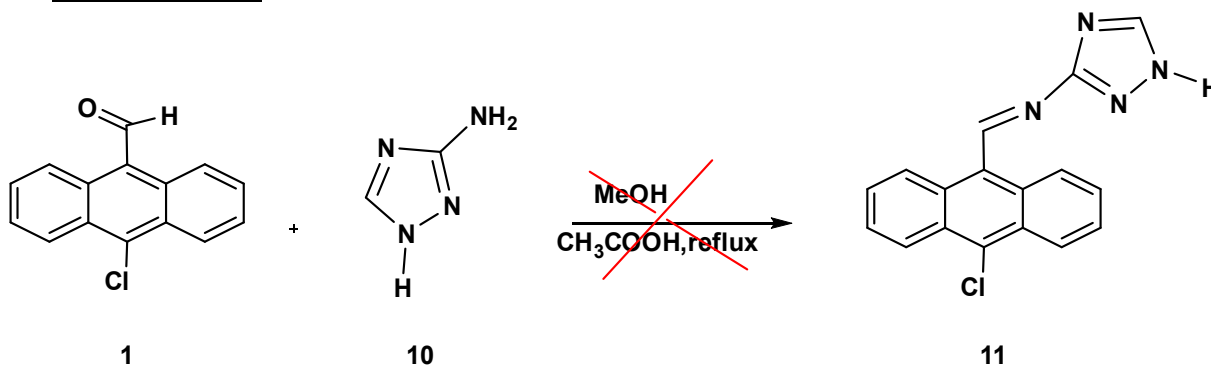


Schéma A1 : Synthèse du composé 11.

Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL de méthanol, sont dissous respectivement 265 mg ($2,077 \times 10^{-4}$ mol) de 10-chloro-9-anthraldéhyde, 231 mg ($3,116 \times 10^{-4}$ mol) de 1-H-1,2,3-triazole-3-amine et 5 gouttes d'acide acétique. Le mélange est maintenu sous agitation au reflux. Après 72h de réaction, le précipité formé est filtré à chaud et lavé à l'éthanol. La pureté du produit obtenu est vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM), révélant une présence de l'aldéhyde de départ dans le filtrat et le solide étant une monotâche.

