

# Université Assane Seck de Ziguinchor



UFR Sciences Et Technologies

Département de Chimie



**Master: Chimie et Sciences des Matériaux**

**Spécialité : Synthèse Organique et Produits Naturels**

Synthèse et étude d'activités antidiabétiques d'hétérocycles azotés dérivés de l'aniline et de l'acide cinnamique :  
Screening phytochimique de *Dicliptera verticillata* (Forsk.) C.

Présenté par

Mr **ABDOULAYE Mahamadene Mahamat**

Sous la Direction du : Pr **Abdoulaye GASSAMA**, Professeur Titulaire CAMES (UASZ)

et de la Co-Directrice : Dr **Anastasie MANGA**, Maitre-Assistant CAMES (UASZ)

Soutenu publiquement le 21 janvier 2023

Devant le jury composé de :

<b>Président :</b>	Mbaye Diagne Mbaye	Maître de Conférences	CAMES	(UASZ)
<b>Rapporteur :</b>	Oumar SAMBOU	Assistant		(UASZ)
<b>Examineur :</b>	Mamadou LO	Maître Assistant	CAMES	(UASZ)
<b>Examineur :</b>	Armel DIATTA	Assistant Associé		(UASZ)
<b>Directeur :</b>	Abdoulaye GASSAMA	Professeur Titulaire	CAMES	(UASZ)
<b>Co-Directrice :</b>	Anastasie MANGA	Maître Assistante	CAMES	(UASZ)

## Résumé :

Les plantes traditionnelles présentent généralement de nombreuses propriétés thérapeutiques. L'objectif de la présente étude consiste à réaliser d'une part une étude phytochimique des extraits de feuilles de *Dicliptera verticillata* et d'autre part la synthèse et l'évaluation des propriétés d'une nouvelle classe de molécules anti diabétiques. Un criblage phytochimique réalisé avec des réactions standard a révélé que les polyphénols, les alcaloïdes, les saponines et les triterpénoïdes étaient les principaux constituants de l'extrait de feuilles. La synthèse des dérivés de la pipéridine et de l'aniline implique la réalisation des réactions d'acylation. Cinq composés ont été synthétisés efficacement avec de bons rendements.

**Mots clés :** *Dicliptera verticillata*, Acylation de l'aniline, antidiabétique.

## Abstract :

Traditional plants generally exhibit many therapeutic properties. The objective of the present study is to carry out on the one hand a phytochemical study of the extracts of leaves of *Dicliptera verticillata* and on the other hand the synthesis and the evaluation of the properties of a new class of anti-diabetic molecules. A phytochemical screening carried out with standard reactions revealed that polyphenols, alkaloids, saponins and triterpenoids were the main constituents of the leaf extract. The synthesis of piperidine and aniline derivatives involves acylation reactions. Five compounds were synthesized efficiently with good yield.

**Keywords:** *Dicliptera verticillata*, Acylation aniline, antidiabetic.

## Dédicaces

Je dédie ce mémoire à:

Ma mère FANNIA Abdoulaye Abakar

Mon père MAHAMADENE Mahamat Abdoulaye

Mon oncle BRAHIME Abdoulaye Abakar

Mon grand frère MAHAMAT Mahamadene Mahamat

Toute la famille MAHAMAT Albeyine Abdoulaye

A mon encadreur

**Pr Abdoulaye Gassama** et Dr **Anastasie MANGA** pour leur soutien inconditionnel, leur encouragement dans les moments difficiles.

A mes amis (es) et camarades de classe.

## Remerciements

Ce travail de mémoire a été réalisé au laboratoire de chimie et physique des matériaux de l'université Assane Seck de Ziguinchor sous la direction de Professeur Abdoulaye GASSAMA, Professeur-Titulaire à l'université Assane Seck de Ziguinchor et ma Co-Directrice, Anastasie MANGA, Maître Assistante (CAMES) à l'université Assane Seck de Ziguinchor. Je souhaite particulièrement leur remercier pour la qualité de leur encadrement scientifique, leur disponibilité tout le long de mon mémoire, et pour m'avoir fait partager leur passion pour la Chimie Organique. Je tiens aussi à leur témoigner ma reconnaissance pour m'avoir fait profiter de leurs compétences, leur rigueur scientifique et de leur savoir-faire. Leur Soutien a été pour moi une aide précieuse pendant les durs moments de ce mémoire, et en particulier pendant la rédaction. Qu'ils veillent trouver dans ce mémoire le témoignage sincère de ma profonde gratitude et ma reconnaissance.

Je remercie tous les membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail :

Au Pr Mbaye Diagne MBAYE, Professeur Assimilé à l'Université Assane SECK de Ziguinchor, pour son accompagnement et ses multiples conseils ;

Au Dr Mamadou LO, Maître Assistant à l'université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir accepté d'examiner ce travail ;

Au Dr Armel DIATTA, Assistant associé à l'université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir accepté d'examiner ce travail ;

Au Dr Oumar SAMBOU Assistant à l'université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir accepté de rapporter ce travail.

Je tiens également à remercier tous les professeurs du département de Chimie de l'Université Assane Seck de Ziguinchor : Pr Maguatte CAMARA, Pr Chérif BALDE , Dr Saidou Nourou DIOP, Dr Abdoul MBAYE, Dr Mame Seyni SYLLA, Dr Albert BADIANE et Dr Insa BADIANE. Mes remerciements vont également à Mme Fatoumata SOUMARE, technicienne du laboratoire de chimie.

J'adresse mes sincères remerciements à Emma DIATTA et Eliane ADELAIDE Manga pour avoir accepté d'être mes tutrices de stage, à qui je témoigne toute ma reconnaissance pour leur aide. Je remercie tous les doctorants du département de chimie plus particulièrement au doctorant Moussa Touré et Ibrahima Paka MANGA.

Je remercie mes camarades de promotion, particulièrement à Banna DABO, à Cheikh NGOM et à mon frère MAHAMAT Batran Mouta ( doctorant en physique au LCPM).

Et enfin, je remercie toute ma famille, très soucieuse de l'avancée de mon travail.

# Sommaire

## 1 Table des matières

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>DÉDICACES</b> .....	<b>III</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>IV</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1. APERÇUS BIBLIOGRAPHIQUE SUR <i>DICLIPTERA VERTICILLATA</i> ( ACANTHACEAE).....	3
1.1 FAMILLE D'ACANTHACEAE.....	3
1.2 NOMS VERNACULAIRES.....	3
1.3 DESCRIPTION BOTANIQUE DE <i>DICLIPTERA VERTICILLATA</i> .....	3
1.3.1 Feuilles et fleurs de <i>Dicliptera verticillata</i> .....	3
1.3.2 Grain de <i>Dicliptera verticillata</i> .....	4
1.4 POSITION GÉOGRAPHIQUE.....	4
1.4.1 Usages traditionnels.....	4
1.4.2 Études antérieures.....	4
1.4.3 Généralités sur quelques métabolites secondaires.....	6
1.5 LES FLAVONOÏDES .....	6
1.6 LES ALCALOÏDES .....	7
1.7 LES SAPONINES .....	7
<b>2 RAPPELS SUR LE DIABÈTE</b> .....	<b>8</b>
2.1 DÉFINITION .....	8
2.1.1 Le diabète de type I.....	8
2.1.2 Le diabète de type II.....	9
2.2 LES TRAITEMENTS DU DIABÈTE.....	9
2.2.1 L'insuline.....	9
2.2.2 Mesures hygiéno-diététiques.....	10
2.2.3 Les analogues de GLP-1.....	10
2.2.4 Les antidiabétiques oraux.....	10
<b>3 SYNTHÈSES D'HÉTÉROCYCLES AZOTÉS DÉRIVÉS DE L'ANILINE ET DE L'ACIDE CINNAMIQUE</b> .....	<b>11</b>
3.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES ACIDES CINNAMIQUES .....	11
3.1.1 Origine de l'acide cinnamique et ses dérivés.....	11
3.1.2 Les dérivés d'amides cinnamiques.....	11
3.2 ÉTUDES PHYTOCHIMIQUE DE <i>DICLIPTERA VERTICILLATA</i> .....	14
3.2.1 Matériels.....	14
3.2.2 Méthodes d'extractions.....	14
3.3 ANALYSES PHYTOCHIMIQUES.....	16
3.3.1 Flavonoïdes.....	16
3.3.2 Térpénoïdes .....	16
3.3.3 Les stérols et les polyterpenes .....	16
3.3.4 Les alcaloïdes.....	16
3.3.5 Tanins .....	16
<b>4 SYNTHÈSE</b> .....	<b>17</b>
4.1 INFORMATIONS.....	17
4.2 MATÉRIELS .....	17
4.2.1 Matériels de laboratoire.....	17
4.2.2 Réactifs et solvants.....	18
4.3 MÉTHODES D'ANALYSES UTILISÉES .....	18

4.3.1	Principe de la spectroscopie RMN <sup>1</sup> H .....	18
4.3.2	Spectroscopie infrarouge .....	18
4.3.3	Chromatographie sur couche mince (CCM) .....	19
4.3.4	Chromatographie sur colonne .....	19
4.4	ANALYSE RÉTRO-SYNTHÉTIQUE DU COMPOSÉ 13 .....	19
4.4.1	Mécanisme de l'Acylation .....	20
4.4.2	Synthèse des dérivés de N-(3-chloro-2-méthylphényl)cinnamamide .....	20
4.4.3	Synthèse des dérivés de N-benzylcinnamamide .....	21
4.4.4	Synthèse des dérivés de N-(3-bromophényl)cinnamamide .....	22
4.4.5	Synthèse des dérivés de N-(3-fluorophényl)cinnamamide .....	23
4.4.6	Synthèse de dérivés de N-(4-fluorophényl)cinnamamide .....	24
.....		<b>26</b>
4.5	PHYTOCHIMIE .....	27
4.6	RÉSULTATS DE L'EXTRACTION .....	27
4.7	RÉSULTATS DU SCREENING DES EXTRAITS .....	27
4.8	RÉSULTATS DE SYNTHÈSES DES DÉRIVÉES DE L'ANILINE : MODE OPERATOIRE .....	28
	N-(4-FLUOROPHENYL) CINNAMAMIDE (21) .....	28
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	31
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES: .....</b>		<b>32</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>37</b>

## Liste des abréviations

**UV** : Ultra-Violet

**s** : singlet

**d** : doublet

**t** : triplet

**m** : multiplet

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**RMN <sup>13</sup>C** : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

**RMN <sup>1</sup>H** : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

**DL** : dose létale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**Kg** : kilogramme

**GLP-1** : glucagon-like peptide-1

**DPP4** : Dipeptidyl Peptidase-4

**FDA** : Food and Drug Administration

**ADO** : antidiabétique oraux

**LCPM** : Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux

**Hb** : Hémoglobine

**DPPH** : 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle

**PI** : pourcentage d'inhibition

**CI<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice médiane

## Liste des figures

FIGURE 1 : FEUILLES ET FLEURS DE DICLIPTERA VERTICILLATA -----	3
FIGURE 2 : EXEMPLES DES MOLECULES ISOLEES DANS LA PLANTE, << STRUCTURES CHIMIQUES DES COMPOSES (1, 2 ET 3) ISOLEES DE L'EXTRAIT EtOH DE DICLIPTERA VERTICILLATA>>.GÉNÉRALITÉS SUR QUELQUES MÉTABOLITES SECONDAIRES-----	6
FIGURE 3 : STRUCTURE DE BASE DES FLAVONOÏDES.LES ALCALOÏDES -----	7
FIGURE 4 : EXEMPLES DES ALCALOÏDES-----	7
FIGURE 5 : EXEMPLE DES SAPONINES -----	8
FIGURE 6 : INJECTION D'INSULINE, STYLOS INJECTION D'INSULINE -----	10
FIGURE 7 : ACIDES CINNAMIQUES-----	11
FIGURE 8 : SCHIZOPHYLLUM COMMUNE      FIGURE 9 : COMPOSES ISOLEES DE SCHIZOPHYLLUM <sup>68</sup> -----	12
FIGURE 10 : DIAGRAMME D'EXTRACTION -----	15

## Liste des Schémas réactionnels

SCHÉMA 1 : RETRO SYNTHETIQUE DE LA CIBLE 13-----	19
SCHÉMA 2 : MECANISME DE L'ACYLATION-----	20
SCHÉMA 3 : SYNTHÈSE DE LA CIBLE 13-----	20
SCHÉMA 4 : SYNTHÈSE DE LA CIBLE 15-----	21
SCHÉMA 5 : SYNTHÈSE DE LA CIBLE 17-----	22
SCHÉMA 6 : SYNTHÈSE DE LA CIBLE 19-----	23
SCHÉMA 7 : SYNTHÈSE DE LA CIBLE 21-----	24

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : SOLVANTS UTILISES-----	18
TABLEAU 2 : RENDEMENT DES EXTRAITS DE FEUILLES DE DICLIPTERA VERTICILLATA -----	27
TABLEAU 3 : RESULTATS DU SCREENING PHYTOCHIMIQUE DES FEUILLES DE DICLIPTERA VERTICILLATA -----	27



## Introduction

Les maladies infectieuses et métaboliques constituent un problème majeur de santé publique en Afrique. En effet, la crise économique actuelle et le manque de l'accès aux établissements de santé, pourrait être les facteurs principaux de ce problème de santé<sup>1</sup>. Le diabète de type 2 est l'une des maladies les plus fréquentes au cours de ce dernières décennies. À l'échelle mondiale, on estime que le nombre de personnes atteintes de diabète passe de 463 millions en 2019 à 537 millions en 2021 soit une augmentation de 74 millions en 2 ans<sup>1</sup>. Ainsi, le dernière rapport mondial de l'OMS de 2019 sur le diabète souligne une énorme ampleur du problème du diabète avec une possibilité d'inverser les tendances actuelles d'ici 2025<sup>1</sup>.

Face à ces maladies dont souffre l'humanité, des recherches scientifiques ne cessent d'explorer de nouvelles pistes surtout dans le domaine de la phytochimie afin de trouver de nouveaux remèdes de plus en plus efficaces contres ces maux. Pour participer à la recherche d'une solution à ce problème de santé, nous nous sommes intéressés à l'étude phytochimique de *Dicliptera verticillata* une plante utilisée dans la médecine traditionnelle du Burkina Faso pour le traitement des inflammations, de la fièvre, de la diarrhée, du paludisme, de la débilité, de l'épilepsie et de la tuberculose<sup>2,3</sup>. Au Congo, cette plante entre dans une recette utilisée contre l'infertilité féminine, elle est également utilisée au Cameroun pour le traitement de l'épilepsie<sup>5</sup>. Du fait du coût très élevé des médicaments conventionnels et le nombre élevé des personnes cherchant une assistance médicale pour le diabète<sup>4</sup>, le recours aux plantes de la pharmacopée traditionnelle par les malades ne cesse de croître. C'est pourquoi nous proposons un sujet de recherche qui s'intègre dans la volonté de promouvoir la découverte de nouvelles molécules antidiabétiques pour rendre plus facile l'accès aux soins. Pour ce faire, *Dicliptera verticillata*, une plante utilisée traditionnellement pour le traitement de plusieurs maladies telle que le diabète, a été sélectionné pour une étude systématique. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est de rechercher de nouvelles substances bioactives issues de cette plante et de synthétiser des molécules anti-diabétiques dérivées de l'acide cinnamique et de l'aniline efficaces à faibles coûts et peu d'effets secondaires.

