



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : **CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Par :

M^{lle} Asme Bouchekif

Sur le thème

Synthèse de cibles de chimiothérapie métabolique

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

Mr. Mostefa Kara Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr. Bensaid Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Examinateur
Mme Keniche Assia.	Maitre de conférences B	Centre Universitaire de Maghnia	Examinatrice
Mr Kajima Mulengi Joseph	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrant

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

Dédicace

A mes parents

A mes frères et mes sœurs

A ma famille

A mes amis

A tous ceux qui me sont chers...

Remerciements

*Ce travail a été réalisé au sein dans le cadre de deux projets de recherche, un projet à impact socio-économique et un projet ATRSS, tous les deux dirigés par Monsieur le Professeur **J. Kajíma Mulengí**, du département de chimie de faculté des sciences.*

*Ce mémoire n'aurait pas se faire sans l'assistance, le professionnalisme et la disponibilité de mon directeur de mémoire, monsieur **J. Kajíma Mulengí***

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements Pour son soutien, sa confiance, pour la qualité de son encadrement, le temps, sa rigueur, sa patience et sa méthodologie. De plus les conseils qu'il m'a procurés tout au long de la rédaction, ont toujours été clairs et enrichissants, me facilitant grandement la tâche et me permettant la finalisation de ce mémoire.

*Mes plus sincères remerciements au Mr **B. Mostefa Kara**, pour l'honneur qu'il me fait de présider le jury de ce mémoire.*

*J'exprime toute ma gratitude aux membres des jurys Mr **O. Bensaíd** et Mme **A. Keníche** Pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*Je tiens à remercier Mr **A. Berayah**, le directeur de laboratoire de macromolécule, pour m'avoir permis de réaliser les spectres infrarouge dans son laboratoire.*

*Un merci tout particulier à Mr **S. Benabedellah** Ingénieur du laboratoire de macromolécule, pour tous les spectres infrarouges et leur disponibilité lors de mes différents séjours au sein du laboratoire.*

A tous ceux qui à des degrés divers m'ont aidé à l'élaboration de ce travail, j'exprime ma profonde gratitude pour leur gentillesse, leur amabilité et leur disponibilité

Enfinement, je remercie tous les enseignants qui m'ont suivi le long de mes études, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce présent travail.

 **Merci du fond du cœur !**

Liste des abréviations

ADN : L'acide désoxyribonucléique

DCC: N, N'-dicyclohexylcarbodiimide

DCM: dichloromethane

DCU: dicyclohexylurée

HOBt: hydroxybenzotriazole

IR: infra-rouge

TMSCl : chlorure de tri méthyl silyl

DMF : N,N-diméthylformamide

BnBr : bromure de benzyle

TBAI : l'iodure de tétrabutylammonium

THF : tétra hydro furane

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse du radical superoxyde dans la mitochondrie

Schéma 2 : synthèse des dérivés de l'acide cinnamique

Schéma 3 : synthèse de la vanilline

Schéma 4 : activité de quelques antioxydants phénoliques

Schéma 5 : protocole de rétro synthèse

Schéma 6 : acylation des phénols

Schéma 7 : silylation du 2,3-dibromophénol

Schéma 8 : synthèse de la colchicine

Schéma 9 : mécanisme de la protection de la vanilline

Schéma 10 : synthèse de Knoevenagel

Schéma 11 : mécanisme de condensation de Knoevenagel

Schéma 12 : mécanisme de la réduction

Schéma 13 : mécanisme de couplage des trois acides

Schéma 14 : synthèse des hybrides par couplage

Schéma 15 : première protection

Schéma 16 : deuxième protection

Schéma 17 : Troisième protection

Schéma 18 : schéma réactionnel de synthèse de Knoevenagel

Schéma 19 : schéma réactionnel de la réduction de nitrile

Schéma 20 : couplage avec l'acide pyruvique

Schéma 21 : couplage avec l'acide férulique

Schéma 22 : Schéma réactionnel de couplage avec l'acide caféique

Figure 1 : mécanisme d'apparition du cancer

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des schémas

Table des matières

<i>I- Introduction générale</i>	1
<i>II- partie bibliographique</i>	2
1- Traitements du cancer	3
a- Traitements classiques	3
b- Traitements métaboliques	4
2- Antioxydants.....	5
a- Cancer et stress oxydatif	5
b- Synthèse et applications des antioxydants dans la thérapie	6
<i>III- Travail effectué</i>	8
1- Plan du travail	9
2- Protection de la fonction phénol	10
3- Condensation de Knoevenagel	12
4- Réduction du nitrile	13
5- Couplage peptidique	14
<i>IV- Conclusion et perspectives</i>	18
<i>V- Partie expérimentale</i>	20
<i>VI. Références</i>	30

Introduction générale

Introduction générale :

Généralement, le cancer se définit comme une maladie caractérisée par une multiplication cellulaire incontrôlée. La perte du contrôle de la division et de la multiplication cellulaire au cours de la mitose conduit à la formation d'une masse anormale de cellules qui s'appelle «tumeur». ^[1].