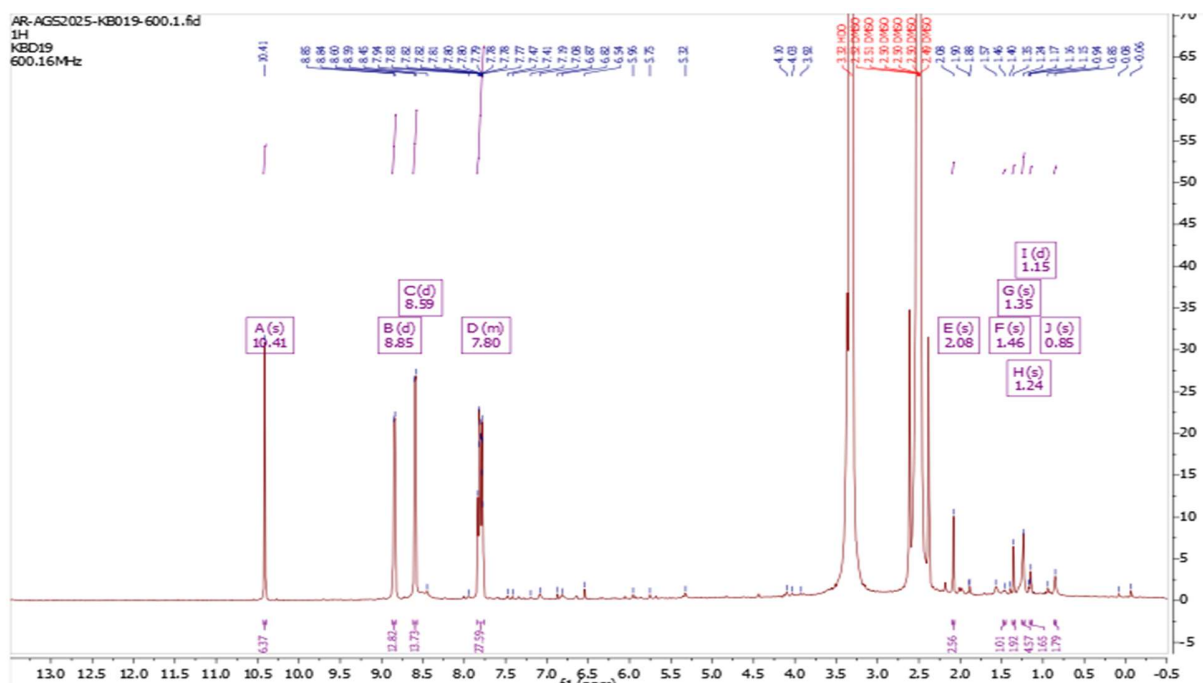


Figure A1 : Spectre RMN proton ^1H du composé 11

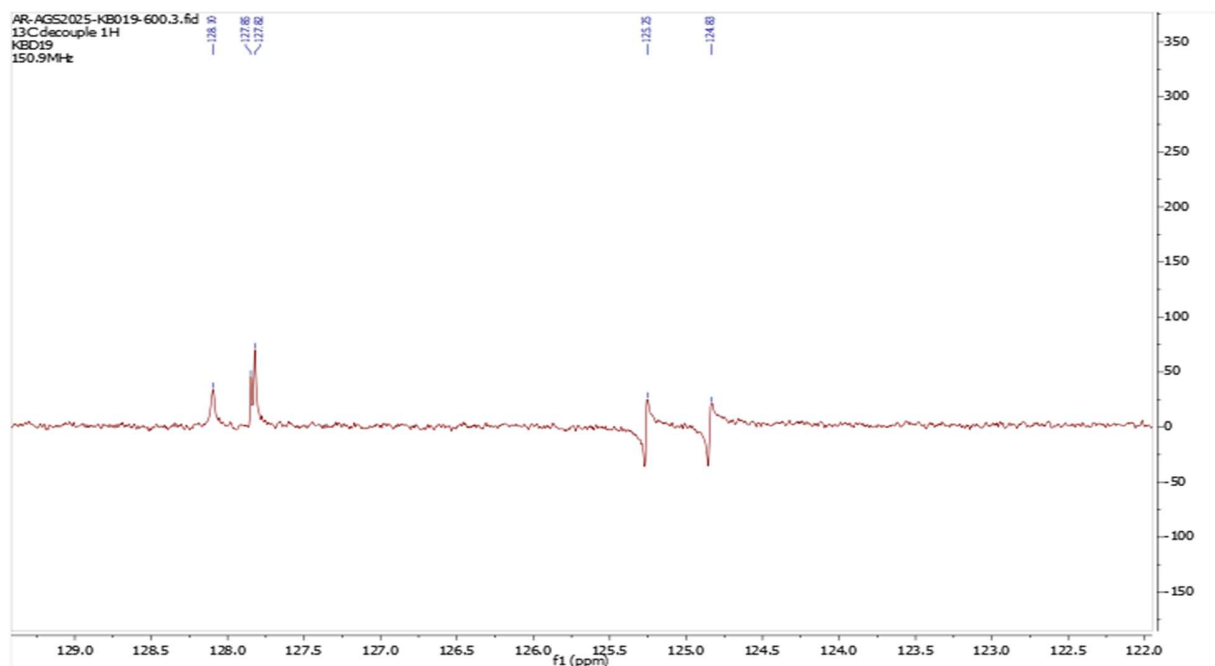


Figure A2 : Spectre RMN carbone ^{13}C du composé 11

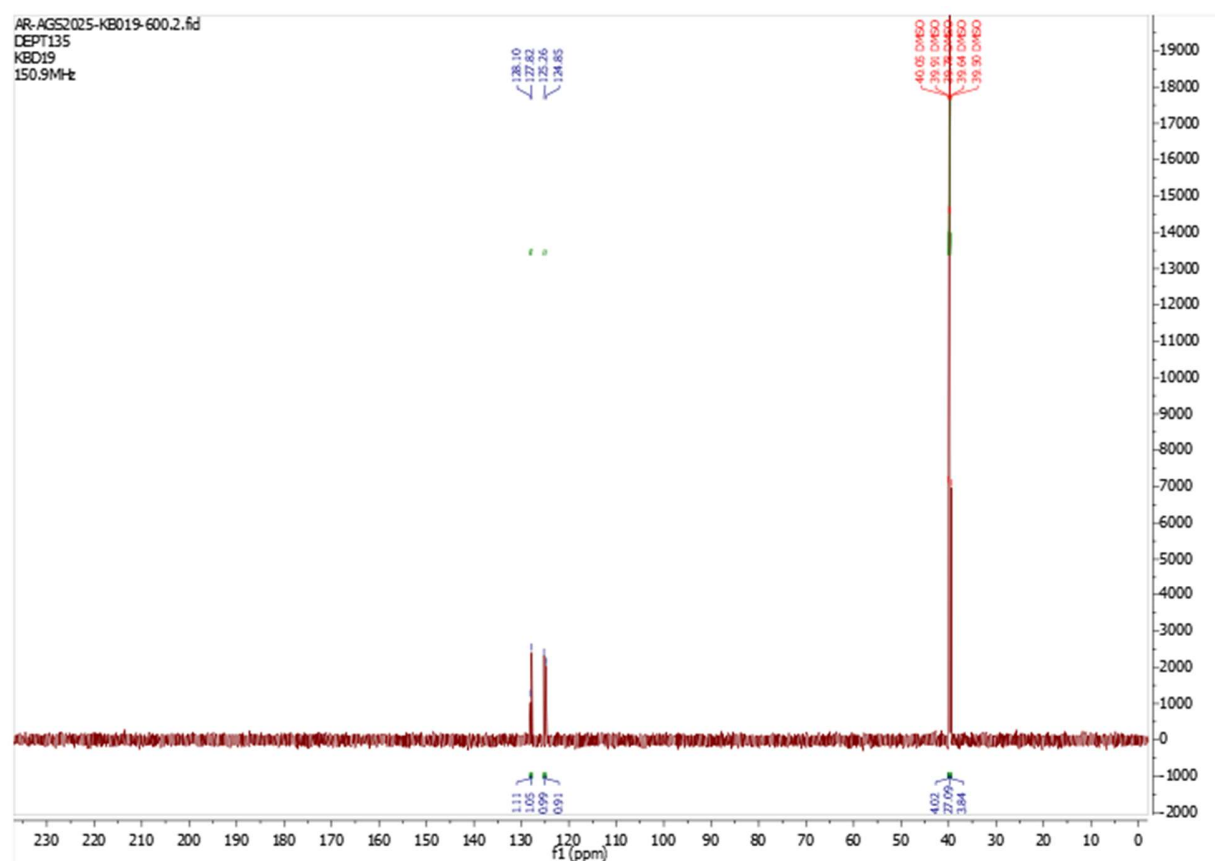


Figure A3 : Spectre RMN carbone ^{13}C DEPT135 du composé 11

Composé 12 :