Ce travail est subdivisé en trois chapitres : Après une introduction, le premier chapitre de ce document est consacré à une étude bibliographique où nous présenterons *Dicliptera verticillata*, donnerons des généralités sur le diabète, sur les dérivés de l'aniline et du chlorure de cinnamoyle. Dans le deuxième chapitre nous présenterons les méthodes et matériels utilisés. Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussions . Enfin terminer ce travail par une conclusion et des perspectives :

# CHAPITRE 1 : ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

## 1. Aperçus bibliographique sur *Dicliptera Verticillata* ( Acanthaceae)

### 1.1 Famille d'Acanthaceae

Acanthaceae est une famille de plantes dicotylédones qui comprend 2400 espèces réparties en près de 250 genres. Ils font partie des familles d'espèces herbacées ou arbustives ou petites arboricoles, souvent avec une croissance anormale secondaire. Ils sont répandus dans les régions tempérées à tropicales, on les rencontre principalement en Inde, Malaisie, Afrique tropicale, Brésil et en Amérique centrale <sup>6</sup>.

### 1.2 Noms vernaculaires

Certains noms vernaculaires de cette plante sont :

Arabe Tchad : Amriha

Toucouleur : Borboronguel

Poular : Borborongueul

### 1.3 Description botanique de *Dicliptera verticillata*

*Dicliptera verticillata* est une espèce de la famille des *Acanthacées*.

#### 1.3.1 Feuilles et fleurs de *Dicliptera verticillata*

Les feuilles sont alternées, rarement opposées ou pseudo-verticillées, exstipulées, et composées. Elles sont pennées, digitées ou bitermées. Le limbe a une nervation pennée et des marges entières, dentées ou crénelées<sup>8</sup>.

Les fleurs sont parfaites, zygomorphes à presque actinomorphes, et disposées en une inflorescence qui peuvent être un épi, une grappe ou une cyme. En règle générale, une bractée colorée sous-tend chaque fleur, chez certaines espèces, la bractée est grande et voyante :

- Le calice a généralement quatre ou cinq lobes, la corolle tubulaire, à deux ou cinq lobes;
- Les étamines sont au nombre de deux ou quatre, disposées par paires et insérées sur la corolle;
- L'ovaire est supérieur et bicarpellé avec placentation axiale<sup>8</sup> (Figure 1).

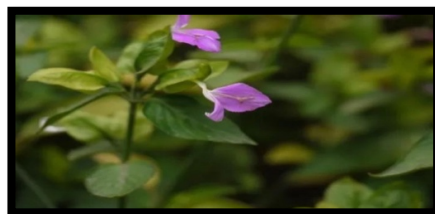


Figure 1 : Feuilles et Fleurs de *Dicliptera verticillata*

### 1.3.2 Grain de *Dicliptera verticillata*

Le fruit est une capsule à déhiscence loculicide, plus rarement septicide, ou une drupe ou encore une samare double ou triple. Les graines possèdent fréquemment une arillode ou un sarcotesta, mais sont dépourvues d'endosperme. L'embryon est droit, rarement convoluté ou sigmoïde<sup>8</sup>.

## 1.4 Position géographique

*Dicliptera verticillata* est une plante herbacée vivace, présente dans la partie sahélienne de la région allant de la Mauritanie au Niger et au nord du Nigéria, et dans toute l'Afrique tropicale, l'Inde, la Birmanie et endémique de l'île Christmas, de l'Australie, de Trinité-et-Tobago et de la Thaïlande. La plante est également présente en Afrique australe, en Zambie, au Sénégal et au Soudan ainsi que dans le lac Tchad<sup>4</sup>.

### 1.4.1 Usages traditionnels

*Dicliptera verticillata* est utilisée dans la médecine traditionnelle du Burkina Faso pour le traitement des inflammations, de la fièvre, de la diarrhée, du paludisme, de la débilité, de l'épilepsie et de la tuberculose<sup>2,3</sup>. Au Congo, cette plante entre dans une recette utilisée contre l'infertilité féminine, elle est également utilisée au Cameroun pour le traitement de l'épilepsie<sup>5</sup>. Cette plante est utilisée comme médicament traditionnel pour le traitement du paludisme et de la diarrhée au Burkina Faso. De plus en Inde, les feuilles sont utilisées dans la préparation de diverses soupes. Elles sont également utilisées comme arôme et épice<sup>9</sup>.

### 1.4.2 Études antérieures

#### 1.4.2.1 Études biologiques

Ces dernières années des études pharmacologiques ont été réalisées sur *Dicliptera verticillata* pour évaluer la présence des molécules bioactives. En effet, il a été rapporté que les alcaloïdes, les saponines, les tanins et les flavonoïdes sont responsables des activités antipaludiques des plantes. Ces métabolites secondaires pourraient avoir provoqués l'activité antiplasmodiale observée soit seules, soit en synergie les uns avec les autres. Ainsi, *Dicliptera verticillata* possède des activités antimicrobiennes et antidotes<sup>10</sup>.

En effet, il a été démontré par Woldey que l'huile essentielle brune extraite par distillation à la vapeur présente une activité anti-tuberculose in vitro et inhibe la croissance de diverses souches de mycobactéries du tuberculose. En outre, il a également démontré que l'extrait éthanolique brut des feuilles a une activité antimicrobienne intéressante<sup>18</sup>. D'autres études réalisées sur cette espèce ont montré que *Dicliptera verticillata* a des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques et provoque une augmentation de la concentration de Hb et de PCV à la dose

dépendante<sup>9</sup>. Des extraits éthanoliques de *Dicliptera verticillata* ont montré également un effet bactéricide et une activité antioxydant modérée<sup>11</sup>.

L'extrait méthanolique de *Dicliptera verticillata* a été investigué pour son activité anti-inflammatoire. Cet extrait a produit dans une étude antérieure, une inhibition de 92.75% de l'œdème induit par la carragénine selon la méthode de Winter. Les résultats de l'étude qui confirment l'efficacité de *Dicliptera verticillata* contre l'inflammation pousse l'auteur à suggérer une possibilité de développer un phytomédicament à base de ses extraits actifs<sup>19</sup>. Mais selon l'auteur, les résultats antiplasmodiaux obtenus indiquent que l'extrait des feuilles peuvent posséder une activité schizontocide sanguine, comme en témoigne la chimiosuppression obtenue au cours du test d'infection précoce de 4 jours, bien qu'il ne puisse pas produire de suppression comparable à celle du médicament standard Chloroquine. En plus l'extrait de la plante a également présenté une activité avec un dépôt, bien que la dose utilisée ne puisse pas produire une suppression comparable à celle du médicament standard pyriméthamine. La chloroquine a un très haut volume de distribution, car elle diffuse dans le corps le tissu adipeux. La chloroquine est également un agent de drogue (elle s'accumule préférentiellement dans les lysosomes des cellules de l'organisme). Le caractère lysosomotrope de la chloroquine explique une grande partie de son activité antipaludique. Le médicament se concentre dans la vacuole alimentaire acide du parasite (paludisme) et interfère avec les processus essentiels<sup>12</sup>. La chloroquine pénètre dans le globule rouge, inhibant la cellule du parasite et la vacuole digestive par simple diffusion<sup>13</sup>

Des propriétés anti-diarrhéiques de plantes médicinales sont connues pour être dues à la présence de tanins, de flavonoïdes, de saponines, d'alcaloïdes, de sucres réducteurs et de triterpènes.<sup>14</sup>

Ainsi, ces constituants chimiques pourraient être responsables de l'activité anti-diarrhéique *in vivo* de l'extrait de *Dicliptera verticillata*. Les flavonoïdes ont une activité anti-diarrhéique, qui ont la capacité d'inhiber la motilité intestinale et les sécrétions hydroélectrolytiques qui sont connues pour être altérées dans les conditions diarrhéiques. Les flavonoïdes et les alcaloïdes sont connus pour inhiber la libération d'autocoïdes et de prostaglandines, inhibant ainsi la sécrétion induite par l'huile de ricin<sup>15</sup>.

L'extrait éthanolique brut, de ses fractions et de ses deux composés isolés (2 et 3) des feuilles de *D. verticillata* ont tous montrés une activité antioxydante dont le meilleur pourcentage d'inhibition (PI : 63,90 % à 125 mg/mL) obtenu avec l'extrait éthanolique<sup>18</sup>.

Une évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait éthanolique de feuilles de *Dicliptera verticillata*, à la dose létale (DL50), a montré une légère toxicité<sup>17</sup>.

### 1.4.2.2 Études chimiques

Un criblage phytochimique réalisé sur les feuilles de *Dicliptera verticillata* a montré la présence d'alcaloïdes, de tanins, de saponines, d'hétérosides cardiaques, de flavonoïdes, des glycosides cardiotoniques, des anthraquinones, des terpénoïdes, et des stérol<sup>10,18</sup>. L'étude phytochimique effectuée sur l'extrait EtOH de *Dicliptera verticillata* a permis l'isolement de trois molécules (Lutéine, Acide shikimique et Guaiacylglycérol) (figure 2).

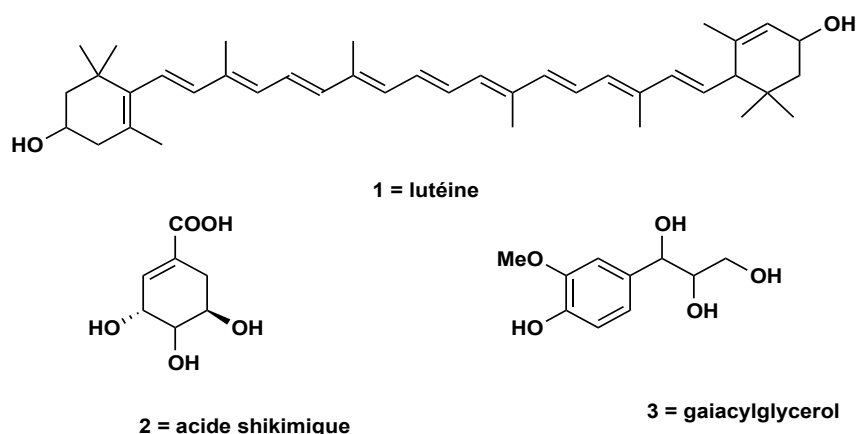


Figure 2 : Structures des composés isolés de l'extrait EtOH de *Dicliptera verticillata*

### 1.4.3 Généralités sur quelques métabolites secondaires

Les métabolites secondaires appelés produits naturels sont des molécules organiques non directement impliquées dans le développement ou la reproduction d'un organisme. Leurs absences n'entraînent pas une mort immédiate mais peuvent limiter la survie, la fécondité ou l'apparence d'un organe. Ils ont essentiellement pour rôle d'accroître la compétitivité de l'organisme qui les bio synthétisent<sup>19</sup>.

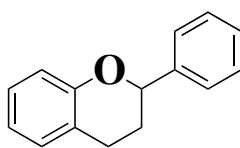
Il existe plusieurs types de métabolites secondaires répartis en 3 classes principales : les terpènes, les phénols et les azotés. Cependant, dans notre étude nous mettrons l'accent sur les flavonoïdes, les saponosides et les tanins qui constituent les catégories les plus importantes des métabolites secondaires retrouvés dans les extraits d'éthanol.

## 1.5 Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde (« jaune » en latin) désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux. On les trouve, d'une manière générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes :

racines, tiges, feuilles, fleurs et fruits. Ils jouent un rôle important dans la protection des plantes. Ils ont un goût désagréable<sup>20</sup>. Les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans différents domaines (la médecine, la biologie, la pharmacie et la chimie), où on leurs reconnaît plusieurs activités et effets parmi lesquels on distingue : effets antiallergique<sup>21</sup>, anti-inflammatoire<sup>22</sup>, antiulcéreux<sup>23</sup>, anti-cancéreux<sup>24</sup>, activités antibactérienne<sup>25</sup>, antifongique<sup>26</sup>, antivirale<sup>27,28</sup>, antioxydante<sup>29,30</sup>, oestrogénique et anti-oestrogénique<sup>31</sup>, activités sur les maladies neurodégénératives<sup>32</sup>, insecticide<sup>33</sup> et anti-hépatotoxique<sup>34</sup>.

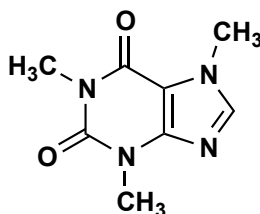
Les flavonoïdes peuvent aussi lutter contre le diabète. En effet, Ong et Khoo ont reporté que la myricétine possède un effet hypoglycémiant chez des animaux diabétiques<sup>35,36</sup>. Certains flavonoïdes peuvent réduire le risque des maladies cardiovasculaires<sup>37</sup> (Figure 3).



**Figure 3 : Structure de base des flavonoïdes.**

## 1.6 Les alcaloïdes

Un alcaloïde est une substance organique, basique, azotée, généralement hétérocyclique, d'origine végétale (rarement animale), douée de propriétés physiologiques remarquables (toxiques ou thérapeutiques), telle que la morphine, la nicotine, la cocaïne, la strychnine, la quinine<sup>38</sup>. Les alcaloïdes vrais dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ce sont des substances douées d'une grande activité biologique, même à faibles doses. Ils apparaissent dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme d'un sel, soit comme N-oxide (Figure4).



**Figure 4 : Exemples des alcaloïdes**

## 1.7 Les saponines

Les saponines sont des métabolites secondaires hétérosidiques présent dans de nombreuses plantes et quelques organismes marins où ils auraient un rôle de défense contre des agents pathogènes extérieurs comme les champignons, les bactéries et autres insectes. Ces hétérosides sont utilisés pendant de nombreuses années comme savon d'où le nom étymologique donné à

cette classe de métabolites secondaires (sapo veut dire « savon » en latin). Ces produits issus du métabolisme secondaire des plantes, sont constitués d'une partie lipophile appelée génine ou aglycone et d'une partie hydrophile osidique. Les saponines possèdent de nombreuses activités biologiques plus ou moins marquées. On citera les activités antimicrobiennes, antifongiques, anti-inflammatoires et anti-hémorroïdaires<sup>39</sup> (Figure5).

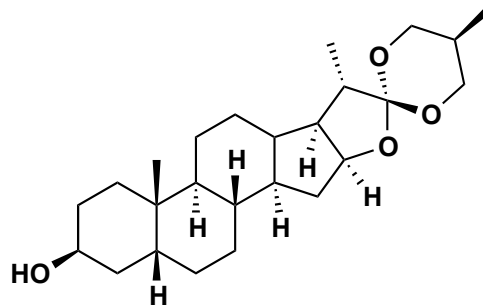


Figure 5 : Exemple des Saponines

## 2 Rappels sur le diabète

### 2.1 Définition

Le diabète est un trouble de l'assimilation de l'utilisation et du stockage du sucre apporté par l'alimentation cela traduit par un têt de glucose dans le sang encore appelé glycémie élevé on parle d'hyperglycémie. Les aliments que nous mangeons sont composés de lipides, protides et glucides. Les aliments qui fournissent l'essentielle de l'énergie dont le corps a besoin pour fonctionner, passent dans l'intestin puis rejoignent la circulation sanguine en général.

