

REPUBLIQUES ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF- M'SILA

Faculté des Sciences
Département de Chimie
N° :...../2020



Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Organique

MEMOIRE
En vue de l'obtention du
DIPLOME DE MASTER ACADEMIQUE

Thème

**Etude théorique sur l'activité biologique des
dérivés de *D*-Glucosamine modifiée**

Présenté par: M^{elle}. MARHOUN Rahima

&

M^{elle}. SAADI Habiba

Soutenue le .../09/2020 devant le jury composé de :

M ^{me} . S. ZIDANE	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Présidente
Mr. H. BOULEGHLEM	Université Mohamed BOUDIAF M'sila	Rapporteur
M ^{me} . N.BENZAGOUTA	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Examinatrice

Année universitaire : 2019 /2020

Résumé :

Le *D*-glucosamine et ses dérivés présentent un intérêt biologique important. Les résultats d'une mise au point, ont montré que les dérivés à base de *D*-glucosamine possèdent un large champ d'activité biologique et plus particulièrement dans le domaine anti-inflammatoire et analgésique...ect. De nouvelles séries ont été synthétisées par la modification chimique par l'introduction des groupements protecteurs sur la molécule de base. D'après la littérature, plusieurs travaux étudié les stratégies de synthèse chimique et leurs activités biologiques, pharmaceutiques et thérapeutiques.

Les résultats de cette étude bibliographique sont divisés en deux axes : Dans le premier axe, nous avons étudié les différentes propriétés physiques et chimiques de la *D*-glucosamine, ainsi que les principaux groupes protecteurs convenables a cette substance bioactive. Le deuxième axe était consacré à l'étude de l'activité biologique et thérapeutique de la *D*-glucosamine et ses dérivés.

Mots clés : *D*-glucosamine, Groupements protecteurs, Activité biologique, pharmaceutique, bioactive.

Abstract :

D-glucosamine and its derivatives are a significant biological interest. The results of a development have shown that *D*-glucosamine-based derivatives have a wide field of biological activity and more particularly in the anti-inflammatory and analgesic field ... ect. New series have been synthesized by chemical modification by the introduction of protective groups on the basic molecule. According to the literature, several studies study chemical synthesis strategies, biological, pharmaceutical and therapeutic activity.

The results of this bibliographic study are divided into two axes: In the first axis, we study the different physical and chemical properties of *D*-glucosamine, as well as the main protective groups suitable for this bioactive substance. The second axis was devoted to the study of the activity and therapy of *D*-glucosamine and their derivatives.

Keywords: *D*-glucosamine, Protective groups, Biological, pharmaceutical, bioactive activity.

ملخص:

D- الجلوكوزامين ومشتقاته ذات أهمية بيولوجية كبيرة. أظهرت نتائج التطوير أن المشتقات القائمة على الجلوكوزامين D لها مجال واسع من النشاط البيولوجي وخاصة في المجال المضاد للالتهابات والمسكنات ... إلخ.

تم تصنيع سلسلة جديدة عن طريق التعديل الكيميائي عن طريق إدخال مجموعات واقية على الجزيء الأساسي. وفقاً للأدبيات ، تدرس العديد من الأعمال استراتيجيات التخليق الكيميائي ودراسة النشاط البيولوجي والصيدلاني والعلاجي.

تنقسم نتائج هذه الدراسة الببليوغرافية إلى ثلاثة محاور: في المحور الأول ، ندرس الخصائص الفيزيائية والكيميائية المختلفة لـ D- جلوكوزامين ، بالإضافة إلى مجموعات الحماية الرئيسية المناسبة لهذه المادة النشطة بيولوجياً. المحور الثاني خصص لدراسة نشاط وعلاج D- الجلوكوزامين ومشتقاته على البكتيريا.

الكلمات المفتاحية : D - جلوكوزامين ، مجموعات الحماية ، نشاط بيولوجي ، صيدلاني ، نشاط بيولوجي.

Dédicace

J'aimerais dédier ce travail :

*À ma mère, qui a toujours consenti pour moi les plus durs sacrifices,
et dont l'amour qu'elle a m'entouré m'émeut chaque jour davantage.*

À mon chère père

À mes frères; Soufyan ,Badr al-din, Haitham, et Ayoub(رحمه الله)

À mes sœurs; Karima

*Pour leurs encouragements .À mes amies d'ici et d'ailleurs ,qui font partie
de ma vie , À mes familles .À mon Fiancé Zohir .*

À tous mes collègues et tous mes camarades

Étudiants de chimie organique promotion(2020)

Pour tous les bons moments que nous avons partagés.

À tous les personnes ayant connue de RAHIMA loin au de près.

Merci



Rahima

Dédicace

J'aimerais dédier ce travail:

*À ma mère ,qui a toujours consenti pour moi les plus durs sacrifices,
et dont l'amour qu'elle a m'entouré m'émeut chaque jour davantage.*

*À mon chère père
À mes frères*

Pour leurs encouragements.

À mes amies d'ici ,et d'ailleurs ,qui font partie de ma vie

À mes familles.

À tous mes collègues et tous mes camarades

Étudiants de chimie organique promotion(2020)

Pour tous les bons moments que nous avons partagés.

À tous les personnes ayant connue de HABIBA loin au de près.

Merci



HABIBA



Remerciement

Tout d'abord je remercie dieu le tout puissant qui m'a donné la volonté, le courage et l'audace pour réaliser ce modeste travail.

*Je remercie vivement ,Mon encadreur
Mr .BOULEGHLEM Hocine*

*Puissant qui nous à donner la force et
La patience d'accomplir ce travail.*

Pour m'avoir fait découvrir et aimer la Chimie organique.

Nous remercions tout particulièrement pour l'intérêt qu'i la porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour les conseils qui m'ont encouragé à la mener à bien. Je remercie sincèrement les membres du jury d'avoir accepté de lire et de juger ce travail.

A ce titre, je remercie

*M^{lle}. N.BENZEGGOUTA, Maître de conférences à
l'Université de M'sila*

*M^{me}. S. ZIDANE, Maître de conférences à l'Université de
M'sila.*

sommaire

Introduction général	1
Chapitre I : Osamine et la chimie des groupements protecteurs PG_S :	
I-1.Introduction	3
I-2. D-glucosamine	3
I-2-1. Propriété	3
I-2-2. Utilisations	4
I-3.Les groupements Protecteurs	4
I-3-1.Protections/ déprotections des fonctions alcools et amine du β -D-GlcN	5
I-3-1-1.Protection/ déprotection de l'alcool en position anomérique (1C)	5
I-3-1-1-1.Groupement méthylique (Me)	5
I-3-2.Protection/ déprotection de l'alcool primaire en position (6C)	6
I-3-2-1.Groupement tertbutyldiphénylsilyle (TBDPS)	6
I-3-3.protection/ déprotection de l'alcool secondaire en position (3C) et (4C)	6
I-3-3-1.Groupement benzoyle (BZ)	6
I-3-4.Protection/déprotection de l'amine primaire en position (2C)	7
I-3-4-1.Groupement tert-butyloxycarbonyle (Boc)	7
I-3-5. Protection/déprotection des fonctions amines	7
I-3-5-1. Groupement fluorénylméthoxyloxycarbonyle (Fmoc)	7
I-3-6.Protection/déprotection totale	8
I-3-6-1. Groupement acétyle (Ac)	8
I4.Conclusion	9
Chapitre II : Etude l'activité biologique sur D-glucosamine:	
II-1.Introduction	12
II-2. Les protéglucans	12
II-3. Propriétés pharmacologique	13

II-4. L'origine de glucosamine	13
II-5. Effet anti-inflammatoire	14
II-6. Etude de l'activité antimicrobienne des dérivés à base D-glucosamine	14
II-6-1. La paroi bactérienne	14
II-7. la glycosylation	16
II-7-1. La glycosylation chez les bactéries	17
II-8. Conclusion	17
Conclusion général	20