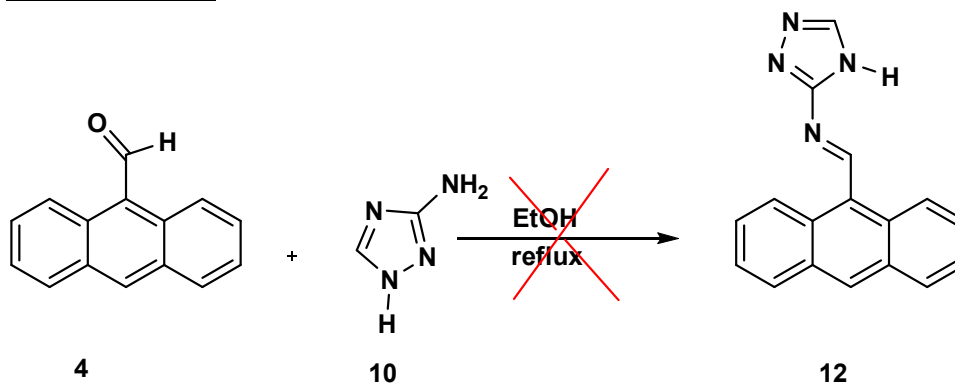


Schéma A2 : Synthèse du composé 12

Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL d'éthanol, sont ajoutés respectivement 200 mg ($9,697 \times 10^{-4}$ mol) d'anthracène-carboxaldéhyde, 98 mg ($1,164 \times 10^{-3}$ mol) de 1-H-1,2,4-triazole-3-amine et 5 gouttes d'acide acétique. Le mélange est maintenu sous agitation au reflux. Après 48h de réaction, le précipité formé est filtré et lavé à l'éthanol. La pureté du produit obtenu est vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM), révélant une monotâche.