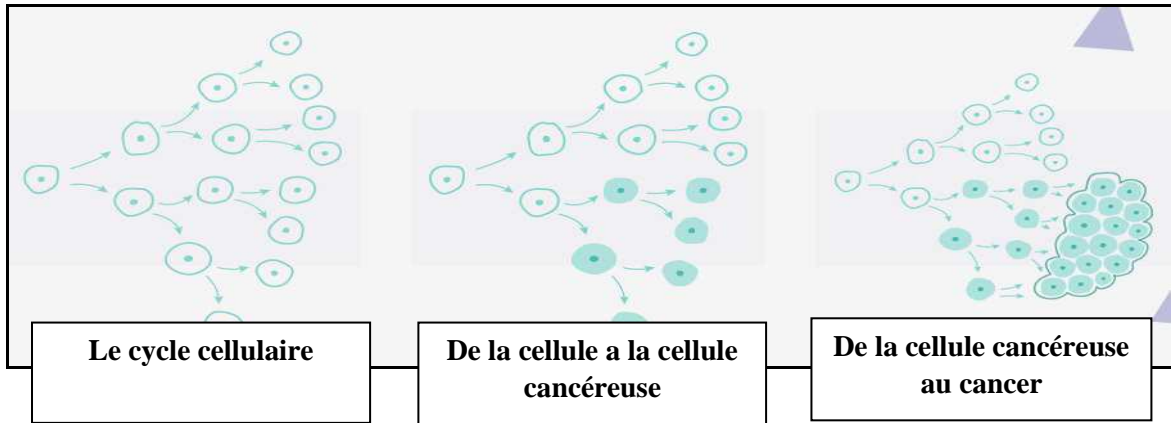


Figure 1 : mécanisme d'apparition du cancer

L'une des caractéristiques des cellules tumorales est leur multiplication et développement qui se font en dehors des mécanismes qui gèrent le développement des cellules normales. Cela exige la création de nouveaux vaisseaux sanguins pour répondre et faire face aux besoins nutritionnels de ces cellules (substances nutritives et oxygène) à partir de vaisseaux existants. ^[3] C'est cette poussée de nouveaux vaisseaux sanguins qu'on appelle « *angiogénèse* ».

La prolifération anarchique de ces cellules et leur besoin d'espace vital conduit à la migration des cellules cancéreuses vers d'autres organes, à travers la circulation sanguine (angiogénèse) ou lymphatique. Une tumeur qui s'installe dans un autre tissu est dite maligne (cancer métastatique), alors que celle qui reste sur son site d'origine est dite bénigne ou primitive. ^[4,5]

Le docteur Warburg a remporté le prix de noble en 1931 pour sa découverte sur le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses, qui est fondamentalement différent de celui des cellules saines, concernant notamment le métabolisme du glucose. Cette particularité est mise à profit dans l'approche dite "métabolique" du traitement du cancer.

Le but du traitement métabolique est de permettre à la mitochondrie de brûler préférentiellement les graisses au détriment du sucre afin d'aboutir notamment à :

- renforcer les cellules saines de l'organisme, et fragiliser les cellules tumorales.
- améliorer le bien-être des malades et augmenter l'efficacité des traitements classiques.
- diminuer les effets secondaires.

Notre travail vise la synthèse de quelques hybrides phénoliques susceptibles d'inhiber les réactions d'oxydation de type radicalaire aux niveaux des mitochondries, et donc la régénération du fonctionnement mitochondrial optimal, tout en constituant un moyen de prévention du cancer, l'inhibition de son installation et sa croissance.