Liste des Figures

Figure 1: Structure Chimique de α -Glucosamine et α -Galactosamine	1
Figure I.1. protection de l'alcool du D-GlcN en position anomérique (1C) avec GP Me	6
Figure I.2. Protection de l'alcool primaire du D-GlcN en position (6C) avec GP TBDPS	6
Figure I.3. Protection de l'alcool secondaire du D-GlcN en position (3C) et (4C) avec GP Bz	7
Figure I.4. protection de l'amine primaire du D-GlcN en position (2C) avec le GP Boc	7
Figure I.5. Différents réactif permettant l'introduction du groupement Fmoc	8
Figure I.6. Protection totale des hydroxyles du glucose avec le groupement acétyle	8
Figure II.1 . Structure d'un protéglycane	13
Figure II.2 . Carapaces de crustacé	14
Figure II.3. β -lactamines1 et b-lactamines à base de D-glucosamine 2	15
Figure II.4. N-acétyle glucosamine3	15
Figure II.5. Lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif	16

Liste de schéma

Schéma I.1 .Principaux groupements protecteurs
--

5

Liste d'Abréviation

Me	Méthyle
Bn	Benzylique
Bz	Benzoyle
Tr	Trityle
Ac	Acétyle
DMF	diméthylformamide
BOC	butyloxy-carbonyle
TBDPS	Tertio-butyle diphenylsile
DMAP	diméthyl Amino Pyridine
ZnCl ₂	Chlorure de Zinc
Fmoc	fluorénylméthoxy-carbonyle
Cl-Fmoc	Chloro-fluorénylméthoxy-carbonyle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
LPS	Lipopolysaccharides

Introduction générale



Les sucres aminés, encore appelés osamines, représentent avec les protéines, les lipides et les acides nucléiques, l'une des quatre grandes classes de constituant de la matière vivante. De tout temps ils ont fait l'objet de recherche actives, principalement en raison de leur importance à la synthèse organique (bio-organique)[1].

En chimie, un sucre aminé est cette molécule de sucre qui contient un groupe amino au lieu d'un groupe hydroxyle dans l'un de ses radicaux. Les dérivés d'amines qui contiennent des sucres, tels que la *N*-acétylglucosamine ou l'acide sialique, bien que formellement ne contiennent pas d'amines primaires, sont également considérés comme des sucres aminés. Lorsque le groupe amino (NH_2) est attaché au carbone anomère (C-1), le composé est appelé glycosylamine. Parmi les macromolécules qui contiennent habituellement des sucres aminés, il convient de mentionner les aminoglycosides, un type de composé antimicrobien qui inhibe la synthèse des protéines dans les bactéries[2].

La *D*-glucosamine fait partie de polysaccharides qui forment l'enveloppe extérieure (exosquelette) des crustacés et des arthropodes. Dans le corps humain la glucosamine est la matériel de construction des protéoglycanes du cartilage articulaire. La prise de glucosamine a été prise en considération comme un traitement non pharmacologique de l'arthrose en tant qu'alternative aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens [3,4].

Dans les hexosamine, un ou plusieurs groupements hydroxyles OH sont remplacés par un groupement amine. La *D*-glucosamine et la *D*-galactosamine sont des constituants de nombreux polysaccharides biologiquement importants [5]. (Figure 1)

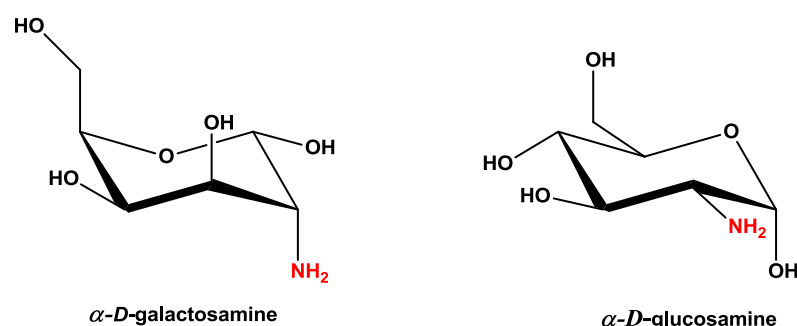


Figure 1: Structure Chimique de α -D-glucosamine et α -D-galactosamine

Dans notre travail, nous avons étudiées les voies de synthèse et la recherche de l'activité biologique de quel que dérivés de *D*-glucosamine d'après la littérature.

Notre travail est divisé en deux chapitres :

- Le premier chapitre consacré sur la β -D-glucosamine
- Le second chapitre consacré sur mis au point microbiologique. Ce travail est clôturé par une conclusion générale.

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The top and bottom edges are slightly curved. There are two grey, semi-circular elements: one at the top-left corner and one at the bottom-left corner, resembling the ends of a rolled-up scroll.

Chapitre I:
Osamines et
la chimie
des
groupements
protecteus
PG_S

I-1.Introduction :

La chimie des biomolécules est toujours intimement liée aux différentes stratégies employées. Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de confronter des problèmes de chimiosélectivité lorsque plusieurs groupes fonctionnels possèdent des similitudes au niveau de leur réactivité [6].

La chimie des groupements protecteurs a ouvert des frontières pour étudier et comprendre les transformations moléculaires. Cette chimie s'inscrit dans le cadre d'une recherche méthodologique visant à développer et valoriser de nouvelles voies aisées pour la protection et la déprotection d'une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule pour réaliser des transformations chimiques satisfaisantes lors d'une synthèse multi-étape sur des molécules polyfonctionnelles. Chaque groupement protecteur contient une spécificité de stabilité, fixation et élimination en fonction des conditions réactionnelles. [7]

I-2. D-glucosamine :

La D-glucosamine est un amino-sucre, monosaccharidique, sa structure est simple qui correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en C-2. La glucosamine est classée parmi les agents dits chondroprotecteurs. Il s'agit d'une amine glycosyliques l'on trouve à l'état naturel dans le corps. Elle est utilisée comme substrat pour la synthèse des glucosaminoglycanes et des protéoglycanes de la matrice du cartilage articulaire. La glucosamine peut être obtenue de façon naturelle par extraction de la chitine, qui provient surtout d'invertébrés marins (carapaces de crevettes, de crabes, de homards, etc.). Elle peut aussi être synthétisée [8].

Elle se présente généralement sous la forme de sulfate de glucosamine, mais on en trouve également sous la forme de chlorhydrate de glucosamine. Il importe de faire la distinction entre les diverses formes de glucosamine elles n'ont pas nécessairement tous les mêmes effets [9].

I-2-1. Propriété :

La glucosamine est une petite molécule de masse moléculaire égale à 179,17. Elle est très soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques hydrophiles comme le méthanol. Son pKa est de 6,91 à 37°C [10].

I-2-2. Utilisations :

La glucosamine est utilisée pour lutter contre les symptômes de l'arthrose lorsque celle-ci est légère ou modérée. La glucosamine permet en effet de soulager les douleurs et de rendre une partie de la mobilité aux articulations touchées. Elle est surtout employée en cas d'arthrose du genou mais également en cas d'arthrose de hanche (elle se révèle peut efficace en cas d'arthrose vertébrale). De plus, la glucosamine est utilisée pour ralentir l'évolution de l'arthrose. Dans certains cas, elle permet d'éviter une intervention chirurgicale visant à mettre en place une prothèse. On l'utilise pour accélérer la guérison chez les athlètes ayant été victimes d'une blessure articulaire (notamment au niveau du genou). En tant que complément alimentaire, la glucosamine peut être employée toute tranquillité car elle est réputée sans danger (elle présente moins d'effets indésirables que les anti-inflammatoires non stéroïdiens) [11].