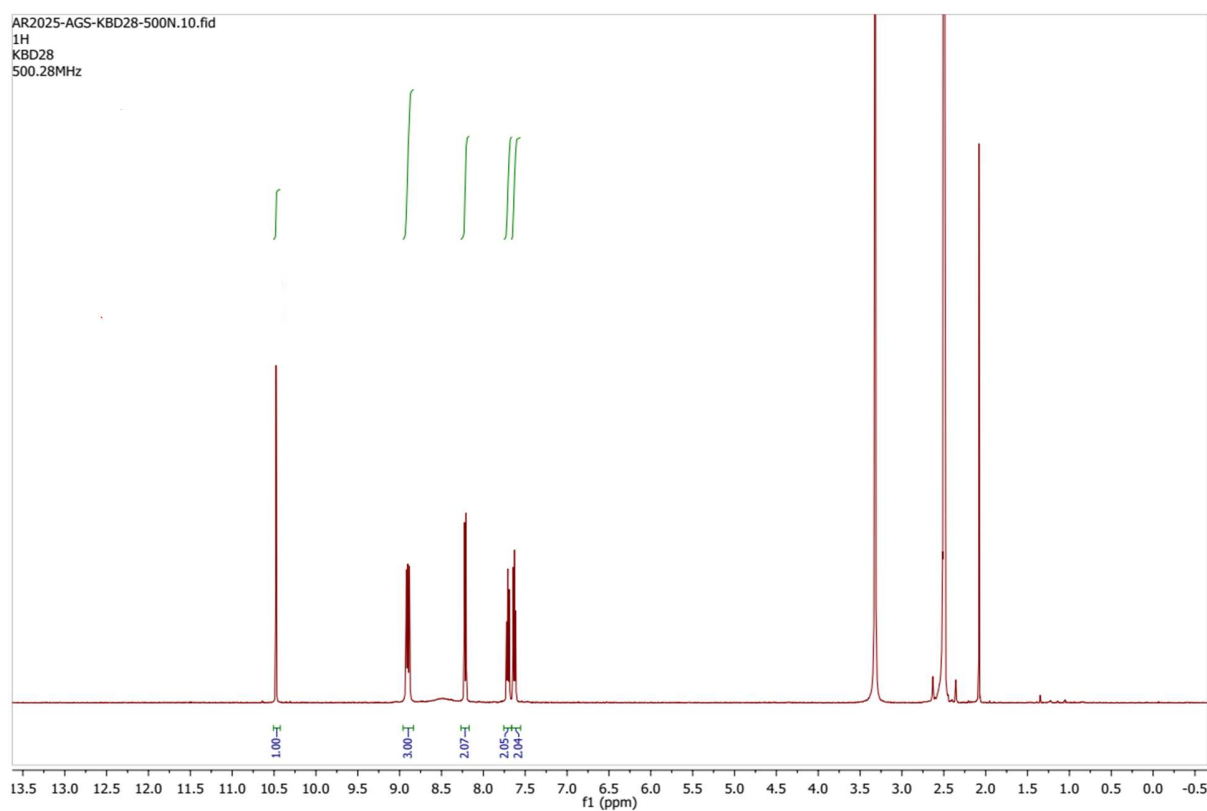


Figure A4 : Spectre RMN proton ^1H du composé 12

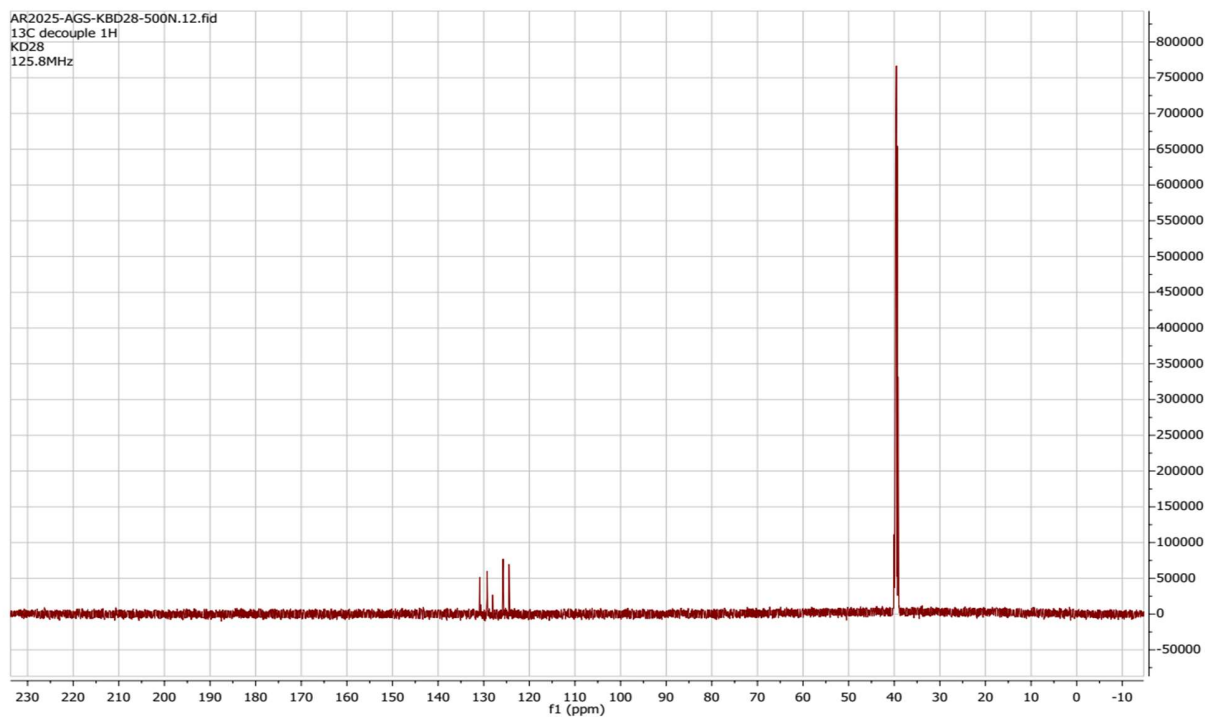


Figure A5 : Spectre RMN proton ^{13}C du composé 12

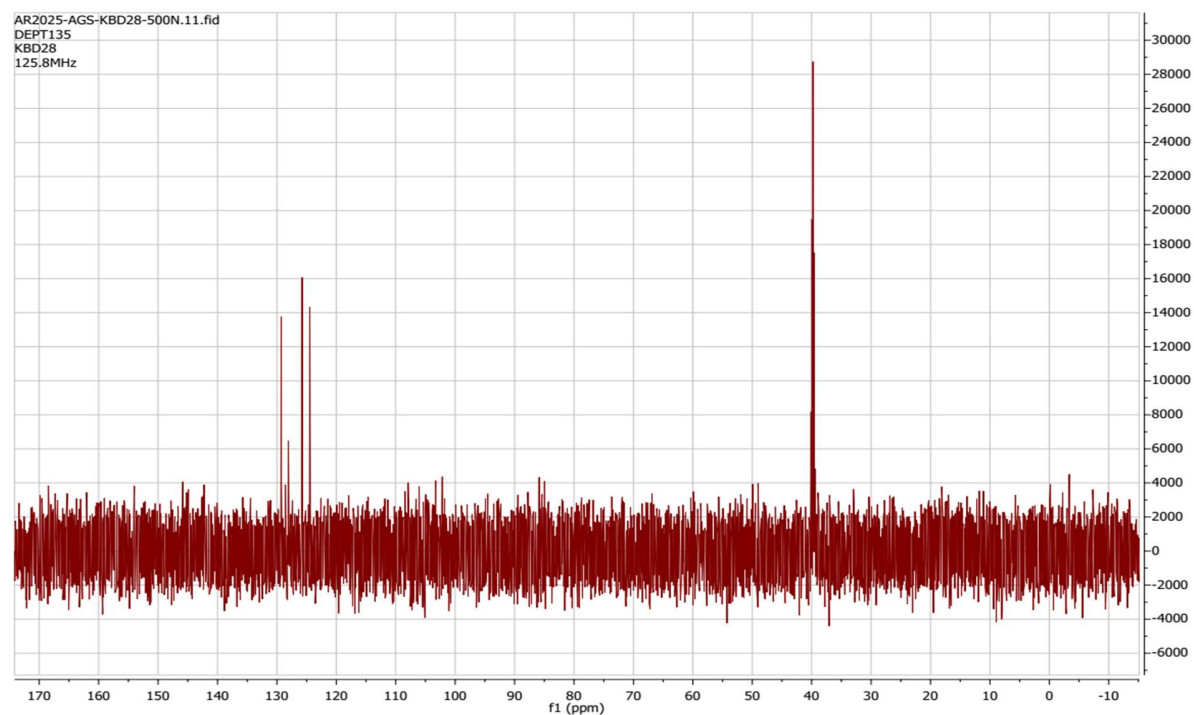


Figure A6 : Spectre RMN proton ^{13}C DEPT-135 du composé 12

Composé 13 :

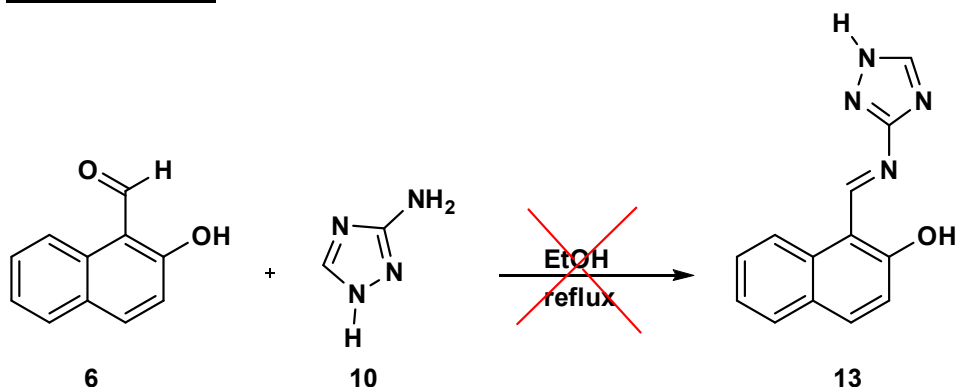


Schéma A3 : Synthèse du composé 13

Dans un ballon de 50 mL contenant 8 mL d'éthanol, sont ajoutés respectivement 200 mg ($1,162 \times 10^{-3}$ mol) de 2-hydroxy-1-naphthaldehyde et 117 mg ($1,394 \times 10^{-3}$ mol) de 1-H-1,2,4-triazole-3-amine (117 mg). Le mélange est maintenu sous agitation au reflux. Après 24h de réaction, le précipité formé est filtré et lavé à l'éthanol. La pureté du produit obtenu est vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM), révélant une monotâche.