En effet, une étude menée en 2014 annonce des chiffres accablants : en 2035, le diabète sera la 7<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde. De plus, l'incidence mondiale de la maladie est telle qu'en 2013, 382 millions de cas ont été recensés<sup>40</sup>. Le diabète désigne deux groupes de maladies distinctes : le diabète « insipide » et le diabète « sucré ». Le premier est une maladie rare (3 cas pour 100000) affectant principalement les hommes, résultant d'un problème vis-à-vis de la reconnaissance ou de la sécrétion de la vasopressine : hormone régulant la réabsorption de l'eau urinaire au niveau des reins<sup>41</sup>. Le diabète sucré, quant à lui, est symptomatique d'une glycémie importante (inférieure à 1,26 g/L de sang)<sup>42</sup>. Il est classifié en deux types : le type I (ou insulinodépendant) et le type II (non insulinodépendant).

#### 2.1.1 Le diabète de type I

Cette maladie apparait de façon spontanée chez l'enfant voire chez le jeune adulte. La principale cause de cette maladie vient de la destruction de cellules du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline : les îlots de Langerhans.



Face à cette maladie, il n'existe pas de traitement réellement efficace. En effet, l'injection d'insuline ou encore une alimentation équilibrée (apport en sucre très limité), reste encore la meilleure thérapie réellement efficace contre les effets du diabète de type I. Le diabète de type I représente environ 10% des cas de diabètes en France et dans le monde. La moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans<sup>43</sup>.

### 2.1.2 Le diabète de type II

Le diabète de type II est l'affection métabolique la plus répandue dans le monde. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle et, selon les prévisions de l'OMS, plus de 300 millions d'individus seront diabétiques en 2025. Contrairement au diabète de type I, le diabète de type II est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique<sup>40</sup>.

Son étiologie est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux<sup>3</sup>.

Les facteurs sont identifiés :

- Les facteurs génétiques** : tels que l'hypersensibilité des tissus adipeux à l'insuline ;
- Les facteurs environnementaux** : comme la sédentarité ou encore une alimentation riche en glucide.

La somme de ces facteurs conduit donc à une insulino-résistance. Cette dernière est le résultat de plusieurs mécanismes dont la sécrétion d'acides gras (compétitifs du glucose au niveau des muscles) dans le sang, ou encore la libération dans le sang de la résistine<sup>42</sup>.

## 2.2 Les traitements du diabète

### 2.2.1 L'insuline

L'insuline est produite au niveau du pancréas par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans lors d'un apport alimentaire en glucose. Cette hormone agit principalement sur :

- le transport du glucose au travers de la membrane cellulaire des muscles ou des cellules adipeuses ;
- la glycolyse au niveau des muscles ;
- la synthèse de glycogène, par action sur divers tissus comme les muscles ou le foie.

A cette liste non exhaustive s'ajoute une action sur le mécanisme lipidique. Par exemple, l'insuline stimule la synthèse d'acide gras au niveau des muscles, des protéines lipidiques et du cholestérol dans le foie<sup>44</sup>.

Dans le cadre d'une alimentation normale, ou en absence de troubles génétiques, la régulation de l'insuline se fait de façon ponctuelle au cours de la journée. Cependant, dans le cas d'un diabète de type II, la sécrétion d'insuline est telle que les récepteurs sont vite saturés et

développent une résistance à cette hormone ce qui va augmenter la glycémie et causer de nombreux désordres biochimiques (Figure 6).



**Figure 6 : Injection d'insuline, stylos injection d'insuline**

### **2.2.2 Mesures hygiéno-diététiques**

Dans le cadre d'un diabète de type II, une enquête alimentaire est généralement de mise. Cette enquête permettra de cibler les faiblesses alimentaires du patient (surconsommation de sucre, graisse...) et aboutira à un régime alimentaire visant à réduire la quantité de calories apportées au corps. Cette régulation a pour objectif une perte de poids (généralement entre 1 et 4 kg par mois) afin de diminuer la masse grasseuse responsable de nombreux troubles biochimiques. Couplée à ce « régime », une activité physique sera aussi prescrite. En effet, la sédentarité étant un facteur aggravant du diabète de type II, il sera préconisé 45 minutes de sport trois fois par semaine. Ce temps n'est pas immuable et doit s'adapter à la personne suivant ses critères physiques et médicaux (cardiaques principalement). Le patient pourra alors suivre l'évolution de sa glycémie au moyen d'appareils permettant le contrôle via une bandelette ou un détecteur sur lequel on dépose une goutte de sang <sup>43</sup>.

### **2.2.3 Les analogues de GLP-1**

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) <sup>46</sup> est une incrétine, c'est-à-dire une hormone sécrétée par l'intestin lors du passage d'aliments dans celui-ci. Cette hormone agit au niveau des organes, et plus particulièrement sur le pancréas, comme agent de stimulation de la biosynthèse de l'insuline. Cependant, le GLP-1 est très vite inhibé par une protéine : la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Les médicaments analogues de GLP-1 sont sous forme de solutions injectables, généralement un lyophilisat dilué dans une solution biologique. Parmi ces médicaments on peut citer Tanzeum (approuvé par la FDA en avril 2014) <sup>47</sup> ou encore le Trulicity.

### **2.2.4 Les antidiabétiques oraux**

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont depuis les années 1920 un traitement de choix pour le diabète de type II. En effet, de par leur action régulant la glycémie par la sécrétion d'insuline

ou la sensibilisation des récepteurs à insuline, ils permettent au patient de se médicamenter à domicile sans avoir recours à une infirmière ni à des traitements contraignants comme l'injection d'insuline<sup>44</sup>.

### 3 Synthèses d'hétérocycles azotés dérivés de l'aniline et de l'acide cinnamique

#### 3.1 Généralités sur les acides cinnamiques

##### 3.1.1 Origine de l'acide cinnamique et ses dérivés

L'acide cinnamique est un acide carboxylique aromatique apparaissant naturellement dans le règne végétal<sup>59</sup>. Ce dernier et ses dérivés sont présents dans toutes les plantes vertes<sup>60</sup> plus particulièrement dans les organes reproducteurs des spermaphytes<sup>61</sup>. En effet, depuis très longtemps, l'acide cinnamique a été utilisé par l'homme comme parfum végétal<sup>62</sup>. Ils sont très abondants dans les grains de café, le thé, le cacao, les pommes, les poires, les agrumes, le raisin, les épinards, la betterave, la pomme de terre, la tomate, le céleri et les céréales<sup>63</sup>.

Donc, à titre illustratif, voici la molécule de l'acide cinnamique et quelques-unes de ces dérivés naturels (Figure 8).

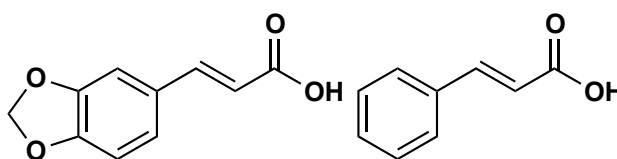


Figure 7 : Acides cinnamiques

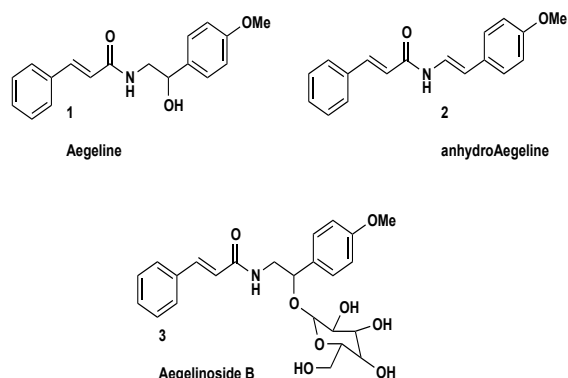
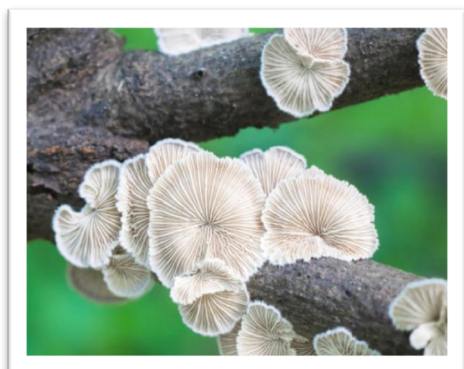
En raison de ces aspects chimiques, l'acide cinnamique et ses dérivés ont reçu beaucoup d'attentions dans la recherche médicale<sup>69</sup>. C'est ainsi qu'il a été découvert que ces composés possèdent des activités biologiques contre beaucoup de pathologies à savoir le Malaria, la Tuberculose, et les maladies Cardiovasculaires<sup>65</sup>; en outre de ces activités, il a été démontré que les acides cinnamiques et leurs dérivés ont aussi d'autres vertueuses telles que : Antimicrobiennes<sup>66</sup>, Antioxydantes, Hépatoprotectrice, Anxiolytique et insectifuge<sup>67, 78</sup>.

##### 3.1.2 Les dérivés d'amides cinnamiques

Il existe plusieurs sortes de dérivés cinnamiques qui sont soit naturels soit synthétiques. Nous pouvons en citer entre autre les amides cinnamiques qui ont des activités antidiabétiques.

En 2017, Teni Ernawati et ses collègues<sup>69</sup>, ont isolé trois nouvelles molécules (figure 9) à l'origine de la plante (*Schizophyllum commune*)<sup>68</sup>. Les molécules ont été largement signalées comme ayant une large gamme de bioactive, comme anticancéreux, antitumoral, anti-

inflammatoire, antioxydant, antipaludéen, antituberculeux, antimicrobien, inhibiteur de la tyrosinase et antidiabétique (Figure 9) (Figure 10).



**Figure 8 : Schizophyllum commune**      **Figure 9 : Composés isolés de Schizophyllum<sup>68</sup>**

Sur la base de résumés de cette article<sup>69</sup> que, de nombreux dérivés de l'acide cinnamique ont un potentiel en tant qu'agents antidiabétiques, mais ils ne sont toujours pas utilisés de manière optimale pour les besoins des médicaments antidiabétiques. En dehors de tout cela, la compréhension nécessaire de l'activité antidiabétique, en particulier le mécanisme d'action des composés dans l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase, doit être comprise. Une enquête plus approfondie sur les composés dérivés de l'acide cinnamique et les techniques de modification des composés de l'acide cinnamique utiles en tant qu'inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase est importante dans un proche avenir.

## CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

Ce chapitre est consacré aux matériels et méthodes utilisés pour la phytochimie et la synthèse. Dans la première partie de ce chapitre nous avons présenté les matériels et méthodes utilisés pour identifier les différentes familles de métabolites secondaires présentes dans la partie feuille de la plante et la seconde partie présente les matériels et méthodes pour la synthèse.

## **3.2 Études phytochimique de *Dicliptera verticillata***

### **3.2.1 Matériels**

Le matériel végétal de *Dicliptera verticillata* est constitué de feuilles qui ont été récoltées au village de Mlomp dans le département de Bignona. Elles ont été lavées, séchées à l'abri des rayons solaires et à la température ambiante du laboratoire de chimie physique des matériaux (LCPM) de l'Université Assane SECK de Ziguinchor. La drogue séchée a été broyée à l'aide d'un broyeur. La poudre fine ainsi obtenue a été utilisée comme matière première pour faire l'extraction.

- Verrerie et appareillage :
  - Ballon ( 2L)
  - Papier filtre et un entonnoir en plastique
  - Flacons (ml)
  - Bécher (250ml)
  - Un évaporateur rotatif
  - Ampoule à décanter (100ml)
  - Antonoire

### **3.2.2 Méthodes d'extractions**

L'extraction est la technique qui permet d'extraire les molécules présentes dans la poudre fine. Elle consiste à faire passer, par solubilisation, la substance à extraire dans un solvant. Ce dernier peut être de l'eau ou un solvant organique (cyclohexane, éther de pétrole, toluène...). Il existe différentes méthodes d'extraction : la macération, la décoction et l'infusion.

#### **3.2.2.1 Méthode d'extraction utilisée : macération**

Nous avons utilisé la macération avec des solvants de polarité croissante (cyclohexane, acétate d'éthyle et éthanol) selon le protocole suivant : Dans un ballon de 2L, 300g de poudre a été trempée dans 1L de solvant. Le mélange a été laissée à la température ambiante pendant 24h. Le marc obtenu après filtration a été repris une nouvelle fois par le même solvant. Après filtration, les deux solutions obtenues (filtrats) sont regroupées et évaporées à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les extraits obtenus sont conservés dans des flacons et gardés sous une hôte pour une évaporation complète du solvant d'extraction.