I-3. Les groupements Protecteurs :

Le groupement protecteur est une caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection et/ou déprotection de façon sélective.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est [12] :

- ✚ Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
- ✚ Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.
- ✚ Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- ✚ Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, SM, IR,....etc.).
- ✚ Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de Purification comme la chromatographie.
- ✚ Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
- ✚ Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

- Les principaux groupement protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonction (hydroxyles, amines, carboxyles) sont : Ac (a), Boc (b), Bn (c), Bz (d), Fmoc (e), Cbz (f), Tr (g),.....etc.

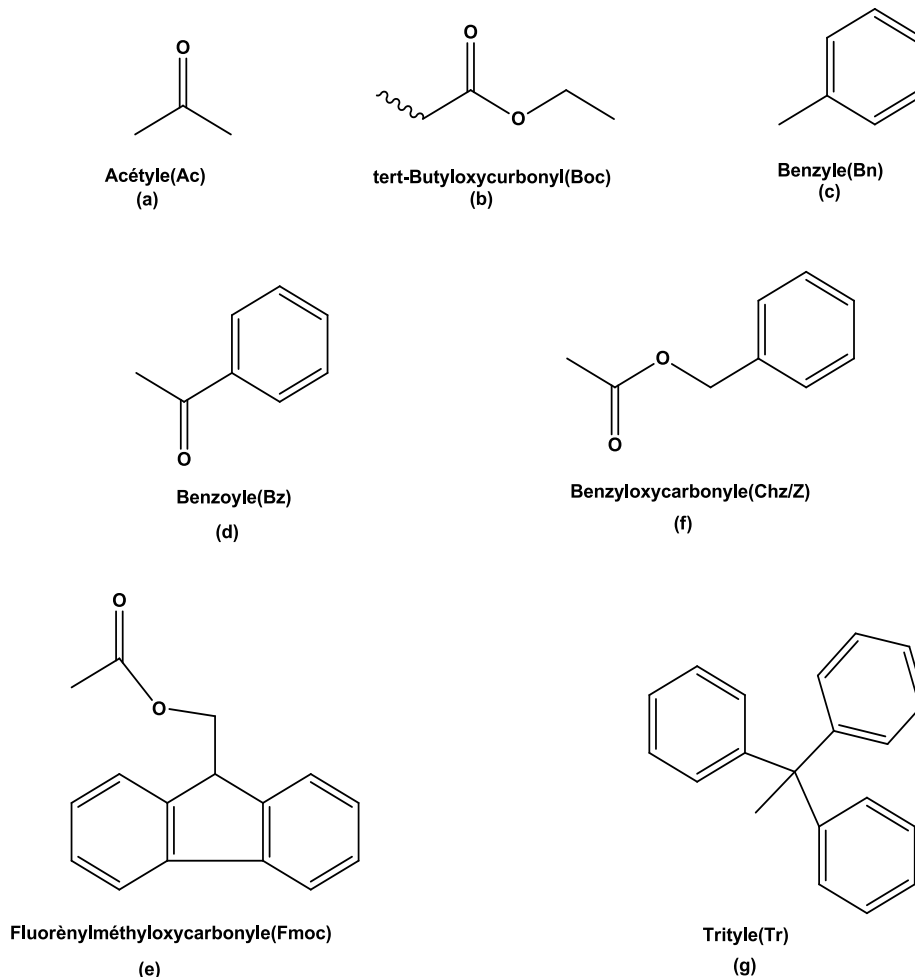


Schéma I.1 .Principaux groupements protecteurs

I-3-1. Protections/ déprotections des fonctions alcools et amine du β -D-GlcN :

I-3-1-1. Protection/ déprotection de l'alcool en position anomérique (1C) :

I-3-1-1-1. Groupement méthylique (Me) :

L'utilisation d'une solution aqueuse de HCl à 0.25% dans l'eau permet de méthylier la position anomérique seulement, c'est une méthode de protection sélective. Figure. I.1

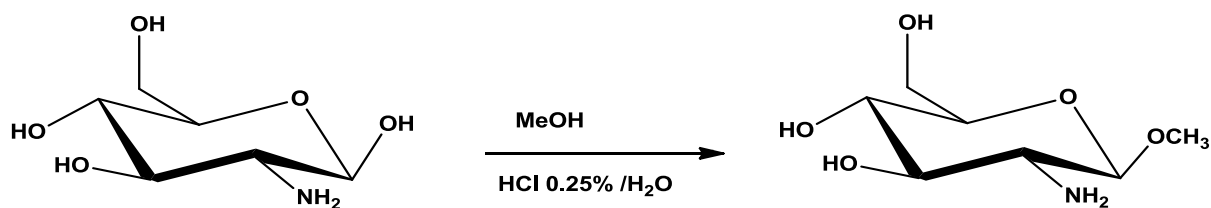


Figure I.1. Protection de l'alcool du D-GlcN en position anomérique (1C) avec GP Me.

Clivage : L'addition d'une solution de (HCl) à 8% dans l'eau au composé polyméthoxylé déprotégera sélectivement la position anomérique (1C) [13].

I-3-2. Protection/ déprotection de l'alcool primaire en position (6C) :

I-3-2-1. Groupement tertbutyldiphénylsilyle (TBDPS) :

Une protection de l'alcool primaire doit être effectuée, à partir de D-GlcN avec (TBDPSCI) dans la pyridine, étant donné l'encombrement du groupement (TBDPS), donc est protégée Sélectivement [14]. Figure I.2.

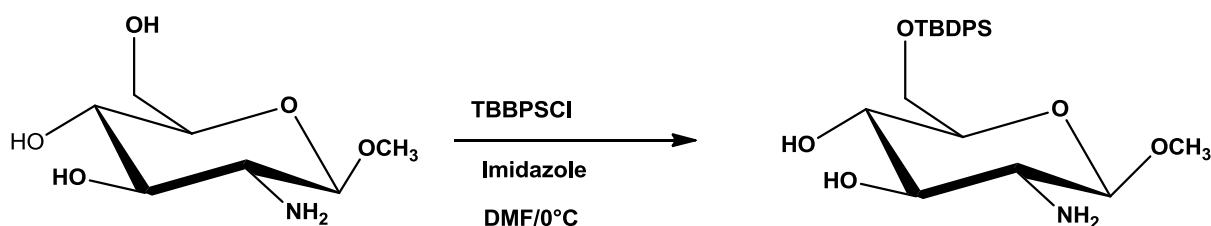


Figure I.2. Protection de l'alcool primaire du D-GlcN en position (6C) avec GP TBDPS.

Clivage : Tous les dérivés silylés sont clivés en présence d'ions fluorures, le silicium présents en Effet une très grande affinité vis-à-vis du fluor [15].

I-3-3. protection/ déprotection de l'alcool secondaire en position (3C) et (4C) :

I-3-3-1. Groupement benzoyle (BZ) :

Le groupement benzoyle est très utilisé pour la protection des hydroxyles, principalement utilise pour protéger les alcools secondaires des sucres, cetteprotection présente l'avantage d'être plus résistance que les acétates. Plusieurs méthodes de benzylation sont décrites dans la littérature, la méthode la plus utilisée consiste à solubiliser le sucre dans la pyridine, on utilise le chlorure de benzoyle comme réactif [16]. Figure I.3.