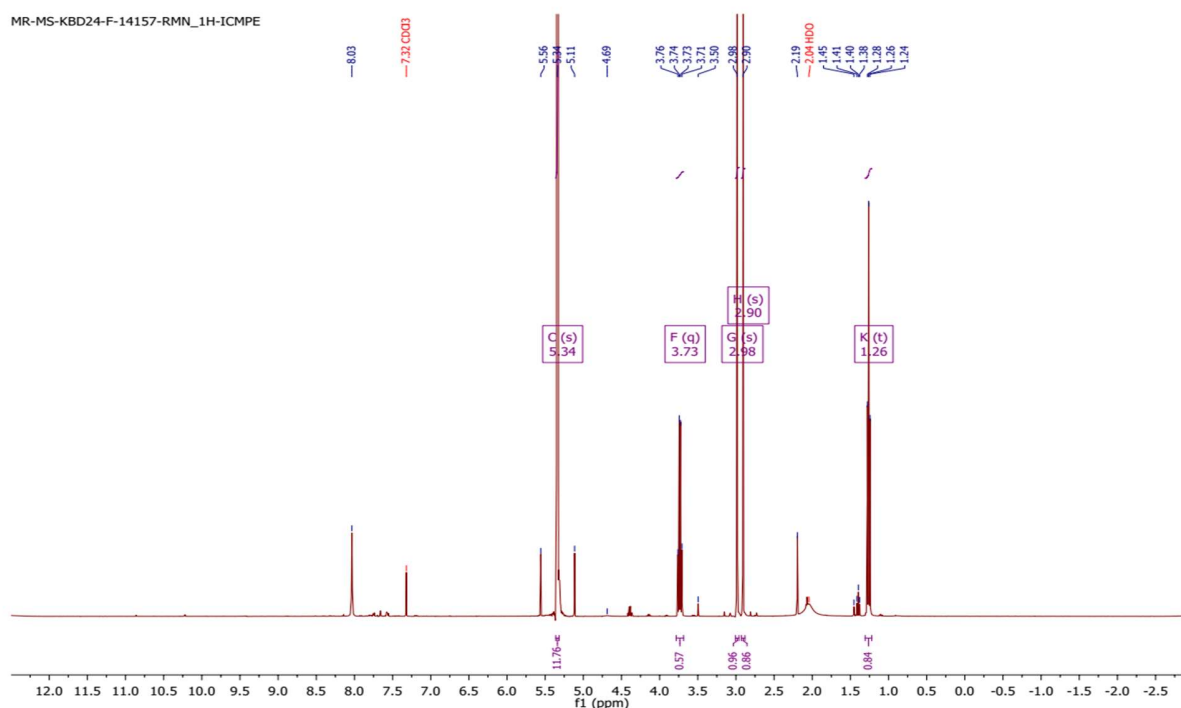


Figure A7 : Spectre RMN proton ^1H du composé 13

MR-MS-KBD24-F-14158-RMN_13C non quantitatif (jour)-ICMPE

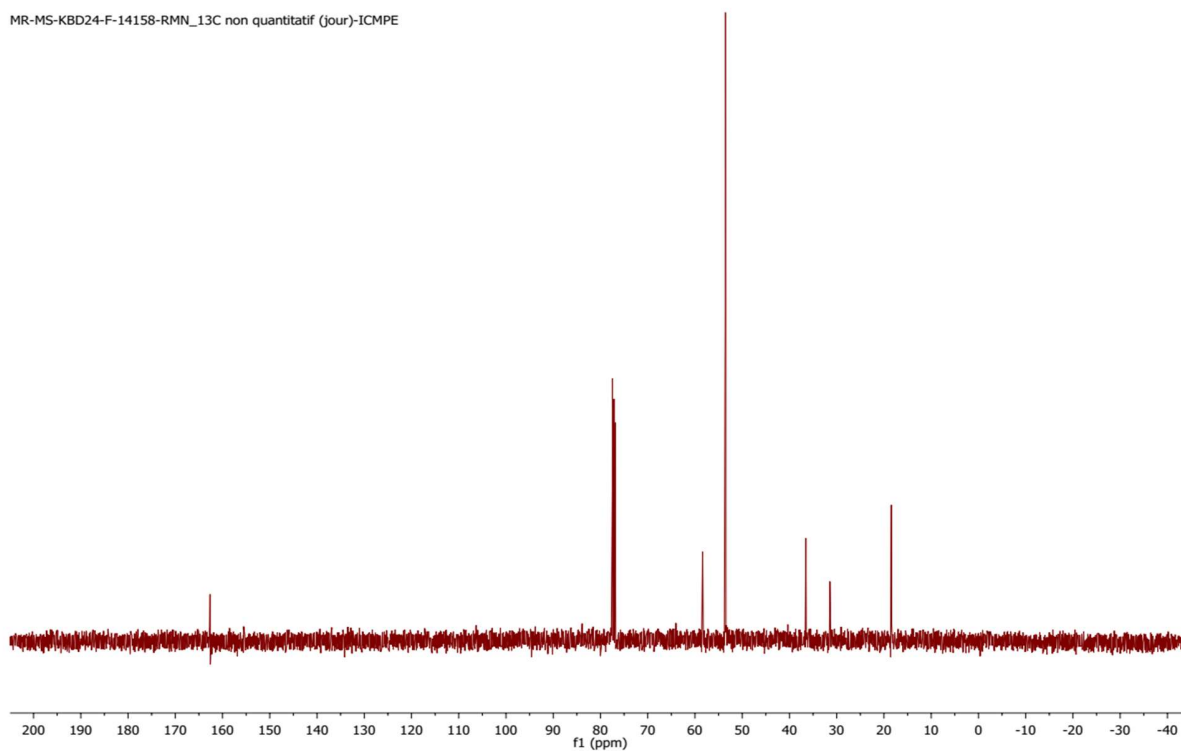


Figure A8 : Spectre RMN carbone ^{13}C du composé 13

MR-MS-KBD24-F-14159-DEPT_135-ICMPE

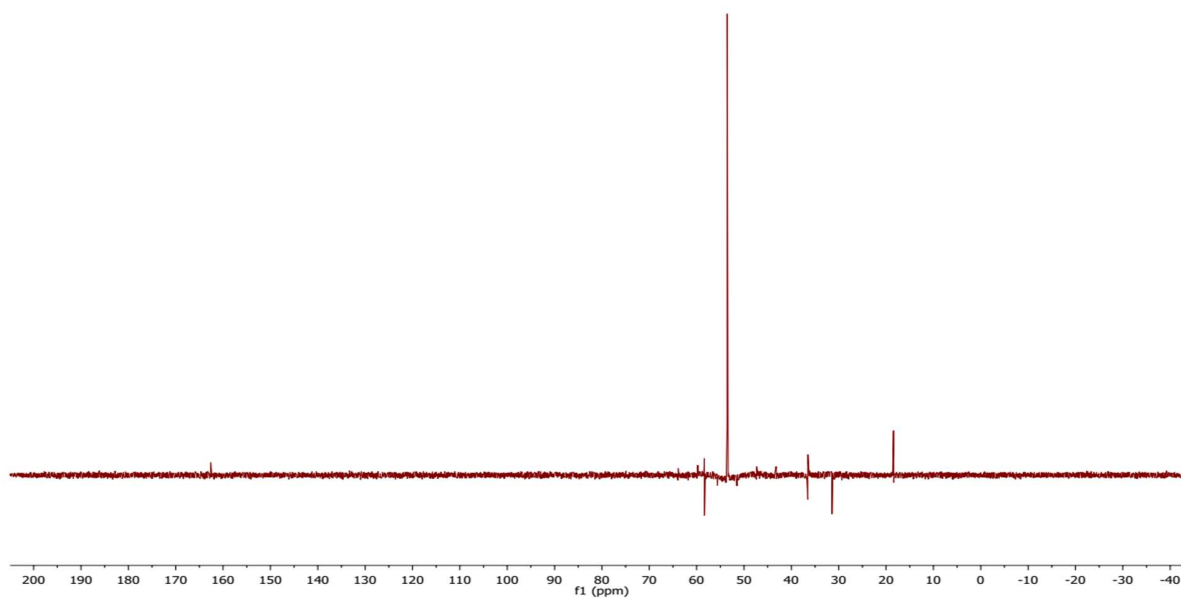


Figure A9 : Spectre RMN proton ^1H du composé 13

Références Bibliographiques

- [1] Fédération Internationale du Diabète (FID), « Diabetes Atlas 11th Edition 2025 », **2025**.
- [2] Fédération Française des Diabétiques, « Qu'est-ce que le diabète ? » **Consulté le 6 juin 2025**. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>.
- [3] Organisation mondiale de la Santé (OMS), « Rapport mondial sur le diabète », Genève, **2016**.
- [4] A. Chaudhury et coll., « Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management », *Front. Endocrinol.*, **2017**, 8(6), 1-20.
- [5] R. A. DeFronzo et coll., « Type 2 diabetes mellitus: Current and emerging therapeutic approaches », *Nat. Rev. Endocrinol.*, **2015**, 11(2), 90-101.
- [6] I. Mushtaq et coll., « Pharmaceutical significance of Schiff bases: an overview », *Future J. Pharm. Sci.*, **2024**, 10(1), 1-12.
- [7] K. Mokhnache et coll., « Schiff bases : classification and application », *Moroc. J. Heterocycl. Chem.*, **2020**, 19 (4), 16-22.
- [8] I. Tsacheva et coll., « Pharmacological Activities of Schiff Bases and Their Derivatives with Low and High Molecular Phosphonates », *Pharmaceuticals*, **2023**, 16(1), 91.
- [9] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Diabète », **2024**.
- [10] D. I. Rivière, « Le diabète : définition, dépistage, symptômes... », *Biogroup*. **Consulté le 22 décembre 2025**. [En ligne]. Disponible sur : <https://biogroup.fr/blog-sante/biologie-de-routine/le-diabete/?utm>
- [11] OMS Afrique, « Les experts intensifient les efforts contre le diabète dans la Région africaine », **2023**.
- [12] Fédération Internationale du Diabète (FID), « Diabetes in Senegal », **2024**.
- [13] FID Diabetes Atlas, « Diabetes country report 2000 - 2050 Sénégal ». **Consulté le 22 décembre 2025**. [En ligne]. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/senegal/?utm>