### 3.2.2.2 Schéma d'extraction

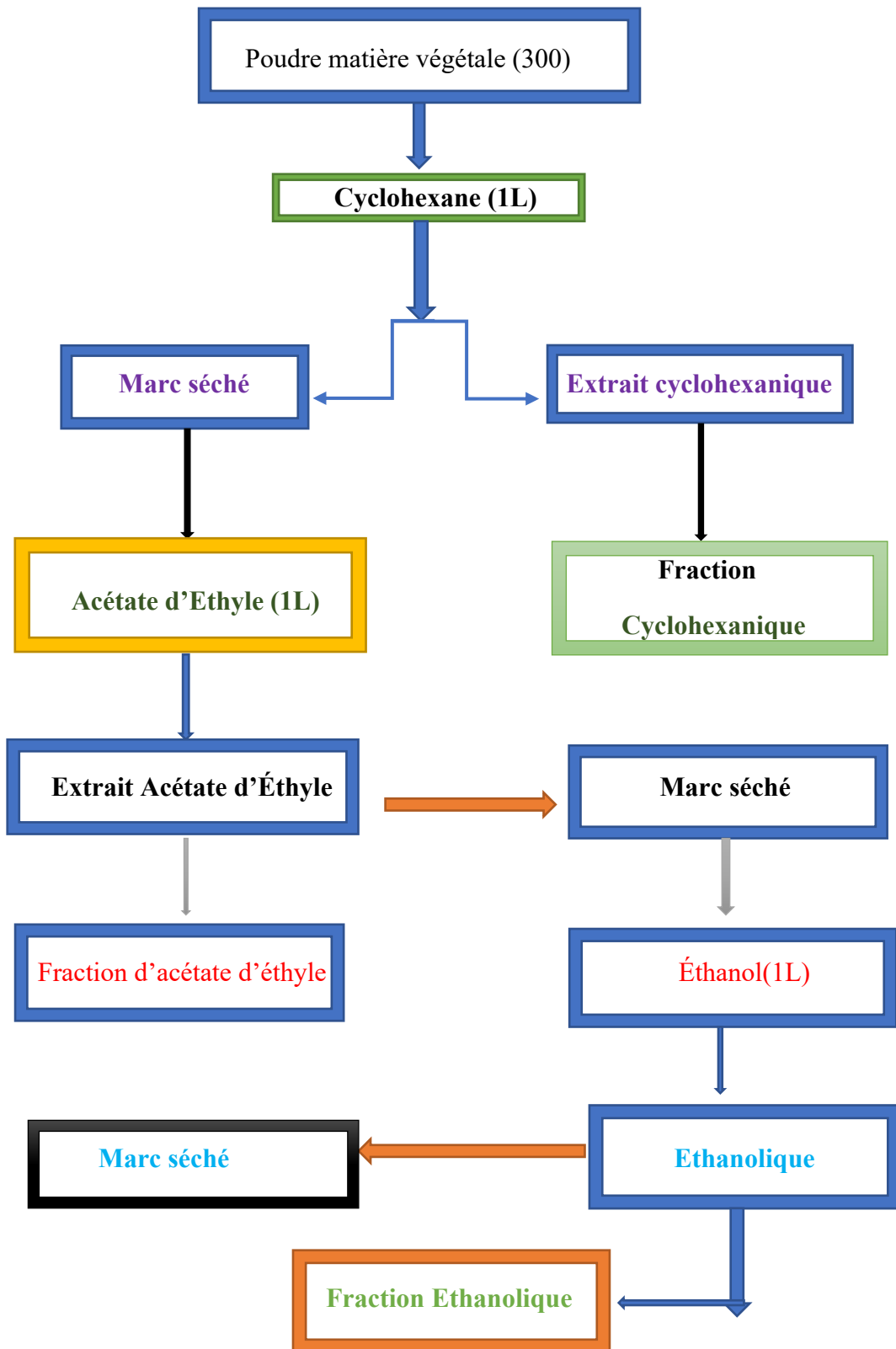


Figure 10 : Diagramme d'extraction

### 3.3 ANALYSES PHYTOCHIMIQUES

Le test screening phytochimique d'extrait de la plante (*Dicliptera vericillatera*) a été faite en suivant le protocole ci-dessous :

#### 3.3.1 Flavonoïdes

Dans un tube à essai, 1mL d'HCl concentré a été mis en contact avec 1mL de l'extrait, en suite 3 copeaux de Magnésium ont été ajoutés à pour chaque tube. La présence de flavonoïdes a été révélée par l'apparition de coloration : rouge, orange ou rose.

#### 3.3.2 Térpénoïdes

La présence des térpénoïdes a été mise en évidence par l'ajout de 0,4mL de chloroforme et 0.6mL d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) à 1mL d'extrait. Le test positif est indiqué par l'apparition de deux phases et une couleur marron à l'interphase.

#### 3.3.3 Les stérols et les polyterpenes

Pour mettre en évidence les stérols et les polyterpènes, nous avons utilisé le réactif de LIEBERMANN. En effet, cinq 5mL de chacun des dix (10) extraits de plante a été évaporé à sec dans une capsule sur bain de sable ou bain marie. Le résidu est dissout à chaud dans 1mL d'anhydride acétique. Nous avons ajouté 0,5mL d'acide sulfurique concentré au triturât. L'apparition, à l'interphase, d'un anneau pourpre et violet, virant au bleu puis au vert, indique une réaction positive. Cet essai a été effectué avec une solution chloroformique témoin de cholestérol ou de sitostérol.

#### 3.3.4 Les alcaloïdes

Pour mettre en évidence les alcaloïdes, les réactifs de DRAGENDORFF (réactif de l'iodobismuthate) et de BOUCHARDAT (réactif iodoioduré) ont été utilisés. En effet, six 6mL de chaque solution ont été évaporés à sec. Le résidu est repris dans 6mL d'alcool à 60°C. L'addition de 2 gouttes du réactif de Dragendorff à la solution alcoolique provoque un précipité ou une coloration orangée. L'ajout de 2 gouttes du réactif de Bouchardat à la solution alcoolique provoque un précipité de coloration brun-rougeâtre et indiquait une réaction positive.

#### 3.3.5 Tanins

2mL de chaque extrait a été ajouté à 0,5mL de FeCl<sub>3</sub> (1 %). La présence des tanins a été dévoilée par l'apparition d'une coloration verdâtre ou bleu-noir après incubation pendant 15min à température ambiante.



### 3.3.5.1 Les tanins catéchiques

Les tanins catéchiques sont identifiés par le réactif de STIASNY (Formol 30 %, HCl concentré : 1/0,5). Cinq 5mL de chaque extrait ont été évaporés à sec. Après ajout de 15mL du réactif de STIASNY au résidu, le mélange a été maintenu au bain-marie à 80°C pendant 30min. L'observation d'un précipité en gros flocons caractérise les anins catéchiques.

### 3.3.5.2 Les tanins galliques

Ils sont identifiés par ajout de  $\text{FeCl}_3$ . En effet, nous avons filtré la solution précédente. Le filtrat est recueilli et saturé d'acétate de sodium. L'addition de 3 gouttes de  $\text{FeCl}_3$  à 2 % provoque l'apparition d'une coloration bleu-noir intense dénotant la présence de tanins galliques. Une solution alcoolique d'acide gallique ou de catéchine est utilisée pour servir de témoin.

## 4 Synthèse

### 4.1 Informations

Toutes les réactions sensibles à l'oxygène ou à l'humidité ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les réactions à basse température ont été réalisées dans des bains eau-glace. Les solvants cyclohexane, AcOEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , éther de pétrole proviennent de VWR international SAS made in France. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques Merck Kieselgel 60 F254 de 0,25mm d'épaisseur. Les révélations sont faites par éclairage ultraviolet à 254nm, par les réactifs de Käge-Misher ou Dragendorff, puis chauffage à 100 °C, ou à l'iode. Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 230-400 Mesh, la quantité de gel de silice dépend du produit à séparer.

Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils BRUKER ARX400 (600MHz pour  $^1\text{H}$ , 150 MHz pour  $^{13}\text{C}$ ) et BRUKER Avance 600 avec cryosonde (600MHz pour  $^1\text{H}$ , et 150 MHz pour  $^{13}\text{C}$ ). Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm (partie par million) par rapport au tétraméthylsilane. La multiplicité des signaux en RMN du proton est indiquée de la manière suivante : RMN $^1\text{H}$  : (fréquence, solvant deutéré) : s (Singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet ou massif). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer.

### 4.2 Matériels

#### 4.2.1 Matériels de laboratoire

Les matériels du laboratoire utilisés durant nos travaux sont constitués de : Bêchers, Tubes à essai, Balance, Pipettes, Éprouvettes graduées, Bain marie, Spatule, Ballon, Rotavapeur, Entonnoir en plastique, Papier filtre, Agitateur magnétique et Erlenmeyer.

## 4.2.2 Réactifs et solvants

Tableau 1: Solvants utilisés

Solvants	Formule brute
Cyclohexane	$C_6H_{12}$
Acétate d'éthyle	$C_4H_8O_2$
Méthanol	$CH_4O$
Dichlorométhane	$CH_2Cl_2$
Dichloroéthane	$(CH_2Cl)_2$
Acétone	$(CH_3)_2CO$
Éthanol	$C_2H_6O$

## 4.3 Méthodes d'analyses utilisées

### 4.3.1 Principe de la spectroscopie RMN<sup>1</sup>H

La spectroscopie RMN repose sur la détection du phénomène RMN, qui se produit lorsque des noyaux atomiques de spin non nuls sont placés dans un champ magnétique externe généralement uniforme et qu'ils sont excités par un rayonnement radiofréquence accordé sur les différences d'énergie entre les différents états à la fois l'état liquide et l'état solide. Elle mesure l'absorption d'une radiation dans le domaine des fréquences radio par un noyau atomique dans un champ magnétique fort. L'analyse de ce spectre d'absorption fournit des informations sur la structure et la composition à savoir le nombre de protons présents dans la molécule et leur enchainement. Les analyses spectroscopiques par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du carbone (RMN <sup>13</sup>C) sont réalisées respectivement avec les spectromètres RMN (600MHz) et 150 MHz. Les déplacements chimiques des protons et des carbones sont rapportés en unités de parties par million (ppm). Les multiplicités des signaux sont données à l'aide des abréviations suivantes : singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q) et en multiplet (m).

### 4.3.2 Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Les modes de vibration d'un groupement chimique dépendent fortement du reste de la molécule, chaque molécule produit un spectre d'absorption

que lui caractérise. L'absorption de l'infrarouge s'observe pour des complexes métalliques liés par covalence qui sont généralement actifs dans la région infrarouge de grandes longueurs d'onde<sup>50</sup>.

### 4.3.3 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une technique de chromatographie planaire dont la phase mobile est liquide. Elle est couramment utilisée pour séparer des composants dans un but d'analyse ou de purification. Elle comprend : une phase stationnaire : une couche mince de matériel adsorbant. L'apparition de la chromatographie sur couche mince remonte en date de 1938 (Ismailor et Shraiber)<sup>52</sup>. La CCM met essentiellement en jeu deux variables : la nature de la phase stationnaire (couche mince) et la nature de la phase mobile (mélange de solvants de développement). La phase stationnaire est constituée d'une poudre qui est en général du gel de silice (acide silique). La phase mobile est constituée par n'importe quel solvant ou mélange de solvants<sup>53</sup>. La pureté des produits synthétisés a été suivie sur couche mince en utilisant des plaques en gel de silice.

### 4.3.4 Chromatographie sur colonne

La technique de chromatographie sur colonne repose sur le même principe que la chromatographie sur couche mince : les espèces chimiques à séparer sont plus ou moins entraînées par un éluant sur une phase fixe : La phase fixe est un solide, le plus souvent de la silice ou de l'alumine remplissant une colonne.

## 4.4 Analyse rétro-synthétique du composé 13

Le schéma 1, ci-dessous démontre notre approche synthétique permettant l'accès à notre molécule cible (13). Dans un premier temps la transformation de l'acide cinnamique (10) en chlorure cinnamoyle (11). Ensuite le composé (13) sera obtenu par l'acylation de l'aniline (12) (Schéma 1).

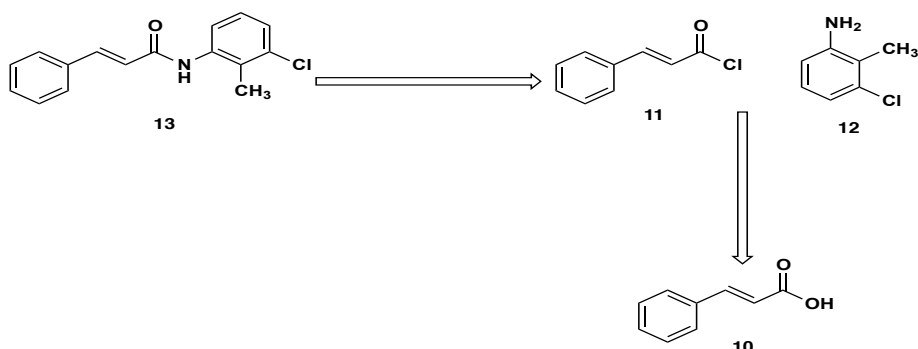


Schéma 1 : rétro synthétique de la cible 13

#### 4.4.1 Mécanisme de l'Acylation

En chimie organique, une acylation est une réaction au cours de laquelle un groupement acyle est ajouté à une molécule, ce groupement étant transféré depuis un agent acylant. Les halogénures d'acyle sont très utilisés comme agents acylants. En effet, ils forment des électrophiles puissants en présence de catalyseurs de type acides de Lewis. Ainsi, l'acylation de Friedel-Crafts utilise le chlorure d'acétyle pour effectuer une acylation (Schéma 2).

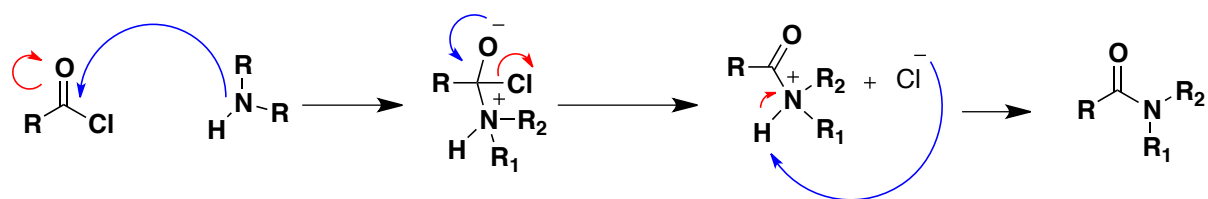


Schéma 2 : mécanisme de l'Acylation

#### 4.4.2 Synthèse des dérivés de *N*-(3-chloro-2-méthylphényl)cinnamamide

L'acylation du chlorure cinnamoyle avec le 3-chloro-2-méthylaniline en présence de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans le dichlorométhane à température ambiante conduit au composé 13 avec un rendement de 93 % (Schéma 3).

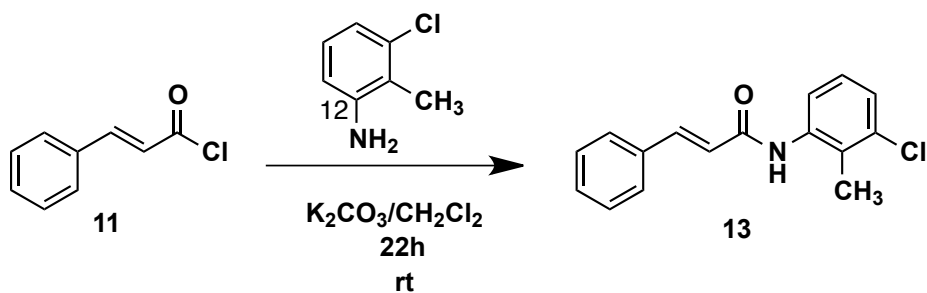


Schéma 3 : Synthèse de la cible 13

La structure est déterminée sur la base d'analyse de spectroscopie RMN de protons, carbones et IR.

Le spectre de proton du composé 13 présente un doublet vers 6,64ppm, correspondent au proton éthylénique lié au carbonyle. Nous observons deux singulets l'un vers 7,42 ppm et l'autre vers 1,75 ppm correspondant respectivement aux protons de l'amide et du méthyle. Quant au spectre de carbone  $^{13}C$ , nous avons observé un carbone quaternaire vers 164,36 ppm correspondant au déplacement chimique du carbonyle de l'amide. Ce résultat se confirme sur le spectre IR ou

nous observons la bande de NH a  $3329,15\text{ cm}^{-1}$ . En somme , cette analyse générale nous a permis de confirmer avec certitude la formation du composé cible (13) ( Schéma 3).