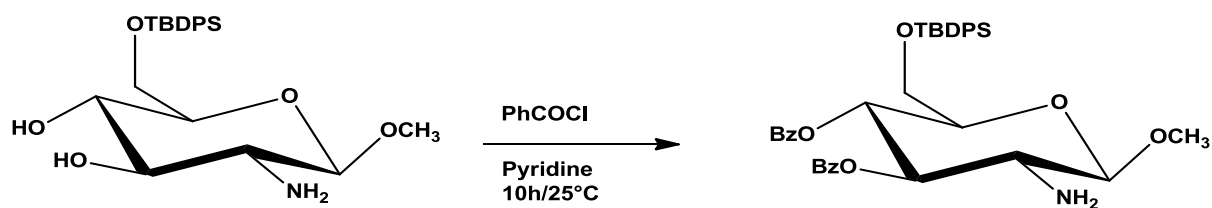


Figure I.3. Protection de l'alcool secondaire du D-GlcN en position (3C) et (4C) avec GP Bz.

Clivage : ce groupement est clivé facilement en milieu basique [17].

I-3-4. Protection/déprotection de l'amine primaire en position (2C) :

I-3-4-1. Groupement tert-butyloxycarbonyle (Boc) :

Le groupement (Boc) est très utilisé pour la protection des amines, il est inerte à beaucoup de réactifs nucléophiles [18], facile à caractériser par la méthode d'analyse (RMN), facile à introduire et facilement clivable. La fonction amine peut être protégée avec le Boc, en présence du décarbonate de tertbutyle (Boc)₂O et le diméthylaminepyridine (DMAP) dans l'acétonitrile (ACN) [19]. Figure I.4.

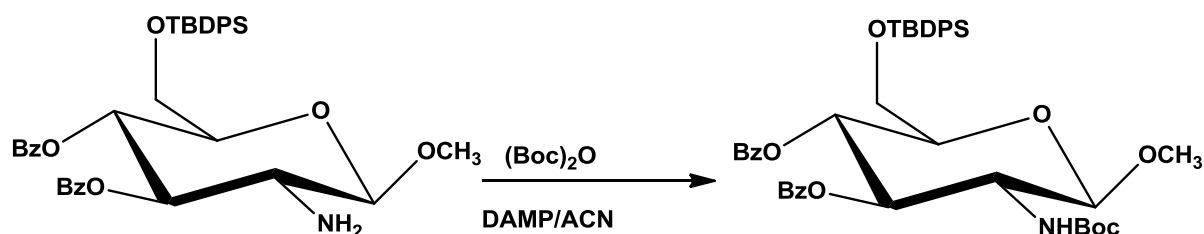


Figure I.4. protection de l'amine primaire du D-GlcN en position (2C) avec le GP Boc.

Clivage : des nombreuses méthodes de clivage du groupement Boc, sont réalisées dans des milieux acides comme (HCl) (3M) [20], ou l'acide trifluoroacétique (50%) [21]. Les méthodes thermiques sont également décrites pour déprotéger le (Boc) à (185°C, 20-30min) [22].

I-3-5. Protection/déprotection des fonctions amines :

I-3-5-1. Groupement fluorénylméthoxyloxycarbonyle (Fmoc) :

Le groupement fluorénylméthoxyloxycarbonyle (Fmoc) est un excellent groupement protecteur de la fonction amine grâce à sa stabilité en milieu acide, [23]. Il est facilement introduit par le chloro-fluorénylméthoxyloxycarbonyle (Cl-Fmoc) commercial. Différents réactifs et méthodes ont été développés au cours des années qui permettent la mise en valeur de ce groupement. Le figure ci-dessous englobe les différents réactifs permettant l'introduction du groupement Fmoc, tels que le chlorure de 9-Fluorénylméthoxyloxycarbonyle

Fmoc-Cl(10), le Fmocazidoformate Fmoc-N₃(11), le 1-binotriazolyl carbonate 9-Fluorénylméthyl Fmoc-OBt(12), et le N-(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy) succinimide Fmoc-OSu (13). L'équipe de Sarino a préparé deux nouveaux polymères sur support solide pour introduire le groupement Fmoc sur une série d'acides aminés. [24-25]

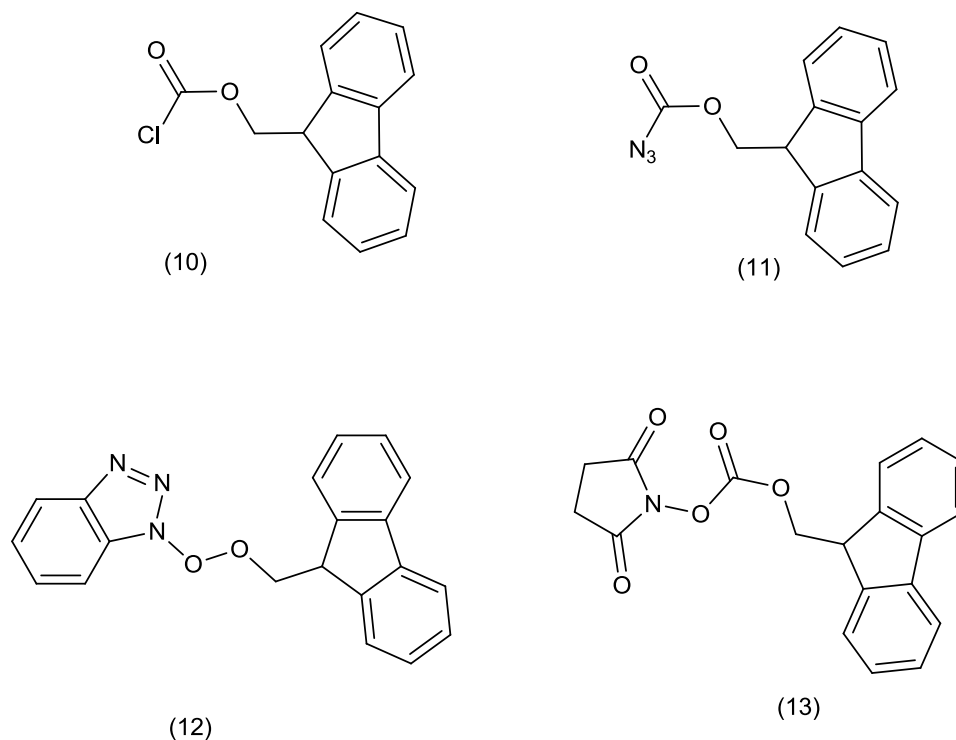


Figure I.5. Différents réactif permettant l'introduction du groupement Fmoc.

I-3-6. Protection/déprotection totale :

I-3-6-1. Groupement acétyle (Ac) :

L'utilisation de (DMAP) comme base et Anhydride acétique $(AcO)_2O$ comme réactif dans solvant de pyridine pendant 4h, donnent la protection totale des fonctions hydroxyles et la fonction amine primaire de D-GlcN. Fuguer.I.6.

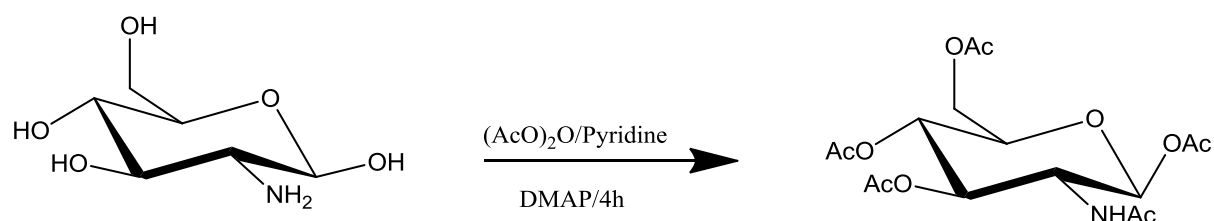


Figure I.6. Protection totale des hydroxyles du glucose avec le groupement acétyle.