- [14] OMS Sénégal, « En première ligne de la lutte contre le diabète au Sénégal », **2021**.

-
- [15] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Classification internationale des maladies (CIM-10) ». **Consulté le 10 juin 2025**. [En ligne]. Disponible sur : <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/IV>.
- [16] P. Saborio et coll., « Diabetes Insipidus », *Pediatr. Rev.*, **2000**, 21(4), 122–129.
- [17] P. Saeedi et coll., « Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2019**, 157, 107843.
- [18] Fédération Internationale du Diabète (IDF), « Diabète de type 1 ». **Consulté le 6 juin 2025**. [En ligne]. Disponible sur : <https://idf.org/fr/about-diabetes/types-of-diabetes/type-1-diabetes/>.
- [19] M. J. Davies et coll., « Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the ADA and EASD », *Diabetes Care*, **2022**, 45(11), 2753–2786.
- [20] World Health Organization (WHO), « Classification and Diagnosis of Diabetes : WHO guidelines », **2019**.
- [21] American Diabetes Association (ADA), « Standards of Medical Care in Diabetes – 2024 », *Diabetes Care*, **2024**, 47(Suppl. 1), S1–S300.
- [22] S. Seino et coll., « Pancreatic β -cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment », *Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci.*, **2010**, 86(6), 563–577.
- [23] Organisation panaméricaine de la santé (OPS), « Diabète ». **Consulté le 3 juin 2025**. Disponible sur : <https://www.paho.org/fr/sujets/diabete>.
- [24] American Diabetes Association (ADA), « Insulin Routines ». **Consulté le 22 décembre 2025** [En ligne]. Disponible sur : <https://diabetes.org/health-wellness/medication/insulin-routines>.
- [25] MedlinePlus, « Medical Encyclopedia, Diabetes - insulin therapy ». **Consulté le 22 décembre 2025** [En ligne]. Disponible sur : <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000965.htm>.
- [26] Haute Autorité de Santé (HAS), « Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l’adulte », **2014**.
- [27] G. Dimitrias et coll., « Insulin effects in muscle and adipose tissue », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2011**, 93, 52-59