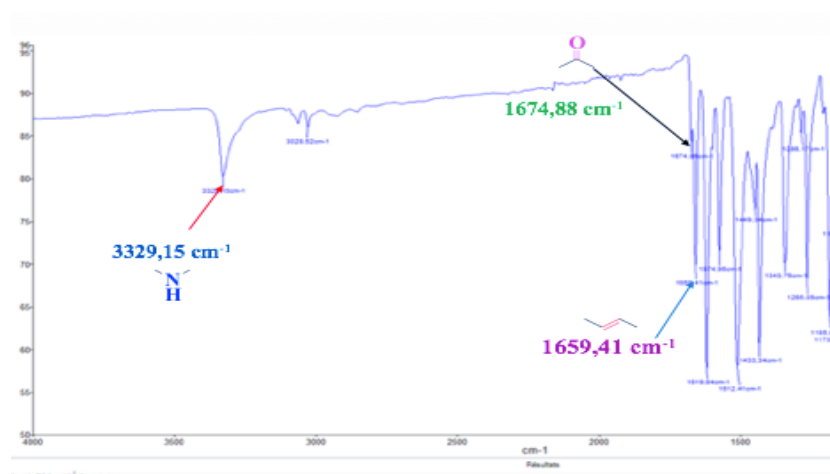


Figure 10 : Spectre de l'IR du compose 13

#### 4.4.3 Synthèse des dérivés de *N*-benzylcinnamamide

Le compose 15 a été synthétisé par L'acylation du chlorure cinnamoyle avec le phénylméthanamine en présence de de carbonate de potassium ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) dans le dichlorométhane à température ambiante avec un rendement de 83% ( Schéma 4).

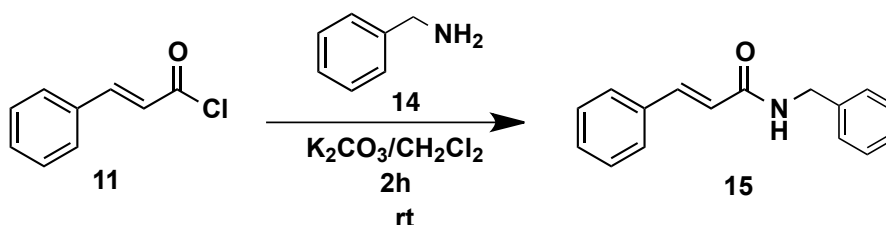


Schéma 4 : Synthèse de la cible 15

La structure est déterminée sur la base d'analyse de spectroscopie RMN de protons, carbones et IR.

Le spectre de proton du composé 15 présente deux doublets à 6,49 ppm et à 4,60 ppm, correspondant respectivement aux protons éthyléniques liés au carbonyle et au méthylène. Nous observons un singulet vers 7,81 ppm ce qui correspondant au proton de l'amide. Quant au spectre de carbone<sup>13</sup>C, nous avons observé un carbone quaternaire vers 164,46 ppm correspondant au déplacement chimique du carbonyle de l'amide. Ce résultat se confirme sur le spectre IR ou nous observons la bande de NH à  $3295,42\text{ cm}^{-1}$ . En somme, cette analyse générale nous a permis de confirmer avec certitude la formation du composé cible (15) ( Schéma 4).

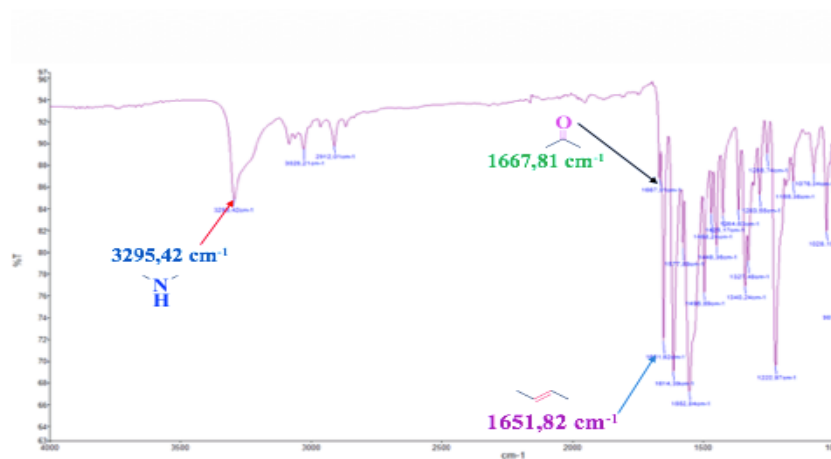


Figure 11 : Spectre de l'IR du composé 15

#### 4.4.4 Synthèse des dérivés de *N*-(3-bromophényl)cinnamamide

Le processus est la même que précédemment. Cependant, la seule différence se trouve au niveau de la dernière étape où nous avons changé l'aniline. L'acylation du composé 16 au moyen du carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans du dichlorométhane a fourni le produit 17 avec un rendement 58% (Schéma 5).

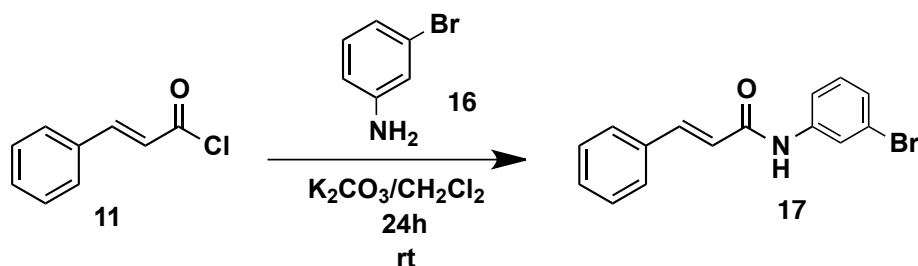


Schéma 5 : Synthèse de la cible 17

La structure est déterminée sur la base d'analyse de spectroscopie RMN de protons, carbones et IR.

Le spectre de proton du composé 17 présente un doublet vers 6,61 ppm, correspondant au proton éthylénique lié au carbonyle. Nous observons un singulet à 7,41 ppm correspondant respectivement aux protons de l'amide. Quant au spectre de carbone<sup>13</sup>C, nous avons observé un carbone quaternaire à 164,36 ppm correspondant au déplacement chimique du carbonyle de l'amide. Ce résultat se confirme sur le spectre IR où nous observons la bande de NH à 3259,10  $cm^{-1}$ . En somme, cette analyse générale nous a permis de confirmer avec certitude la formation du composé cible (17) (Schéma 5).

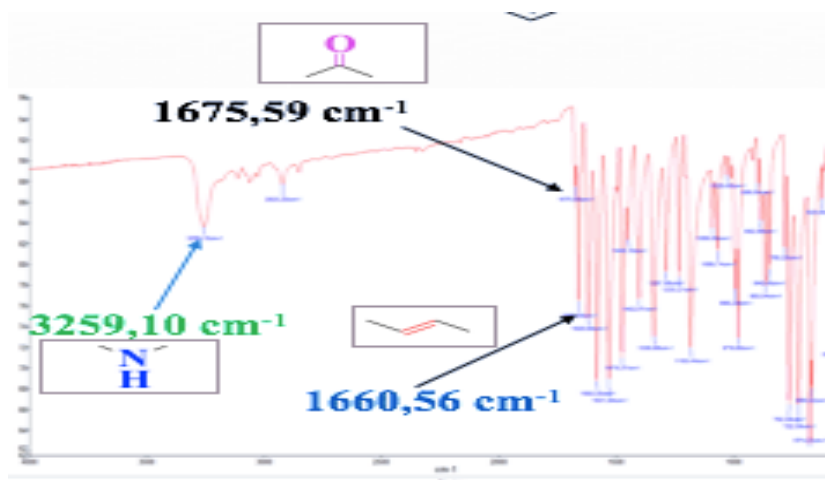


Figure 12 : Spectre de l'IR du composé 17

#### 4.4.5 Synthèse des dérivés de *N*-(3-fluorophényl)cinnamamide

Le processus est la même que précédemment. Cependant, la seule différence se trouve au niveau de la dernière étape où nous avons changé l'aniline avec 3-fluoroaniline. L'acylation du composé 11 avec 18 au moyen de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans du dichlorométhane a fourni le produit 19 avec un rendement 95% (Schéma 6).

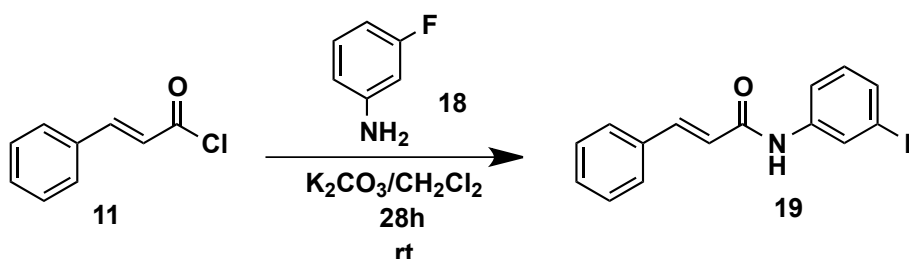


Schéma 6 : Synthèse de la cible 19

L'analyse des spectres du proton  $^1H$  RMN et du carbone et celui de IR nous a permis également de confirmer la structure du composé (19).

En effet, l'apparition d'un doublet à 6,65 ppm, correspondant aux protons éthyléniques lié au carbonyle. Nous observons un singulet à 7,38 ppm correspondant respectivement aux protons de l'amide. Quant au spectre de carbone  $^{13}C$ , nous avons observé un carbone quaternaire à 164,52 ppm correspondant au déplacement chimique du carbonyle de l'amide. Ce résultat se confirme sur le spectre IR où nous observons la bande de NH à 3252,00  $cm^{-1}$ . En somme, cette analyse générale nous a permis de confirmer avec certitude la formation du composé cible (19) (Schéma 6).



Figure 13 : Spectre de l'IR du composé 19

#### 4.4.6 Synthèse de dérivés de *N*-(4-fluorophényl)cinnamamide

Le processus est le même que précédemment. Cependant, la seule différence se trouve au niveau de la dernière étape où nous avons changé l'aniline avec 4-fluoroaniline. L'acylation du composé 11 avec 20 au moyen de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans du dichlorométhane a fourni le produit 21 avec un rendement de 56 % (Schéma 7).

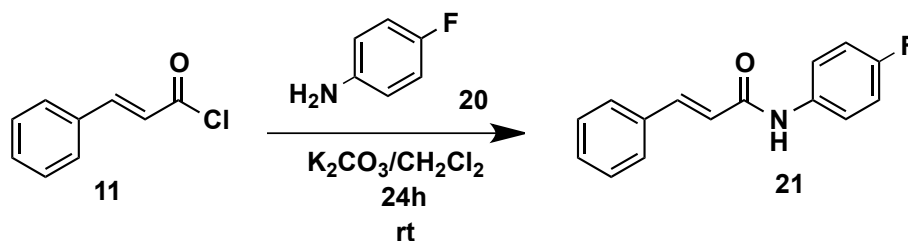


Schéma 7 : Synthèse de la cible 21

La structure des composés attendus est déterminée grâce à l'analyse des spectres RMN de carbones, protons et celui de IR.

En effet, l'apparition d'un doublet à 6,60 ppm, correspondant aux protons éthyléniques liés au carbonyle. Nous observons un singulet à 7,36 ppm correspondant respectivement aux protons de l'amide. Quant au spectre de carbone  $^{13}C$ , nous avons observé un carbone quaternaire à 164,30 ppm correspondant au déplacement chimique du carbonyle de l'amide. Ce résultat se confirme sur le spectre IR où nous observons la bande de NH à 3323,48  $cm^{-1}$ . En somme, cette analyse générale nous a permis de confirmer avec certitude la formation du composé cible (21) (Schéma 7).



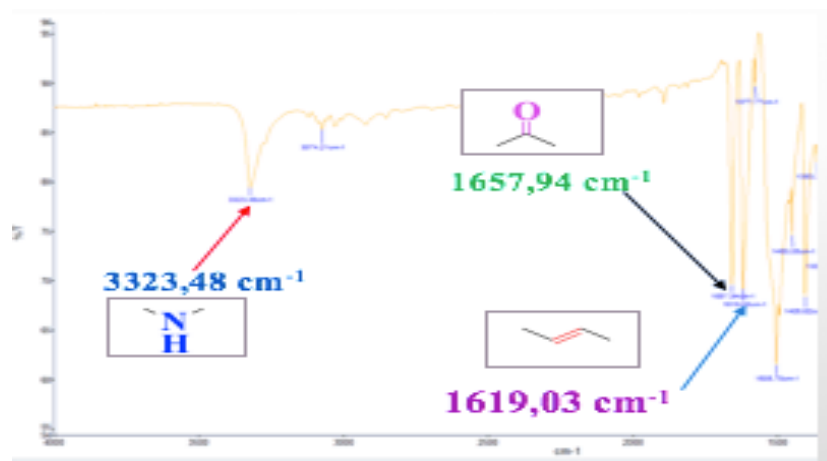


Figure 14 : Spectre de l'IR du compose 21

## CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Ce chapitre illustre les résultats obtenus lors de l'extraction, et du screening phytochimique, mais aussi la synthèse des dérivés de l'aniline et ainsi que leurs activités biologiques.

## 4.5 Phytochimie

### 4.6 Résultats de l'extraction

Les résultats de l'extraction des feuilles de *Dicliptera verticillata* sont consignés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Rendement des extraits de feuilles de *Dicliptera verticillata***

<i>Fractions</i>	<i>Masse(g)</i>	<i>Rendements</i>
<i>Cyclohexanique</i>	<b>3,81</b>	<b>1,25 %</b>
<i>Acétate d'Éthyle</i>	<b>3,29</b>	<b>1,1 %</b>
<i>Ethanolique</i>	<b>13,38</b>	<b>4,46 %</b>

D'après ce tableau, on peut conclure que cette plante est riche en composé polaire grasse à la quantité d'extrait éthanolique avec un rendements de 4,46 %.

### 4.7 Résultats du screening des extraits

Le screening phytochimique des métabolites secondaires présents dans les extraits de feuilles de *Dicliptera verticillata* a été réalisé à partir des méthodes citées précédemment. Le tableau 2 présente les résultats obtenus.

**Tableau 3 : Résultats du screening phytochimique des feuilles de *Dicliptera verticillata***

<b>EXTRAITS</b>	<b><i>Cyclo</i></b>	<b><i>AcoET</i></b>	<b><i>EtOH</i></b>
<b><i>Stérols et polyterpènes</i></b>	+	+	+
<b><i>tanins catéchiques</i></b>	-	-	-
<b><i>Alcaloïdes</i></b>	+	+	+

+ : réaction positive ; - : réaction négative ;

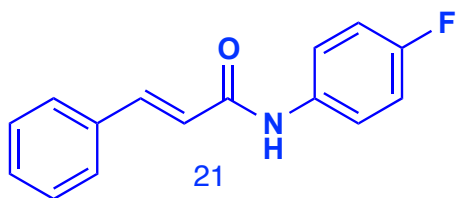
Les tests phytochimiques réalisés sur les extraits Cyclohexane, Acétate d'Éthyle et Éthanol de *Dicliptera verticillata* ont relevé la présence de Stérols et polyterpenes, Alcaloïdes .

En revanche, on note l'absence **de tanins catéchiques** dans tous les extraits. En effet, compte tenu de ces résultats nous pouvons confirmer l'activité de cette plante qui est en phase avec celle d'écrite dans la littérature (**Woldey Mariam, 2013.7, 216-223** ). Ainsi, ces composés à activité biologique justifieraient l'utilisation du *Dicliptera verticillata* en médecine traditionnelle.