Clivage : par l'utilisation de la micro-onde, vise la modernisation et lui simplifier les processus et les rendre moins polluants. [26]

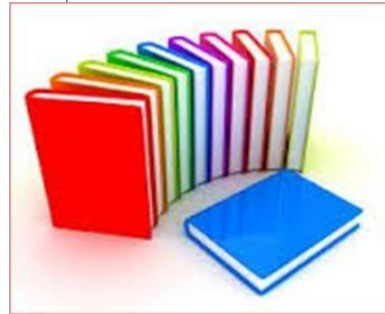
I-4. Conclusion :

Nous avons présenté un aperçu bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs et particulièrement les groupements utilisés pour protéger les alcools et les amines de différentes structures.

L'usage des catalyseurs acido-basiques et des solvants organique dans la protection des fonctions et pour la synthèse chimique de façon général altère l'environnement, des efforts sont engagés ces dernières années afin de diminuer l'usage, la production de substances dangereuses et limiter la dépense énergétique.

Plusieurs technique verts sont aussi apparues telles que la manipulation dans des milieux catalytique ou aqueux, qui ont besoin d'une préparation de la catalyse coûteuse et nécessitent des substances auxiliaires pour le traitement.

Références

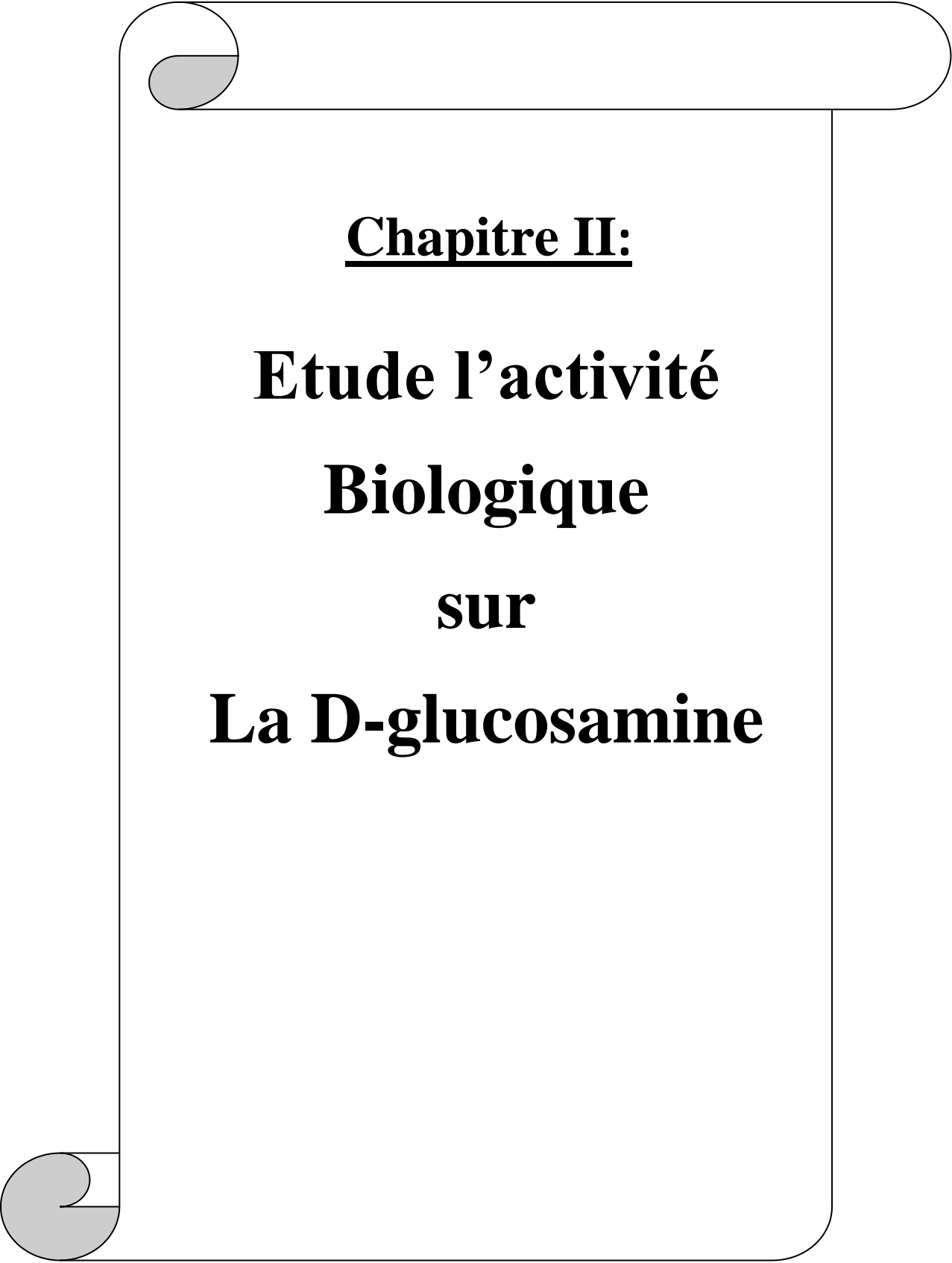


References

Bibliographies

- [1] W.Moukarzel, J.Fitreman, J.M.Marty; Seed- amino- sugarmediated synthesis of gold nanostars, *Nanoscale*, P.3, 3285-3290.66, **(2011)**.
- [2] Y.Bischel, U.VonGunten; Formation of Iodo-Trihalomethanes during Disinfection and Oxidation of Iodide-Containing Waters, *Environmental science and technology*, P.34, 2784-2791, **(2000)**.
- [3] T.E.Towheed, T.P.Anastassiades, B.Shea, J.Haupt, V.Welch, M.C.Hochberg; Glucosamine therapy for Treating Osteoarthritis, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **(2004)**.
- [4] T.E.Mcalindon, M.P.lavalley, J.P.Glulin, D.T.Felson; Glucosamine and chondroitinefortreatment of osteoarthritis; a systematic quality assesment and meta-analysis, *JAMA*, P.283, 75-1469, **(2000)**.
- [5] J.P.Carver; Experimental structure determination of oligosaccharides, *Curr.Opin, Struct.Boil*, P.1, 716-720, **(1991)**.
- [6] a) T.W.Greene, P.G.M.Wuts; Green's protective Groups in Organic Synthesis, *Wiley, New York*, 4th ed, **(2007)**. b) P.J.Kocienski, Protecting Groups, *George Thieme Verlag, Wiley, New York*, 3rd ed, **(2007)**. c) A.J.Pearson, W.R.Roush; Activating agents and protecting groups, *Wiley, New York*, **(1999)**.
- [7] a) R. Belghiche, Z. Cheraiet, M. Berredjem, M. Abbessi, N.E. Aouf ; *Eur.J.CHEM.* P.305, 3, **(2012)**. b) Z. Cheraiet, S. Ouarana, J. Zoibir, M. Berredjem, N.E. Aouf. *Int. J. Chem.* P.3, 4, **(2012)**. c) Z. Cheraiet, S. Hessainie, S. Ouarna, M. Berredjem, N.E. Aouf. *Green. Chem. Lett. Rev.* P. 6, 211, **(2013)**. d) H. K'tir, A. Amira, M. Berredjem, N.E. Aouf, *Chem. Lett.* P.43, 851, **(2014)**. e) A. Amira, H. K'tir, M. Berredjem, N.E. Aouf ; *Monatsh. Chem.* P.145, 851, **(2014)**.
- [8] Julie Couture, L'utilisation de la glucosamine pour traiter l'arthrose, *Le Médecin du Québec*, P.9, 36, **(2001)**.
- [9] Jean-Yves Dionne, Glucosamine soulage les symptômes de l'arthrose, *pharmacien*, **(2011)**.
- [10] I.Setnikar, C.Giacchetti, G.Zanolo Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man *Arzneimittelforschung*, P.36, 729-735, **(1986)**.
- [11] Carlos-vialfa, « Glucosamine – Indications, posologie et effets secondaires », *Santé-Médecine*, **(2014)**.
- [12] B.M.Choudary, N.S.Chowdari, M.L.Kantam, *Tetrahedron*, P.56, 7291, **(2000)**.
- [13] S. Rahal, *Chimie des produits naturels et des éternivants*, Office. Pub.Univ, P.166, **(2016)**.
- [14] R. Ikan, *Natural products : A laboratory Guide*, 2^{ème} Ed, Academic press, P.316, **(2013)**.