Données bibliographiques

1. Traitements du cancer

Les traitements du cancer ont pour objectif d'obtenir la guérison (élimination de la tumeur et/ou suppression des cellules cancéreuses). Si la guérison ne s'installe pas de manière durable, le traitement cherche d'augmenter la durée de l'espérance de vie du malade, en essayant d'arrêter l'évolution de la pathologie le plus longtemps possible. Par ailleurs, il tente également d'améliorer la qualité de vie du patient, ce qui lui permettrait de mener une vie quasiment normale. A cet effet, le traitement vise l'atténuation des symptômes les plus contraignants de la maladie.^[6]

a- Traitements classiques : Le cancer, une maladie génétique

L'acide désoxyribonucléique (ADN), est le support de toute l'information génétique. Il est toujours soumis à des altérations qui affectent son intégrité. Ces dernières sont dues soit à des agents externes (facteurs environnementaux), notamment des substances cancérigènes naturelles ou de synthèse, absorbées par l'alimentation ou inhalées (virus, bactéries, tabac, agents chimiques ou radiations ionisantes et/ou radiations électromagnétiques). Elles peuvent également provenir de facteurs internes (mutations, additions ou modifications de la séquence d'ADN, modifications épigénétiques). En majeure partie, les altérations de l'ADN des cellules passent souvent inaperçues, car les systèmes de réparation de l'ADN se chargent en permanence de corriger ces défauts. Cependant, dans des cas rares, une mutation peut s'installer, demeurer et changer l'expression des facteurs qui contrôlent la multiplication cellulaire, comme les oncogènes ou les suppresseurs de tumeur. Ces dérèglementations provoquent à plus ou moins long terme l'apparition d'une tumeur.^[7]

La panoplie des traitements classiques s'occupe de nombreuses formes de cancer et il en découle plusieurs traitements qui varient selon le type de la tumeur. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux. Nous passons en revue brièvement quelques traitements classiques.

- **La chirurgie**

La chirurgie permet de confirmer le diagnostic et d'enlever, par ablation chirurgicale, de la tumeur et éventuellement de ses extensions. Il est utile de signaler que l'intervention chirurgicale n'est pas dépourvue de risques. En effet, une des conditions indispensables pour obtenir une guérison du cancer par chirurgie est non seulement l'élimination de la tumeur ou l'organe touché, mais aussi une partie du tissu sain autour de la tumeur ainsi que les ganglions voisins. A cet effet, cela est réalisé pour éliminer d'éventuelles cellules en migration ou en dissémination. Dans le cas du cancer du sein par exemple, on recourt généralement à une mastectomie, alors qu'il est possible de conserver l'organe dans 60% de cas.^[7,8]

- **La radiothérapie**

La radiothérapie recourt à diverses sources et modalités de rayonnement (électrons, protons, neutrons ou photons émis par accélération des particules, ou les rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives). Malheureusement, le monde scientifique se rend de plus en plus compte que l'irradiation de toutes origines délivre une puissance ionisante de 4 à

10 000 fois supérieure à celles de rayons X classiques, ce qui fait qu'elle peut être à l'origine d'une tumeur, d'autant qu'elle cible également les tissus sains^[18-22].

- **Les traitements chimiques**

La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux ou locorégionaux, alors que les traitements chimiques permettent de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme.

- ✓ **La chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des produits chimiques (médicaments) contre les cellules cancéreuses. Cette thérapie agit indistinctement sur toutes les cellules, aussi bien les cellules cancéreuses, celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie, mais aussi les cellules saines.

- ✓ **L'hormonothérapie**

L'hormonothérapie est un traitement à base de différentes hormones parmi lesquelles : les hormones de croissance, les hormones sexuelles, les hormones thyroïdiennes et bien d'autres molécules endogènes. Elle inhibe la prolifération de cellules cancéreuses sensibles.

- ✓ **L'immunothérapie**

L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme pour faire face aux cellules cancéreuses.

L'inconvénient majeur des traitements chimiques est la chute temporaire des cheveux, des vomissements, nausées, la fatigue, des troubles sexuels et/ou une prise de poids, et parfois l'installation d'une dépression.^[7,8]

b- Traitements métaboliques : Le cancer, une maladie métabolique

Le métabolisme est l'ensemble des réactions qui accompagnent la production d'énergie utilisable au sein d'une cellule. Ces réactions sont des transformations chimiques qui se produisent par le biais d'un processus d'oxydoréduction des substances nutritives comprenant notamment les glucides, les protéines et les lipides.