## 4.8 Résultats de synthèses des dérivées de l'aniline : Mode opératoire

**Méthodologie A :** Dans un ballon de 50ml contenant du dichlorométhane et de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) nous avons ajouté successivement du chlorure de cinnamoyl (250 mg, 150 mmol), et le 4-fluoroaniline (0,14 ml, 150 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 24h. Le dichlorométhane a été réduit sous pression réduite et ensuite nous avons effectué une extraction de dichlorométhane (3 fois). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de rapport 8/2 (dichloro/cyclo) pour donner un poudre blanc avec un rendement  $r = 56 \%$ .

### N-(4-fluorophényl) cinnamamide (21)



Masse molaire: 241,26g/mol

Formule brute:  $C_{15}H_{12}FNO$

Aspect: poudre blanche

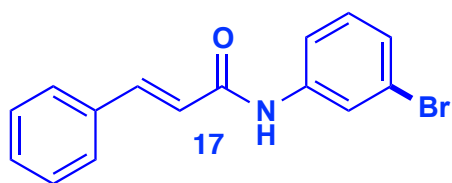
**RMN<sup>1</sup>H-** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,6 (d, 1H, CH); 7,03 (t, 2H,  $CH_{Ar}$ ); 7,35 (s, 3H,  $CH_{Ar}$ ); 7,47 (s, 2H,  $CH_{Ar}$ ); 7,5 (s, 2H,  $CH_{Ar}$ ); 7,76 (d, 2H,  $CH_{Ar}$ ).

**RMN<sup>13</sup>C-** (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 115,74 (CH=); 121,98 (2 $CH_{Ar}$ ); 128,09 (2 $CH_{Ar}$ ); 130,62 (C-N); 142,67 ( $CH_{Ar}$ ); 164,30 (C=O).

**IR( $cm^{-1}$ ):** 3323,48 (NHamide); 1557,94 (CH=CH); 1619,03 (CO).

**Méthodologie B :** Dans un ballon de 50 ml, on introduit 250 mg de chlorure de cinnamoyl et de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ). Puis on prélève 4ml de dichlorométhane, ensuite on a fait un prélèvement de 0,163 mmol de 3-bromoaniline verse dans le mélange réactionnel. Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 24h. On passe sur vérification, le dépôt du réactif et celui du milieu réactionnel sur plaque après le séchage de celle-ci plongée dans un mélange de cyclohexane et de l'acétate d'éthyle 7/3, après le séchage de celle-ci l'observation à l'UV = 360 nm montre que la réaction est complètement terminée. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de rapport 8/2 (cyclo/AcOET) pour donner une poudre blanche avec un rendement  $r = 58 \%$ .

### N-(3-bromophényl) cinnamamide (17)



Masse molaire: 302,17g/mol

Formule brute: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO

Aspect: Poudre blanche

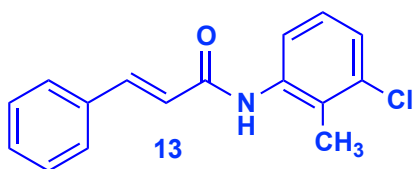
**RMN<sup>1</sup>H- (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 6,61(d,1H, CH=); 7,24(t, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,29 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,40(s, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,59(s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,56(d, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,68(s, CH<sub>Ar</sub>); 7,77(d, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C- (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 118,74 (CH=); 123,09 ( 2CH<sub>Ar</sub>); 127,28( CH<sub>Ar</sub>); 129,56(2CH<sub>Ar</sub>); 128,16(2CH<sub>Ar</sub>); 130,49(CH<sub>Ar</sub>); 134,32(C<sub>Ar</sub>); 139,49(CH=); 164,36(C=O).

**IR(cm<sup>-1</sup>):** 3259,10 ( NHamide ) ; 1660,56(CH=CH) ;1675,56(CO).

**Méthodologie C :** Dans un ballon de 100mL, on introduit 250 mg de chlorure de cinnamoyl et de carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Puis on ajoute au prélèvement 4ml de dichlorométhane verse dans ce ballon en suite on fait un prélèvement et de 0,122 mmL de 3-chloro-2-méthylaniline verse dans le mélange réactionnel. Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 22 h. On passe sur vérification sur plaque à près le séchage et l'observation de UV = 360 nm nous montre que la réaction est terminée. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de rapport 8/2 (cyclo/AcOET) pour donner une poudre blanche avec un rendement R = 93 %.

#### N-(3-chloro-2-méthylphényl) cinnamamide (13).



Masse molaire: 271,74g/mol

Formule brute: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO

Aspect: Poudre blanche

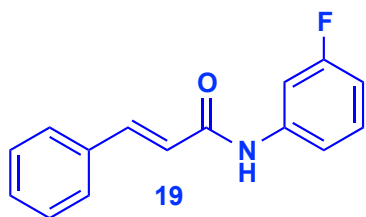
**RMN<sup>1</sup>H(600MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):** 1,66 (s,1H,CH<sub>3</sub>); 6,65 (d, 1H,CH=); 7,18(t,1H,CH<sub>Ar</sub>);7,25(m,2H,CH<sub>Ar</sub>);7,41(s,1H,CH<sub>Ar</sub>);7,56(s,H,CH<sub>Ar</sub>);7,82(d, 1H,CH<sub>Ar</sub>).

**IR(cm<sup>-1</sup>):** 3329,15 (NHamide) ; 1659,41(CH=CH) ;1675,88(CO).

**Méthodologie D :** Dans un ballon de 50 ml contenant du dichlorométhane et de carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) nous avons ajouté successivement du chlorure de cinnamoyl (250 mg), et le 3-fluoroaniline(0,14 ml.). Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 28h. Le dichlorométhane a été réduit sous pression réduite et en suite nous avons effectué une extraction de dichlorométhane au (3fois), Le résidu obtenu est purifié par chromatographie

sur gel de silice avec un éluant de rapport 8/2 (cyclo/AcOET) pour donner un poudre blanc avec un rendement  $r = 95 \%$ .

### N-(3-fluorophényl)cinnamamide (19)



Masse molaire: 241,26 g/mol

Formule brute:  $C_{15}H_{12}FNO$

Aspect: Poudre blanche

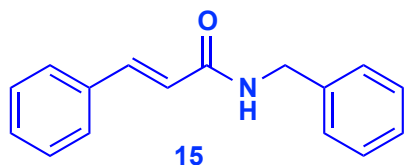
**RMN<sup>1</sup>H- (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 6,64 (d, 1H, CH); 6,87 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,29 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,37 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>); 7,48 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,67 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,76 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,96 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C- (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 107,83 (C<sub>Ar</sub>); 111,41 (CH=); 115,47 (C<sub>Ar</sub>); 120,57 (C<sub>Ar</sub>); 129,01 (C<sub>Ar</sub>); 130,27 (C<sub>Ar</sub>); 130,31 (C<sub>Ar</sub>); 134,50 (C<sub>Ar</sub>); 143,09 (CH=); 161,91 (CF); 164,34 (C=O)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3252,00 (NHamide); 1619,48 (CH=CH); 1659,30 (CO).

**Méthodologie E:** Dans un ballon de 50 mL contenant du dichlorométhane et du carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) nous avons ajouté successivement du chlorure de cinnamoyl (250 mg), et du phenylmethanamine (0,10 mL). Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 2h. Le dichlorométhane a été réduit sous pression vide et en suite nous avons effectué une extraction avec du dichlorométhane au (3fois), le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de rapport 8/2 (cyclo/AcOET) pour donner une poudre blanche avec un rendement  $r = 83 \%$ .

### N-benzylcinnamamide (15)



Masse molaire: 237,30 g/mol

Formule brute:  $C_{16}H_{15}NO$

Aspect: Poudre blanche

**RMN<sup>1</sup>H- (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4,60 (d, 1H, CH<sub>2</sub>); 6,16 (s, 1H, CH=); 6,49 (d, 3H, CH<sub>Ar</sub>); 7,37 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,38 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,72 (d, 1H, CH=).

**RMN<sup>13</sup>C- (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 43,95 (CH<sub>2</sub>); 120,57 (CH=); 127,93 (CH<sub>Ar</sub>); 128,86 (CH<sub>Ar</sub>); 129,84 (CH<sub>Ar</sub>); 134,88 (CH<sub>Ar</sub>); 138,31 (CH<sub>Ar</sub>); 141,50 (CH=); 165,56 (C=O).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3295,42 (NHamide); 1651,82 (CH=CH); 1667,01 (CO).

## Conclusion et perspectives

La médecine traditionnelle est un concept très complexe qui relève d'un ensemble de caractères matériels, intellectuels, moraux et artistiques d'une société donnée. L'objectif est de mettre en valeur les plantes médicinales en chimie organique par la recherche de nouveaux composés ou principes actifs. Au cours de cette étude, un screening phytochimique a été réalisé afin d'identifier la nature des principaux métabolites secondaires présents dans la partie feuille de cette plante. Le screening phytochimique mené sur l'espèce *Dicliptera verticillata* (feuilles) a révélé des alcaloïdes, de stérol et polyterpènes. Ces composés peuvent posséder des activités biologiques intéressantes qui justifieraient l'utilisation abondante et variée de la plante en médecine traditionnelle.

Après l'étude phytochimique, nous avons procédé à la synthèse des dérivés de l'aniline diversifier sur chlorure de cinnamoyle et ce, cinq nouveaux composés ont été synthétisés efficacement et caractérisés avec des rendements satisfaisants.

### Perspectives :

Les molécules synthétisées sont actuellement en étude d'activité dans le Laboratoire de l'UCAD par Pr Guata Yoro Sy. Il serait intéressant aussi de développer des voies de synthèse afin d'obtenir une quantité importante de principes actifs, de faire des couplages avec d'autres composés pour augmenter l'efficacité de leurs activités biologiques.

## Références bibliographiques:

1. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256fre.pdf?sequence=1> (lu le 20 Aout 2022).
2. J. Berhaut Flore illustré du Sénégal. Tome 1, Gouvernement du Sénégal - *Ministère du Développement Rural – D. des E et F*. Dakar, **1971**, 626 pages : 30-31.
3. O.G. Nacoulma Ouedraogo. Plantes médicinales et Pratiques médicales Traditionnelles au Burkina Faso. Thèse Doct. D'Etat ès Sciences Nat. *U. d'Ouagadougou*, **1996**, 242 et 285 p.
4. WJ. Willaman, Bentler EI, Erster AJ, Rundles RW. Hématologie. *M. H C, États- Unis d'Améri.* **1970**;182-190.
5. JGH. Berhaut, La Flore illustree du Sénégal. *Pr ef Appl. J. Agric. trop. Bot.* **1974**, 269–270.
5. W.R ,Sawadogo, Wlombo, M. Guissou, I.P, Nacoulma, O.G.,. Dosage des triter penes et steroïdes de *Dicliptera verticillata* et evaluation de leur activite anti inflammatoire topique. *Méd. d'Afri. Noire* ; **2008**, 55, 223–229.
6. N.R. Farnsworth, O. Akerele, A.S. Bingel, D.D. Soejarto, and Z. Guo « Medicinal plants in therapy », *B. W. H Organ*, **1985**, 63, 965 - 981.
7. AL. Jussieu de *Annales du Museum National d'Histoire Naturelle. Paris*(**1807**) 9: 267.
8. <https://www.aquaportail.com/taxonomie-famille-79-acanthaceae.htm> (lu le 2 Aout **2022**)
9. W.R Sawadogo. et Coll , *J. Biol. Sciences*, **2006** ,6, 2): 249-252.
10. P.B ,Telefo. et Coll. Effect of an aqueous extract of *Aloe buettneri*, *Justicia insularis*, *Hibiscus macranthus* and *Dicliptera verticillata* on some physiological parameters of reproduction in immature female rats. *J. Ethnopharmacol.*, **1998**, 63: 193-200.
11. RV Krishna, Drisya, V. Études phytochimiques, antioxydantes et antimicrobiennes préliminaires de *Dicliptera paniculata*, (forssk.) I. darbysh. *Int. J. Dev. Rés.* **2018**, 8, 23189–23192.
- 12.Sawadogo W.R. et Coll, *J. Biol. Sciences*, 2006 ,6, 2): 249-252.
13. M .Lompo. et Coll. The topical anti-inflammatory, *Phytother. Res.*, 1998, 12, 448-450
14. M.Hassan Salman S. et Anwaral Hassan G, *J. Pharmacol.* **2011**;133-850-865
15. Etebong Ette, Etuk E.U, *Journal of Phytopharmacology*,2015; 4(2): 73-79
16. RG. Belentougric,Constantin B.Coynard L.RaymondG.SawadogoL .*J.Zhejiang Univ.Sci.B* **2000**;7(1): 56-63
17. F .Homburger. Tests in vivo dans l'étude de l'évaluation de la toxicité et de la sécurité. Dans un guide de toxicologie générale, marquis JK (éd.), *2e éd., Karger, New York*, **1989** . 245-249.
- 18.W-Mariam, M.Yarlagadda, R.Asres,K,. *Int. J. Green Pharm.* **2013**.7, 216-223.



19. K.Gbeassor, M.Nikabu, O.de Souza, C.Werner. *Planta Med* **1992**, 58,533–534.
- 20.M. Faye « Contribution à l'étude de la composition chimique, *T. Pharm, Dakar*,**2008**; n°24.
- 21.H. Matsuda, M. Yano, M. Kubo, M. Linuma, M. Oyama, and M. Mizuno, *J. Nat. Med.*, **1991**, 3, 111-193.
- 22.G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, and F. Capasso, *L.Sciences*, **1999**, 65, 337-353.
- 23.M. Serafini, I. Peluso, and A. Raguzzini, « Flavonoids as anti-inflammatory agents », *P. Nutr.Soc.* **2010**, 69, 273-278.
24. O.S. Zayachkivska, S.J. Konturek, D. Drozdowicz, P.C. Konturek, T. Brzozowski, and M.R.Ghegotsky, *J. Physiol. Pharmacol.*, **2005**,56, 219-231.
25. E. R. Nancy, H. Chi-Tang, and Li. Shiming, « Efficacious anti-cancer property of flavonoids from citrus peels », *Food Sci. Hum. Well.*, **2014**, 3 ,104 -109.
- 26.T.P.T. Cushnie, and A.J. Lamb, « Antimicrobial activity of flavonoids ». *Int. J. Antimicrob.Agents*, **2005**, 26, 343-356.
- 27.R.M. De Conti Lourenço, P. daSilva Melo, and A.B. Albino de Almeida, « Flavonoids as antifungal agents in: Antifungal Metabolites from Plants », *Ed Springer, Berlin*, **2013**, 283-300.
- 28.A.C.F. Amaral, R.M. Kuster, J. L.S. Gonçalves, and M.D. Wigg, « Antiviral investigation on the flavonoids of *Chamaesyce thymifolia* », *Fitoterapia*, **1999**, 70, 293-295.
29. A.Andres, S.M. Donovan and M.S. Kuhlenschmidt, « Soy isoflavones and virus infections », *J.Nutr. Biochem.*, **2009**, 20, 563-569.
- 30.J. Peterson, and J. Dwyer, “Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity”, *Nutr. Res*;**1998**, 18, 1995-2018.
31. G. Agati, E. Azzarello, S. Pollastri, and M. Tattini, « Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance », *P.Science*, **2012**, 19, 667-766.
- 32.C. Chatenet, « Les phytoestrogènes », *A. pharma*, **2008**, 473, 10-23.
- 33.B. Botta, P. Menendez, G. Zappia, R. A. D. Lima, R. Torge, and G.D. Monache, Prenylated« isoflavonoids: botanical distribution, structures, biological activities and biotechnological studies(1995-2006) », *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 3414 -3468.
- 34.L. Jimenez-Gonzalez, M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, and I. Rodriguez-Garcia, « Pterocarpan: interesting natural products with antifungal activity and other biological properties », *Phytochem. Rev.*, **2008**, 7, 125 -154.
- 35.H. Wagner, M. Wierer, and R. Bauer, « In vitro hemmung der prostaglandin biosynthese durch etherische Öle und phenolische verbindungen », *Planta Med.*, **1986**, 52, 184 -187
- 36.K. C. Ong, and H. E. Khoo, « Biological effects of myricetin », *J. Pharmacology*, **1997**, 29,121-126.