- [15] R. Newton, D. Reynolds, C. Webb, S. Roberts, *J. Chem*, vol.1, P.2055, (1981).
- [16] A. Momos, K. Kamie, Y. Nitta, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* , vol.14 , P.199, (1966).
- [17] K. Tsuzuki, Y. Nakajima, T. Watanabe, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron. Lett*, P.989, (1984).
- [18] M. Bodansky, « Principales of peptides synthesis », 1^{ere}Ed, *Springer, New-York*, Vol.1, P.308, (1984).
- [19] I. Osborn, Y. Sweene, *Tetrahedron Asymmetry*, vol.8, P.1693, (1997).
- [20] G. Stahl, R. Walter, C.W. Smith, *J.Org. chem*, Vol.43, P.2285, (1978).
- [21] D.S. Kemp, N. Fotouhi, J.G. Boyd, R.I. Carey, *Int. J. Pept. Protein. Res*, Vol.31, P.359, (1988).
- [22] M. Berredjem, N.D. Aouf, S. Ouarna, Z. Cherait, J. Zoubir, *Int. J. Chem*, vol.4, P.7, (2012).
- [23] L.A.J. Carpino ;*Org. Chem*, P.55, 1673, (1990).
- [24] R. Chinchilla, D.J. Dodsworth, C. Najera, J.M. Sariano; *Tetrahedrom, Lett*, (2001).
- [25] R. Chinchilla, D.J. Dodsworth, C. Najera, J.M. Sariano; *Bioorg, Med, Chem, Lett*, P.12, 1817, (2002).
- [26]H. Bouleghlem, N-D.Aouf, S. Zidane, *Int. J. Engineering and Applications*, vol.7, p.4, (2016).

A decorative graphic of a scroll with rounded ends and a grey shadow on the left side, framing the text.

Chapitre II:

Etude l'activité

Biologique

sur

La D-glucosamine

II-1.Introduction :

L'OMS définit l'arthrose de la façon suivante :

« L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développements, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et kystes sous-chondraux.» [1].

L'arthrose affecte n'importe quelle articulation mais celles qui sont les plus touchées sont la hanche, le genou et la colonne vertébrale puisqu'elles sont les premières à supporter le poids du corps.[2]

II-2.Les protéoglycanes :

Un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un Glucosaminoglycane (GAG).

Les monomères de protéoglycanes assemblés forment les agrécans et chaque agrécane est attaché à une molécule d'acide hyaluronique, composant ainsi des macro-agrégats de très haut poids moléculaire.

Les (GAG) jouent un rôle important dans la structure du cartilage. Ils sont composés de la répétition de deux oses

- Une hexosamine : glucosamine ou galactosamine ;
- Et un autre ose ou acide hexuronique : galactose, acide glucuronique et acide iduronique. [3]

L'assemblage de ces unités disaccharidiques forme une chaîne linéaire sulfatée (sauf pour l'acide hyaluronique) à l'origine du GAG. C'est par le groupement sulfaté que le GAG se lie à une protéine formant ainsi le protéoglycane. Figure II-1

La D-glucosamine est l'hexosamine de base des GAG, elle permet leur synthèse. Cette molécule est présente dans tous les tissus conjonctifs et est un précurseur de la synthèse biochimique des protéines glycosylées et lipides de l'organisme. Elle intervient dans les voies métaboliques conduisant à la synthèse de l'héparine, de la chondroïtine ou de l'acide sialique.[4]

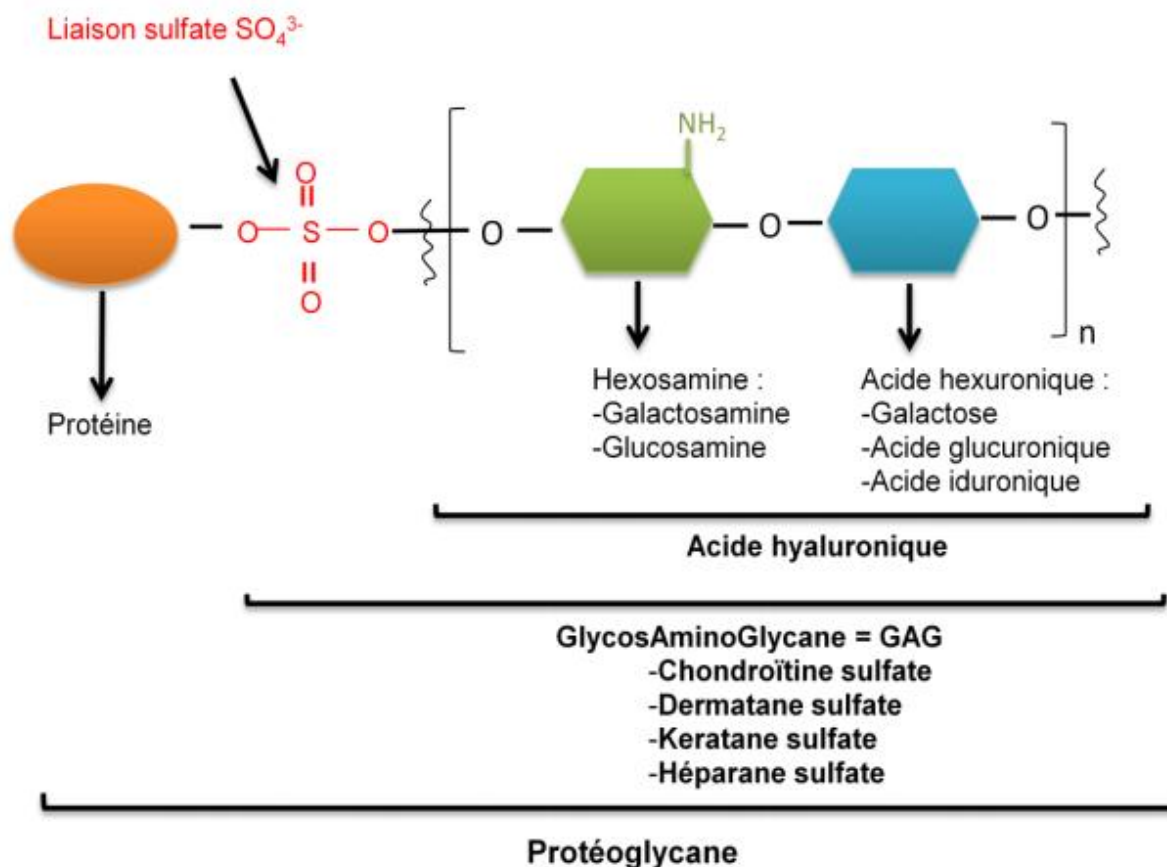


Figure II.1. : Structure d'un protéoglycane

II-3. Propriétés pharmacologique :

La glucosamine est une substance endogène, un composant normal de la chaîne polysaccharidique de la matrice du cartilage et des glucosaminoglycane du liquide synovial. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la glucosamine stimule la synthèse des protéoglycane et des glucosaminoglycane physiologique par les chondrocytes, et de l'acide hyaluronique par les synoviocytes. [5].

II-4. L'origine de glucosamine :

La glucosamine utilisée dans les compléments alimentaires est fabriquéessentielleme-nt en chine. Elle est généralement obtenue après hydrolyse des exosquelettes de crustacés (figure II-2), riche en chitine. La glucosamine peut également être obtenue par synthèse.