-
- [28] J. J. Meier, « GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus », *Nat. Rev. Endocrinol.*, **2012**, 8(12), 728–742.
- [29] H. S. Schiff, « Sur une nouvelle série de bases dérivées des aldéhydes et des cétones », *Annales de Chimie et de Physique (Paris)*, **1864**, 131, 118-123.
- [30] T.T. Tidwell, « Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis », *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(6), 1016–1020.
- [31] X. Liu et coll., « Recent developments in penta-, hexa- and heptadentate Schiff base ligands and their metal complexes », *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 389, 94-118.
- [32] R. B. Moffett, « Benzalaniline », In: *Rabjohn, N. (Ed.), Organic Syntheses*, John Wiley & Sons Inc., **1963**, 4, 605–608.
- [33] M. Proetto et coll., « Synthesis and biological evaluation of rhenium(I) and technetium(I) tricarbonyl complexes with quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives », *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 53, 168–175.
- [34] M. Nath et coll., « Synthesis, characterization, and biological activity of organotin(IV) complexes », *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695(12), 1353–1362.
- [35] K. C. Emregül et coll., « The corrosion inhibition effect of amino-acid compounds on mild steel in acidic media », *Corros. Sci.*, **2003**, 45(12), 2803-2817.
- [36] F. Z. Chiboub, « Thèse de doctorat, Université de Tlemcen : Combinatoire au criblage de molécules bioactives » *Université Joseph Fourier Algérie*, **2008**.
- [37] S.A. Dalia et coll., « A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application », *Int. J. Chem. Stud.*, **2018**, 6(3), 2859-2866.
- [38] F. Faridbod et coll., « Ion Recognition: Application of Symmetric and Asymmetric Schiff Bases and Their Complexes for the Fabrication of Cationic and Anionic Membrane Sensors to Determine Ions in Real Samples », *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2007**, 10, 527-546.
- [39] R. K. Tiwari et coll., « Schiff bases : An overview of their synthesis and biological applications », *J. Appl. Chem.*, **2017**, 6(4), 513–531.

-
- [40] A. Viso et coll., « Recent advances in the synthesis and applications of chiral Schiff bases », *Tetrahedron*, **2005**, **61**(40), 8861–8904.
- [41] S. Patai, « The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond », *John Wiley & Sons Ltd., New York*, **1970**, 794p.
- [42] P. K. Sahu et coll., « Schiff Bases : A Versatile Class of Organic Compounds », *Chem. Rev.*, **2022**, 122(15), 12784–12865.
- 43 C. M. Da Silva et coll., « Schiff Bases : Structural Diversity and Applications », *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255(1-2), 293–320.
- [44] S. A. Elsayed et coll., « Schiff base metal complexes as insulin mimetics: Role of ligand denticity », *J. Inorg. Biochem.*, **2021**, 223, 111547.
- [45] A. Khan et coll., « Design and synthesis of naphthalene-based Schiff bases as potent α -glucosidase inhibitors: Structure-activity relationship, enzyme kinetics, and in silico docking studies », *Bioorg. Chem.*, **2022**, 128, 106058.
- [46] M. J. Alam et coll., « Anthracene-based Schiff bases as novel DPP-4 inhibitors: Design, synthesis, and mechanistic studies through enzymatic kinetics and molecular modeling », *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 245, 114892.
- [47] S. Chen et coll., « Naphthalene-Schiff bases as multifunctional antioxidants: Experimental and computational studies », *J. Med. Chem.*, **2022**, 65(12), 8345-8360.
- [48] M. J. Alam et coll., « Anthracene-Schiff bases as dual PPAR γ / α agonists: Design, synthesis, and mechanistic studies », *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 250, 115210.
- [49] M. Tswett, « Adsorptionsanalyse und chromatographische Methode. Anwendung auf die Chemie des Chlorophylls », *Ber. Dtsch. Bot. Ges.*, **1906**, 24, 384-393.
- [50] G. Burgot et coll., « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications : méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales », *Tec & Doc Éd. médicales internationales*, **2006**, 361p.
- [51] L. S. Ettre, « Milestones in the evolution of chromatography », *J. Chromatogr.*, **2001**, 912(1), 15-30.

-
- [52] Ch. B. Airaud et coll., « Chromatographie sur couches minces de colorants naturels », *J. Chromatogr.*, **1983**, 261, 273-285.
- [53] Dispas et coll., « Column chromatography: The unsung hero of purification », *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2018**, 109, 1-12.
- [54] R. J. Gritter et coll., « Introduction to Chromatography », *Holden-Day*, **1985**, 289 p.
- [55] R. R. Ernst, « NMR in chemistry and medicine. In Nobel Lectures, Chemistry 1991-1995 », *World Scientific Publishing*, **1992**, 720p.
- [56] H. Friebolin, « Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy (5th ed.) », *Wiley-VCH*, **2010**, 418p.
- [57] Z. Cimerman et coll., « Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents », *Croat. Chem. Acta*, **2000**, 73(1), 81-95.
- [58] R. Singh et coll., « ^{13}C NMR and DEPT-135 analysis of Schiff bases : Structural insights into C=N and aromatic systems », *J. Mol. Struct.*, **2019**, 1185, 345–351.
- [59] D. M. Doddrell, et coll., « Distortionless enhancement of NMR signals by polarization transfer », *J. Magn. Reson.*, **1982**, 48(2), 323-327.