37. K.C. Ong, and H.E. Khoo, « Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats », *L. Sciences*, **2000**, 67, 1695 -1705.
38. <https://www.google.com/searchclientfirefox-dmA9tabolites+secondaires22/09/2022>
39. <http://dSPACE.unidjelfa.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/694/15.pdfsequence12> Allowed **22/09/2022**.
40. L.Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton and J. Beagley, « Global estimates of diabetes prevalence for **2013** and projections for 2035 Diabetes Res », *Clin. Pr.*, **2014**, 103, 137-149.
41. P. Saborio, G. A. Tipton and J. Chan, « Diabetes Insipidus », *Pediatrics in Review*, **2000**, 21, 122-125.
42. OMS, Aide-mémoire, Diabète, *oct. 2013*, 312.
43. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (FRANCE). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : *Institut de veille sanitaire*, **2010**, 08.
44. G. Dimitrias, P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Maratou, S. A. Raptis, « Insulin effects in muscle and adipose tissue », *Diabetes. Res. Clin. Pr.*, **2011**, 93, 52-59.
46. J.J. Meier, « GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus », *Nat. Rev. Endocrinology*, **2012**, 8, 728-742.
47. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393289.htm> - (consulté le 17-09-2022).
49. K.V. et Jørgensen, K. A., Asymmetric 1,3 Dipolar cycloaddition Reaction, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863- 910.
50. A.Brandi, .Cicchi, S.Cordemro, F.M.etGoti, A.Heterocycles from Alkylidenecyclopropanes, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1213- 1270.
51. P, S.Nallet, J.P.Guillard, M.Dreux, J.Chermat, R.Poncelet, M.Bulach, C.Simon, P. Fontaine, C.Barthelmebs M. et Imbs J. I. , Synthesis of Highly Functionalized Piperidines via One-Pot, Five-Component Reactions in the Presence of Acetic Acid Solvent, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 19- 32.
52. Z, Y. Gregor, V. E. Ayida, B. K. Winters, G. C. Sun, Z. Murphy, D. G. Haley, D. Bailey, J. M.Froelich, S. Fish, S. E. Webber, T et Hermann, D., Wall, Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1206- 1210.
53. M. Pandey, S.K. Pandey, V. P. Pandey, J. Tripathi, R. et Tripathi, R.P.Green Chemistry Approach to Fast and Highly Efficient One-Pot Synthesis of Bis-Isoxazolyl-1,2,5,6-Tetrahydro Pyridine-3-Carboxylates, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 625- 633.

54. B. H. A Michael Crider, et Stables, J.P. Synthesis and structure-activity relationships of potential anticonvulsants based on 2-piperidinecarboxylic acid and related pharmacophores, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 265- 286.
55. M. Gangapuram and Redda, K. K., Tetrahydropyridine: a promising heterocycle for pharmacologically active molecules, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 709-718.
56. A. Ravindernath et Reddy, M. S. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of densely functionalized novel benzo [d] imidazolyl tetrahydropyridine carboxylates *.Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, 1172- 1179.
57. R.Alla Aeluri, M; Bommena, V. R.Murthy, R. et Jain, N.Synthesis and Antiproliferative Activity of Polysubstituted Tetrahydropyridine and Piperidin-4-one- 3- carboxylate Derivatives *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, 1, 71- 79.
- 58.S. J.P. Petit, Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, et al. « Synthèses et activités psychotropes de 3,4-diarylpipéridines. Corrélation structure-activité et recherche d'une activité antihypertensive », *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 19-32.
59. Xu, Z.Zhang, D.Hu, J.Zhou, X.Ye, X.Reichel, K.Stewart, N.Syrenne, R.Yang, X.Gao, P.Shi, W.Doeppke, C.Sykes, R.W.Burris, J.N.Cheng, M.Z.Hayes, D.G. Labbe, N.Davis, M. Stewart C.N.Yuan, J.S.Comparative genome analysis of lignin biosynthesis gene families across the plant kingdom, *BMC Bioinformatics 10* ,**2009**, 5 of 15 doi.org : 10.1186/1471-2105-10-S11-S3.
60. H.K Lichtenthaler, Schweiger, J. Cell wall bound ferulic acid, the major substance of the blue-green fluorescence emission of plants, *J. Plant Physiol.*, **1998**, 152, 272–282.
61. J.C Martin-Tanguy, F.P., E. C. *The. of hy. acid amides in flowering plants, Phytochemistry*, **1978**, 17, 1927–1928.
62. J. A.Hoskins, The occurrence, metabolism and toxicity of cinnamic acid and related compounds, *J. Appl. Toxicol.*, **1984**, 4, 283-292.
63. Clifford, M.N.Chlorogenic acids and other cinnamates—nature, occurrence and dietary burden, *J.Sci. Food Agric.*, **1999**, 79, 362–372.
65. N, P.Williams, B.Floyed, K.Dye, C.Elzinga, G.Raviglione, M.Tuberculosis control in the era of HIV, *Nat. Rev. Immunol.*, **2005**, 5, 819-826.
- 66.Naz, S.Ahmed, S.Rasool, S.A.Sayeed, S.A.Siddiqi, R, Antibacterial activity directed isolation of compounds from, *Braz.J. Microbio*, **2006**, 161, 43-48.

67. S.A Carvalho, da Silva, E.F.de Souza, M.V.N.Lourenço, M.C.S. Vicente, F.R.Synthesis and antimycobacterial evaluation of new trans-cinnamic acid hydrazide derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 538-541.
- 68.S.P., The GC MS Analysis of One Medicinal Plant, Premna Tomentosa, *J. Chem. Pharm.Res*, **2011**, 3, 403-423.
69. E.T, Radji, M, Hanafi, M, Mun'im, A, Yanuar, A.Cinnamic acid derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitor agents. *J. Chem.*, 2017, 17 (1), 151 – 160.

# *ANNEXES*

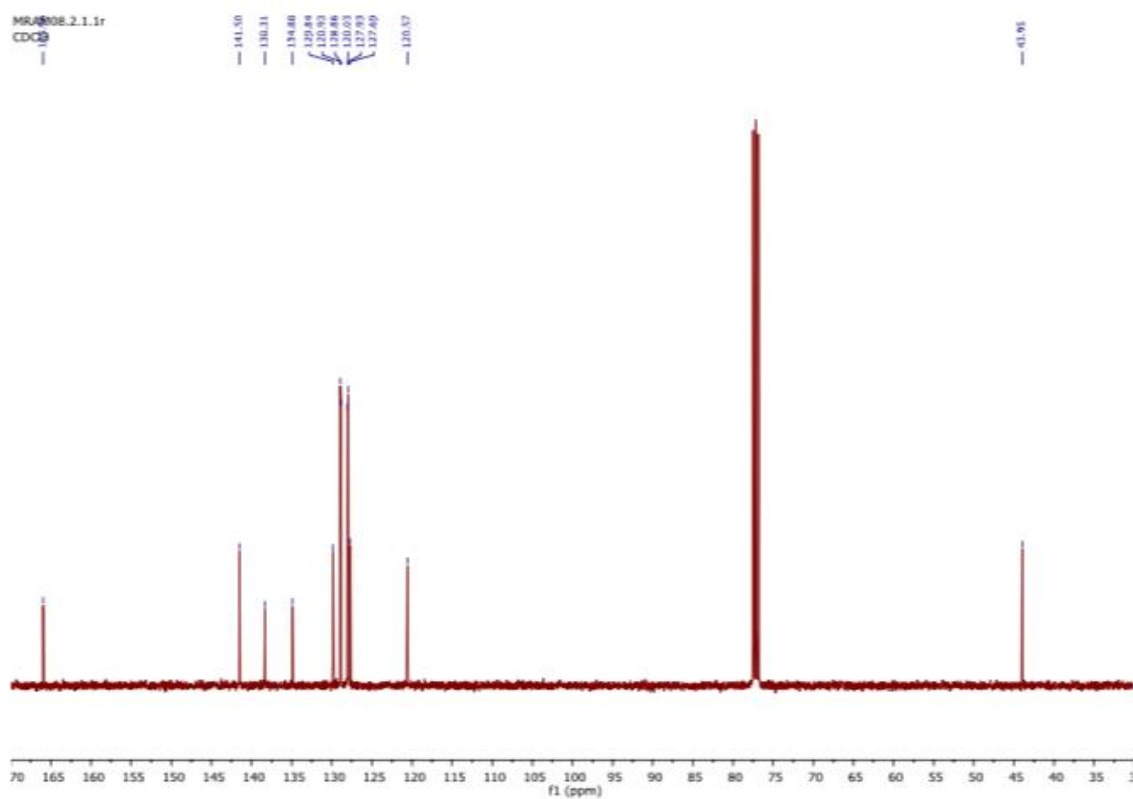
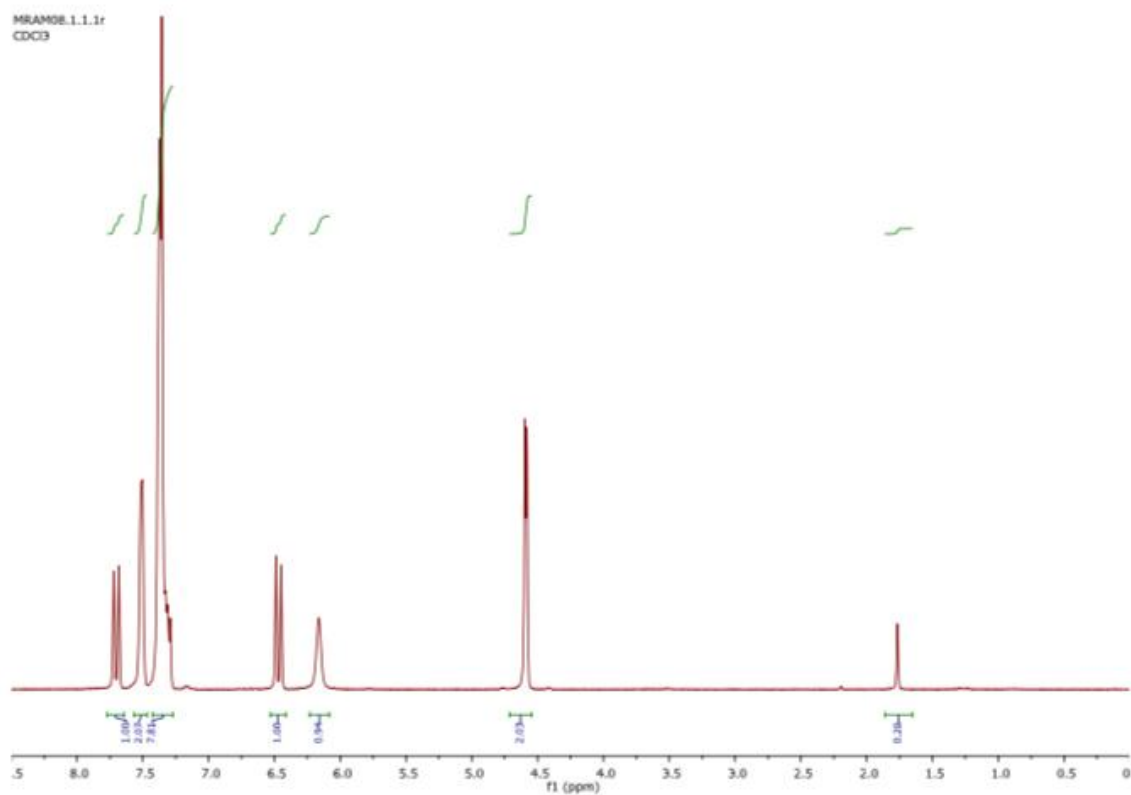


Figure A2 : Spectre de proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  du composé 15