L'origine exacte de la glucosamine n'est pas toujours précisée sur l'étiquetage des compléments alimentaires. Il est donc important de demander au laboratoire l'origine des ingrédients utilisée.[6]



Figure II.2.: Carapaces de crustacé

II-5.Effet anti-inflammatoire :

La glucosamine possède un effet anti-inflammatoire puisqu'elle diminue les effets pro-cataboliques de l'IL-1 β [7]. Elle diminue ainsi la production de NO qui prendrait part au processus de destruction du cartilage. Elle entraîne également une diminution de la production de PGE2 en agissant spécifiquement sur la COX-2 et non sur la COX-1 [8].

Associée à la chondroïtine sulfate, une diminution significative de l'expression des facteurs pro-inflammatoires. [9]

II-6.Etude de l'activité antimicrobienne des dérivés à base D-glucosamine:

II-6.1 La paroi bactérienne :

En 1884, Christian Gram montre, grâce à la coloration qui porte son nom, que les bactéries se divisent en deux groupes : les bactéries de coloration de Gram positives, de couleur violette et les bactéries de coloration de Gram négatives, qui sont de couleur rose. Cette différence de coloration a permis de définir deux types de parois. [10]

A ce groupe font part les familles des β -lactamines¹, β -lactamines à base de D-glucosamine² et certains antituberculeux. Bien que la structure des bactéries Gram+ et Gram- soit différente, les parois de ces germes ont en commun la même structure de base en matière de chaîne macromoléculaire.

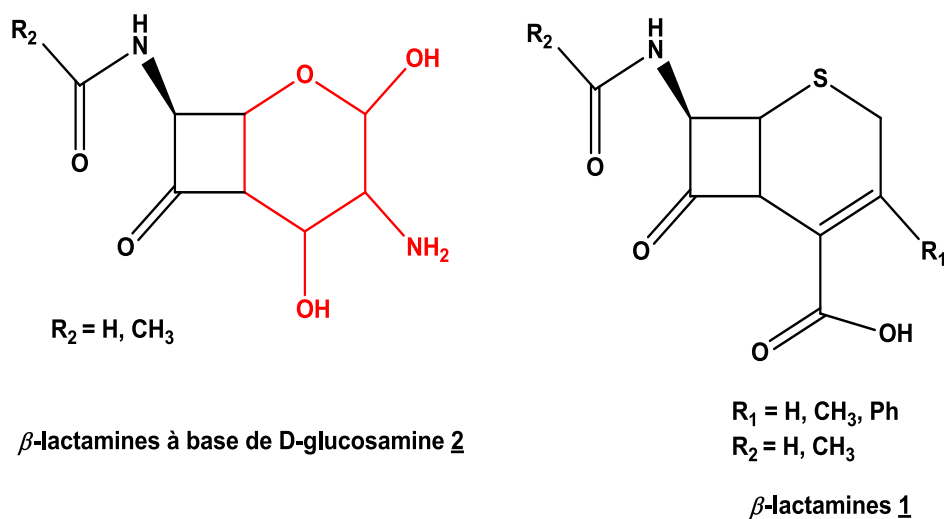


Figure II.3. β -lactamines 1 et β -lactamines à base de D-glucosamine 2

Il s'agit du N-acétyl glucosamine 3 en alternance avec son éther de l'acétyl. Ainsi, la substance de base des parois bactériennes est le peptidoglycane dont l'épaisseur varie entre les bactéries Gram+ et Gram-.

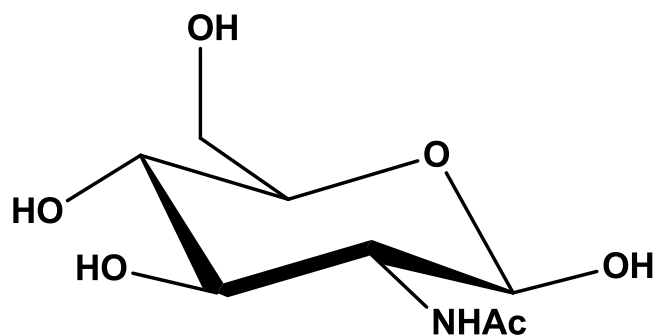


Figure II.4. N-acétyl glucosamine 3

Les antibiotiques de cette famille exercent leur action antibactérienne par l'interférence de différentes étapes de la synthèse du peptidoglycane.[11] Dans les bactéries Gram+, le passage des β -lactamines et l'atteinte de leur cible est simple. Pour les bactéries Gram-, les β -lactamines doivent traverser une couche hydrophobe constituée essentiellement de lipopolysaccharide et lipoprotéine

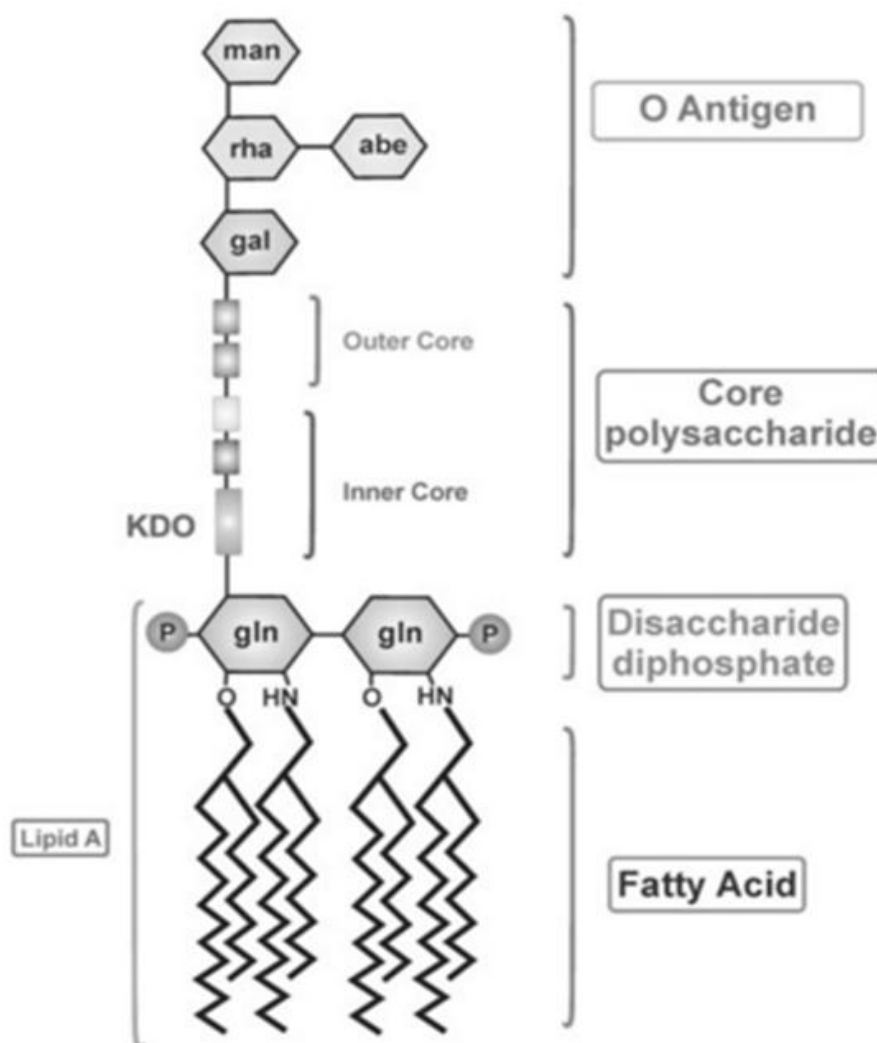


Figure II.5. Lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif

La capacité de traverser cette barrière dépend des propriétés physico-chimiques de chaque antibiotique, et pour que l'activité ait lieu, l'antibiotique doit échapper à l'inactivation par les β -lactamases responsables de l'ouverture du noyau structural constitutif des β -lactamines. L'ouverture du noyau est responsable de la perte d'activité des β -lactamines. [12]. Les glycopeptides agissent en complexant les brins de peptides non liés et en bloquant la transpeptidation. Ils ne traversent pas les pores des membranes externes des Gram- et ne sont donc utilisés que contre les Gram+. [13]

II-7 La glycosylation :

La glycosylation consiste en une modification post-traductionnelle des protéines via le branchement de polymères de sucres plus ou moins complexes au niveau d'acides aminés spécifiques. [14]

Le phénomène de glycosylation est aujourd'hui largement étudié de par le monde notamment pour son importance en médecine et en pharmacologie. [15].

La glycosylation des protéines de surfaces forme la première couche extracellulaire des cellules eucaryotes permettant d'adhérer aux autres cellules, d'être reconnue par les anticorps, les virus et les bactéries ou de reconnaître d'autres cellules. [16]

II.7.1 La glycosylation chez les bactéries :

Il est clair aujourd'hui que les bactéries sont capables de glycosyler leur protéines. Les premières glycoprotéines non eucaryotes ont été découvertes dans la couche S d'une archée halophile. [17]. Les bactéries sont capables de modifier leurs protéines par des O- et N-glycanes possédant en plus des sucres présents chez les eucaryotes, des sucres rares servant à lier le glycane à la protéine.

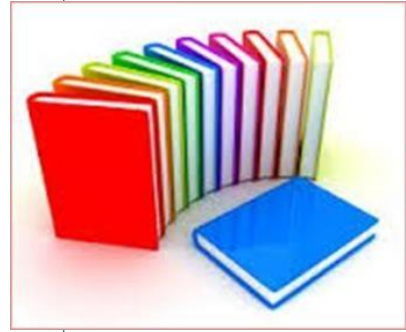
Jusqu'à présent, la glycosylation chez les procaryotes n'a pas été étudiée de manière très active. Il semble cependant, qu'elle occupe une place importante chez certaines bactéries. Par ailleurs, il apparaît une très grande diversité dans la composition de ces glycanes bactériens. Bien que dans les exemples décrits à ce jour, le N-acétylglucosamine n'entre pas directement dans la composition de ces glycanes. [18]

II.8 Conclusion :

Dans ce chapitre, nous apprenons l'importance de la D-glucosamine dans l'activité biologique des bactéries, c'est-à-dire qu'elle est le principal composant des compléments alimentaire pris par les maladies de l'arthrose. Car ils sont constitués de plusieurs composants, dont le plus important est la chondroïtine, qui est le principal élément constitutif de la D-glucosamine.

De plus, il est impliqué dans la synthèse des protéines, et cette dernière est à son tour le principal composant de la paroi bactérienne, qu'elle soit Gram+ ou Gram-.

Référence



Références

Bibliographiques

- [1] T.Eveillard, et A.Bardin, Mieux vivre avec l'arthrose.s.l. :Hachette liver.P.13, (2005).
- [2] C .Le pen, C. Reygrobellet, I. Gerentes, et al. Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Etude COART France. Revue du Rhumatisme. Pp.1326.30 (2005).
- [3] LABRAHA, laboratoire de Rhumatologie Appliquée. Place de glucosamine dans le cartilage. [Citation : 6.juin 2012.]
- [4] D.Baron, L'arthrose : de la clinique au traitement. Paris : Med'Com, (2011).
- [5] Vidal.Vidal. : Le Dictionnaire-Glucosamine.88s.l. :Vidal, P. 656.2514, (2012).
- [6] Nutriform. Quand la mécanique fait mal. Nutriform' : le bimestriel des compléments alimentaires. Pp.38.43, (2010).
- [7] AR,Shihkman, Kuhn, K, Alaaeddine, N et al. N-acetylglucosamine prevents IL-1beta-mediated activation of human chondrocytes.JImmunol. pp. 5155 .60, (2001).
- [8] BC, Jang, SH, Sung, JG, Park, et al. J Biol Chem. pp. 1329-40, (2007).
- [9] PS, Chan, JP, Caron, et MW, Orth.Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin-1-beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. J, Rheumatol.pp. 1329-40, (2006).
- [10] S. Dramsi, S. Magnet, S. Davison, and M. Arthur, Covalent attachment of protiens to peptidoglycan.FEMS Microbiol.pp. 307.320, (2008).
- [11]R.G.Finch, D.Greenwood, S.R.Norrby, R.G.Whitley .Antibiotic and Chemotherapy. Elsevier Limited. China. p. 11.366, (2010).
- [12] Z.Tozyka, T.Murakawa. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice.Informa Healthcare USA Inc, New York, the United States of America, pp. 131, (2007).
- [13]P. R. Murray, K. S. Rosenthal, M. A. Pfaller. Medical Microbiology.Elsevier ed. Philadelphia.p.960, (2009).
- [14] R. Apweiler, H. Hermjakob, and N. Sharon, On the frequency of protein glycosylation, as deduced from analysis of the SWISS-PROT database. BiochimBiophysActa 1473; 4.8 (1999).

- [15] P.M. Rudd, M.R. Wormald, R.L. Stanfield, M. Huang, N. Mattsson, J.A. Speir, J.A. Digennaro, J.S. Fetrow, R.A. Dwek, and I.A. Wilson, Roles for glycosylation of cell surface receptors involved in cellular immune recognition. *J Mol Biol* 293, 351.366.(1999).
- [16] R.A. Dwek, *Glycobiology, Toward Understanding the function of Sugars*, Chem Rev 96, 683.720. (1996).
- [17] M.F. Mescher, and J.L. Strominger, Purification and characterization of a prokaryotic glycoprotein from cell-envelope of *Halobacterium salinarum*. *J. Biol. Chem* , 251, 2005.2014. (1976).
- [18] E. Stimson, M. Virij, K. Makepeace, A. Dell, H.R. Morris, G. Payne, J.R. Saunders, M.P. Jennings, S. Barker, M. Panico, and et al. Meningococcal pilin, a glycoprotein substituted with digalactosyl 2,4-diacetamido-2,4,6-trideoxyhexose. *Mol Microbiol* 17, 1201.1214.(1995).

Conclusion générale



La réalisation du présent mémoire nous a permis l'étude l'activité et dérivés modifiée à base de D-Glucosamine

D-glucosamine est un amino-sucres monosaccharide qui correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en position C-2. Elle est utilisée comme substrat pour la synthèse des glucosaminoglycanes et peut être obtenue de façon naturelle par extraction de la chitine, Elle se présente généralement sous la forme de chlorhydrate de glucosamine.

Il a des propriétés chimiques comme une petite masse moléculaire et elle est très soluble dans l'eau et dans les solvants organiques hydrophiles par exemple méthanol.

La glucosamine est utilisée pour lutter contre les symptômes de l'arthrose et soulager les douleurs et pour ralentir l'évolution de l'arthrose, en tant que complément alimentaire, peut être employée toute tranquillité car elle est réputée sans danger.

Nous avons étudié la protection/déprotection sélective des divers groupements protecteurs est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements, les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions (hydroxyles et amines et carboxyles) sont : Ac, Boc...ect.

L'activité biologique à base de D-glucosamine est font part la maladie de l'arthrose dans L'OMS et effets inflammatoire de glucosamine et la différence entre la paroi de bactérie Gram- et Gram+ dans les familles des β -lactamines¹ et β -lactamines². Il s'agit du N-acétyl glucosamine en alternance avec son éther de l'acétyle et la capacité de traverser cette barrière dépend des propriétés physico-chimiques de chaque antibiotique.

Perspectives

Ces résultats encourageants laissent entrevoir une question positive à la glucosamine, groupements protecteurs modifie et l'activité biologique sur antibiotique et/ou native.