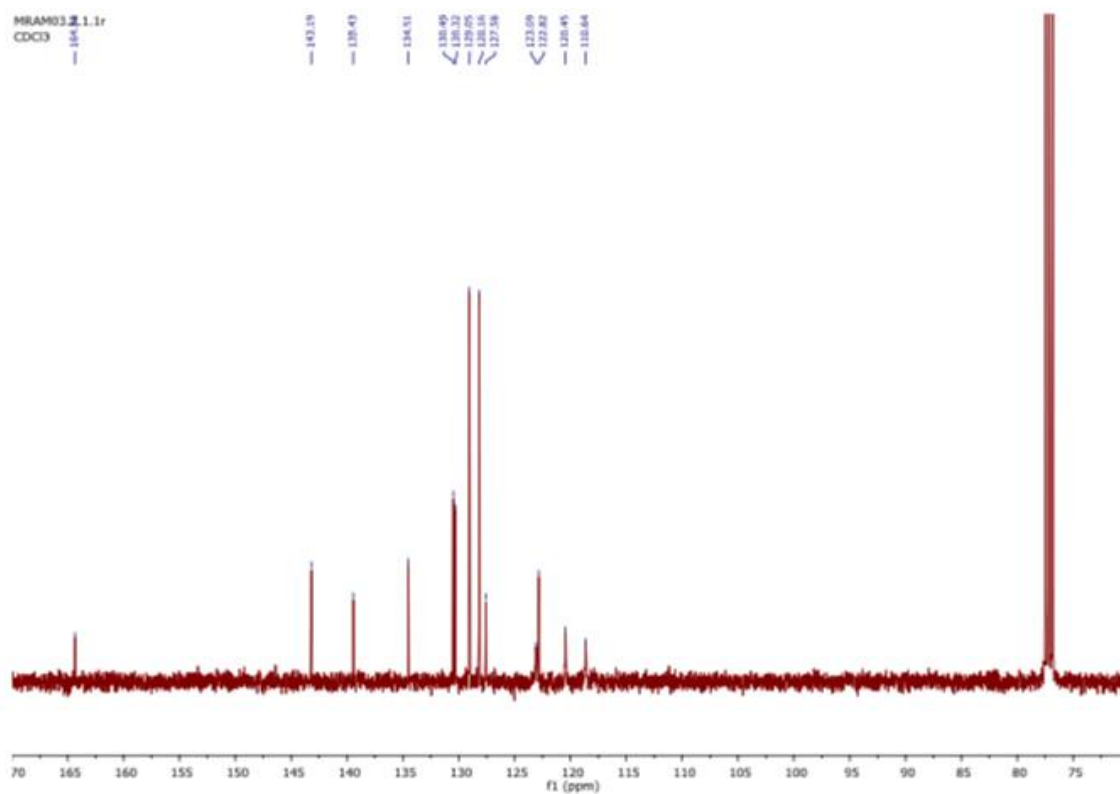
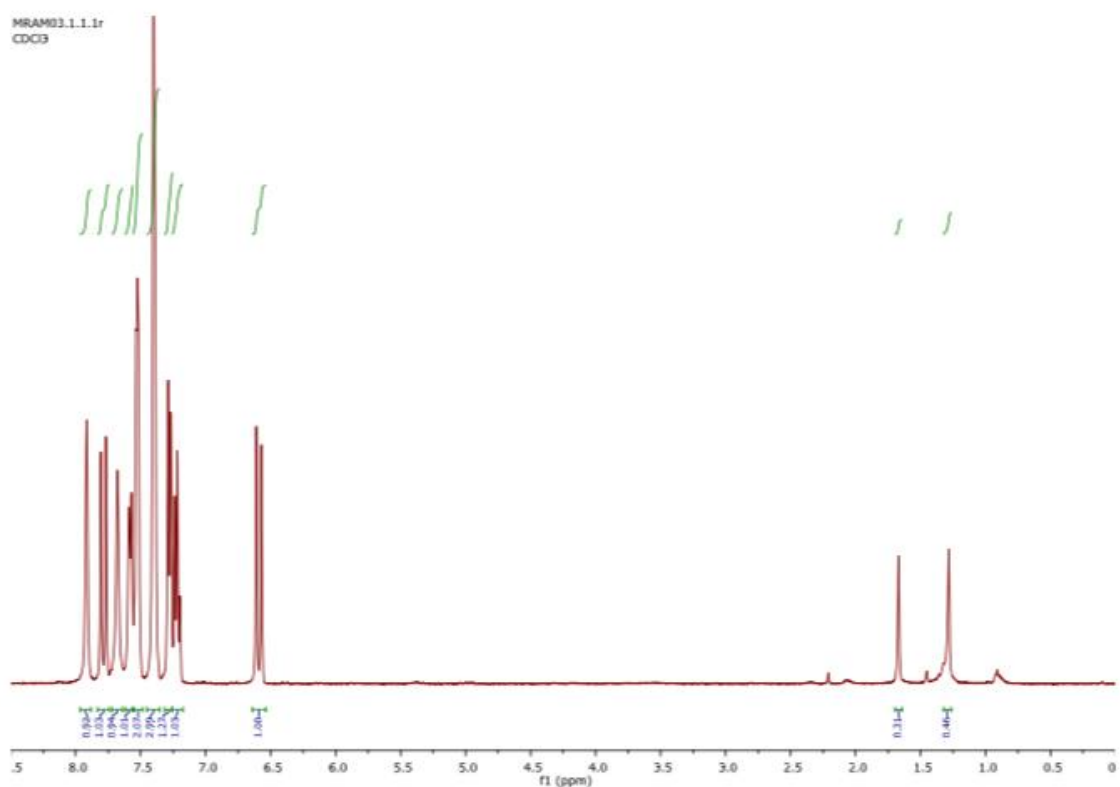


Figure A3 : Spectre de proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  du composé 17

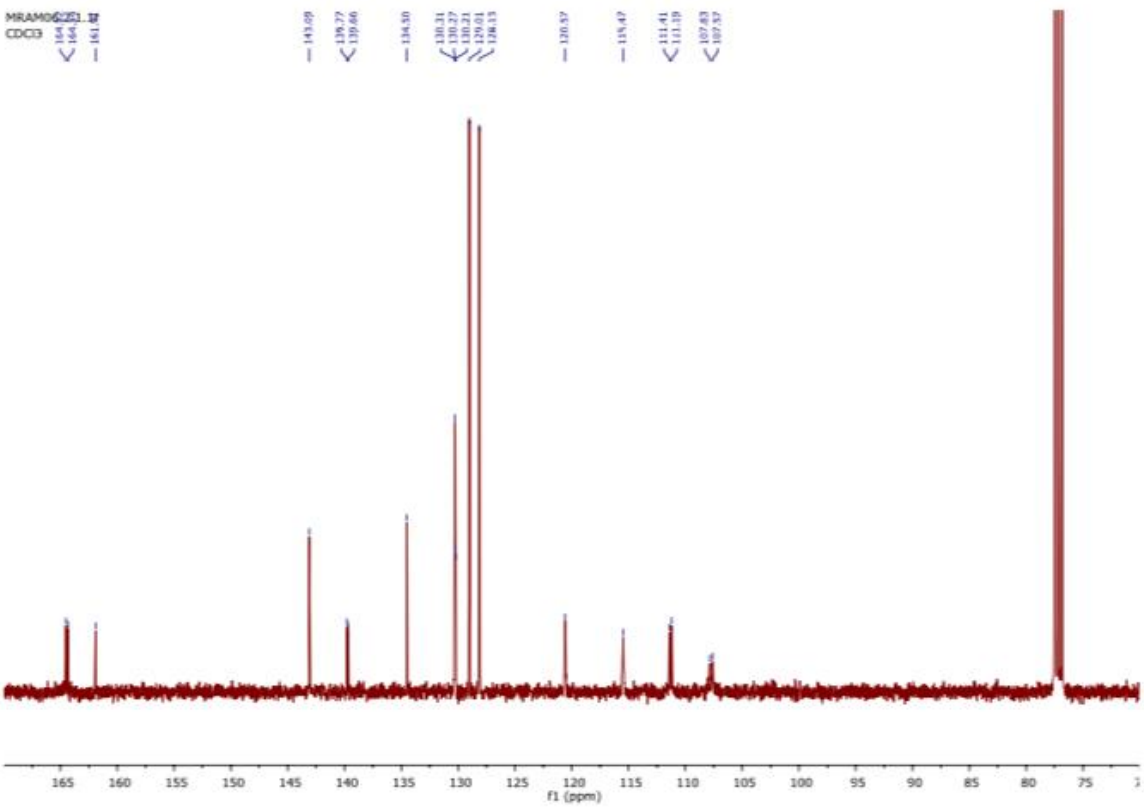
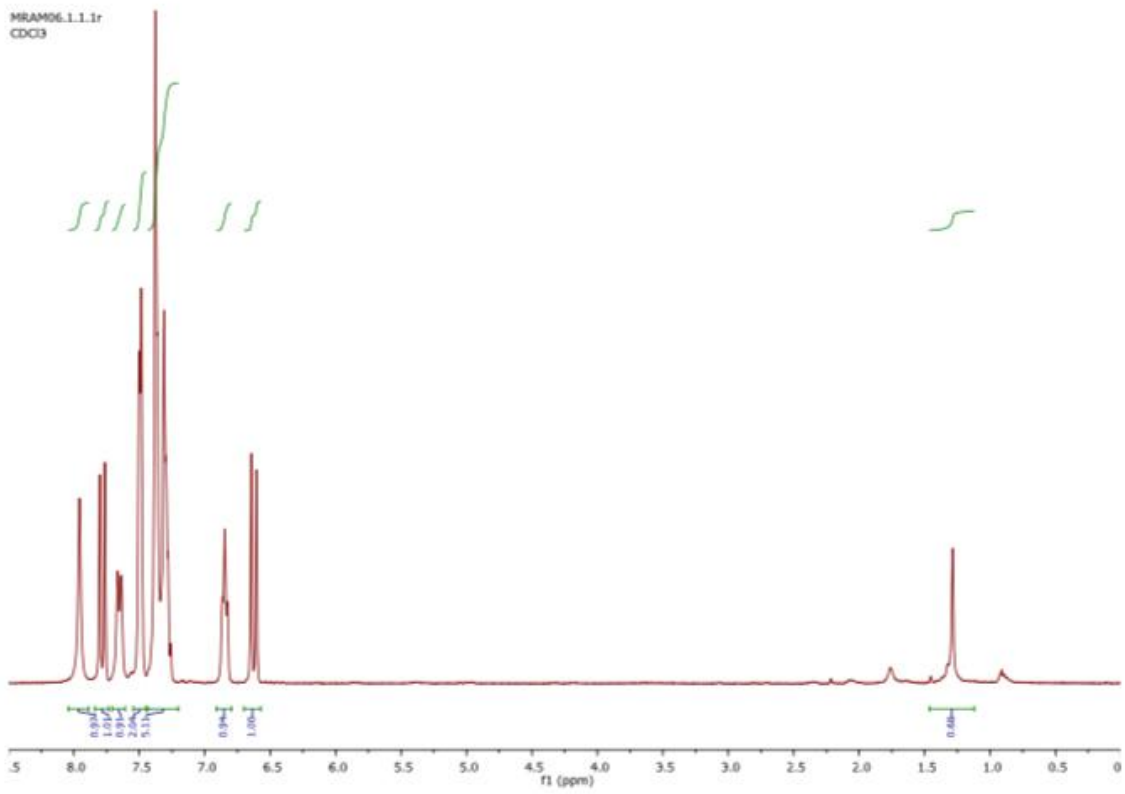


Figure A4 : Spectre de proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  du composé 19



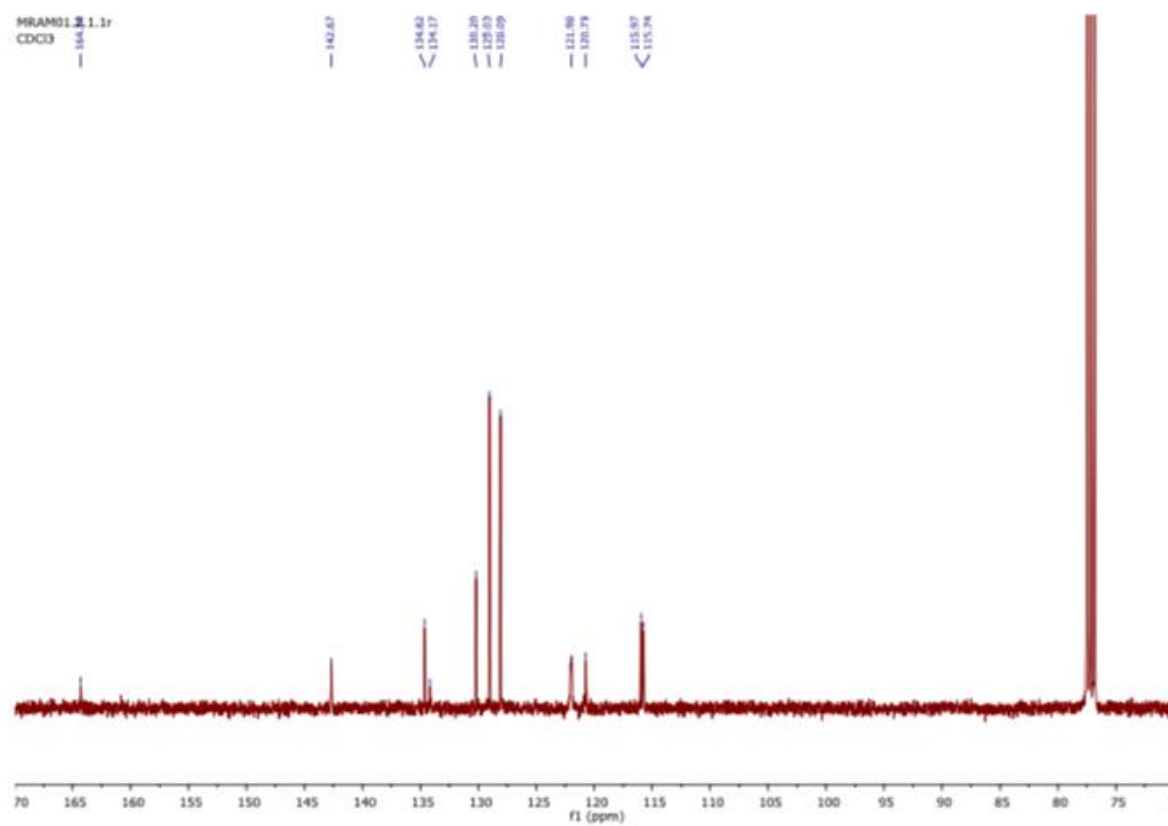
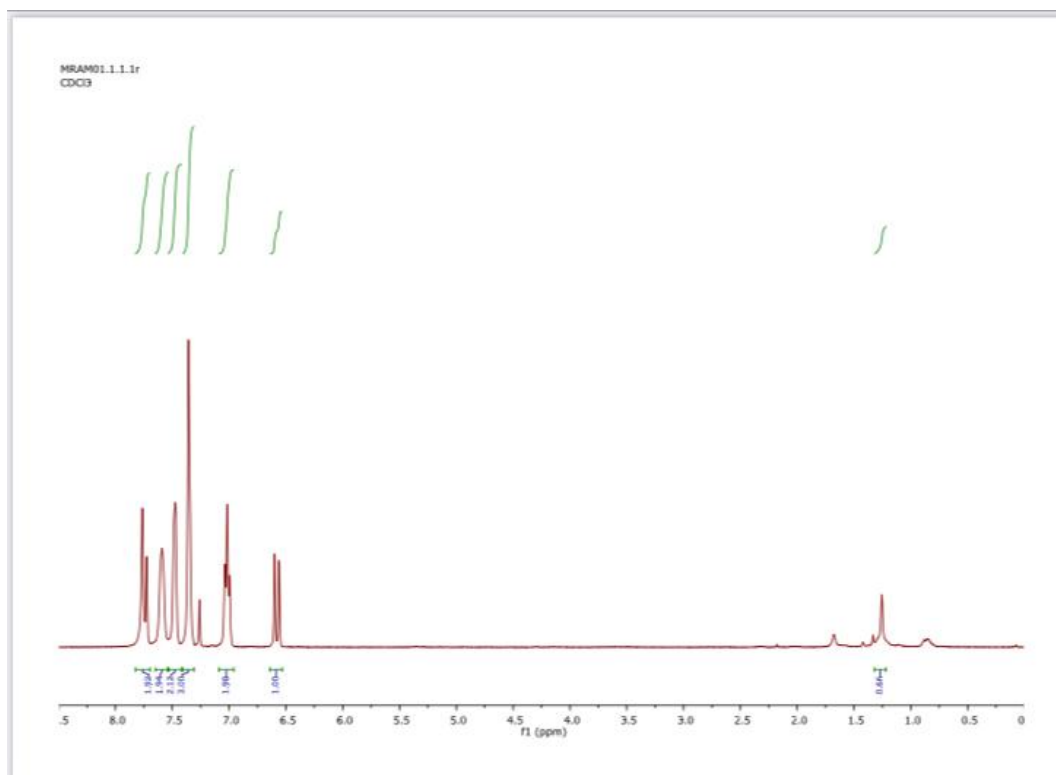


Figure A5 : Spectre de proton  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  du composé 21