De très nombreuses études consacrées au métabolisme énergétique ont confirmé que le cancer était principalement une maladie métabolique, car il est lié aux perturbations dans le processus de la production d'énergie.^[9] Au niveau des mitochondries, les cellules doivent brûler les sucres et les acides gras pour produire de l'énergie en présence d'oxygène.^[6] Cependant, le métabolisme des cellules cancéreuses est préférentiellement basé sur la fermentation pour produire de l'énergie cellulaire. C'est cela qui est connu sous le nom de « l'effet Warburg ».^[1, 10]

Au cours de leur métabolisme, les cellules tumorales transforment le glucose en acide lactique qu'elles relâchent dans leur environnement. Cela se traduit par une acidification du milieu

extérieur où les cellules saines ne peuvent survivre, au contraire des cellules cancéreuses. Ce comportement de cellules tumorales explique les métastases. ^[11]

Le traitement métabolique est une alternative aux traitements conventionnels. Il peut être associé à un traitement classique, qu'il s'agisse d'une thérapie ciblée, d'une radiothérapie ou encore d'une chimiothérapie à dose raisonnable. ^[1] Le traitement ciblé a recours à des médicaments pour cibler des molécules spécifiques, comme des protéines présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses. Il cherche à perturber leur métabolisme.

2. Antioxydants

a- Cancer et stress oxydatif :

De nombreuses pathologies ont pour origine **le stress oxydatif** : il s'agit d'une mutagenèse définie comme une perturbation des équilibres endogènes entre le système producteur des espèces réactives oxygénées et le système de défense contre les radicaux libres, constitué par les antioxydants. ^[12] **Les espèces réactives**, encore appelées radicaux libres sont des espèces chimiques neutres ou chargées, instables et toxiques (dérivés de l'oxygène) qui possèdent sur leur orbitale externe un électron célibataire. Les radicaux libres attaquent les acides nucléiques (l'ADN), les lipides et les protéines. ^[10]

- **Mécanismes de génération des espèces réactives :**

Le blocage du transfert des électrons par découplage de la phosphorylation oxydative au niveau de la respiration mitochondriale conduit à un changement du potentiel REDOX qui favorise l'auto oxydation des biomolécules et la génération des ERO. ^[14]

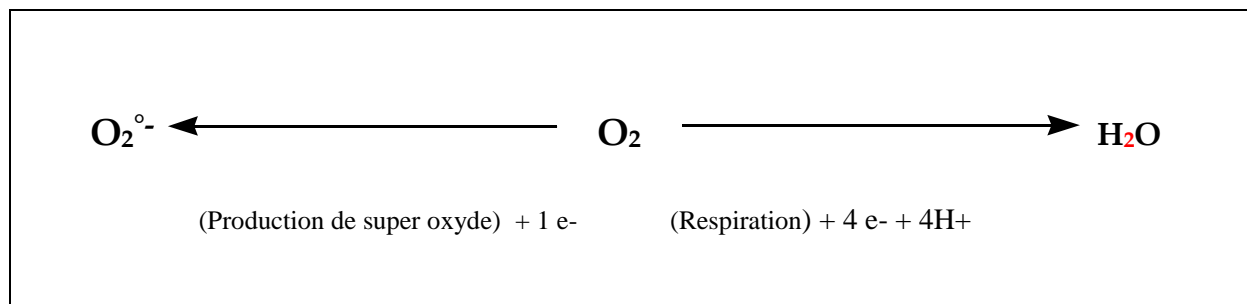


Schéma 1 : Synthèse du radical superoxyde dans la mitochondrie ^[13]

Les antioxydants sont des espèces chimiques plus ou moins complexes qui diminuent le stress oxydatif au sein de l'organisme. Selon leur mode d'action, ils constituent des systèmes de défense qui empêchent l'accumulation des radicaux libres, inhibiteurs d'enzymes oxydantes, chélateurs de métaux. ^[15]

b- Synthèse et applications des antioxydants dans la thérapie

De nos jours, les antioxydants sont très largement utilisés dans de nombreux domaines incluant la diététique, l'agroalimentaire, la cosmétologie, le domaine médical mais également l'industrie moderne. En effet, cette dernière requiert l'utilisation d'antioxydants puissants qui permettent au produit fabriqué de résister à la dégradation. ^[15, 13]

On prend l'exemple des polyphénols qui représentent une classe importante de métabolites secondaires. Leur structure comporte un ou plusieurs groupes phénoliques (un groupe OH greffé sur un noyau aromatique). Leur étude a été croissante en raison de leurs bienfaits sur la santé, notamment grâce à leur pouvoir antioxydant (piégeage des radicaux libres) mais aussi dans la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies comme les cancers, les maladies cardiovasculaires ou dégénératives. ^[16]

Synthèse organique :

Quelques exemples choisis de la littérature illustrent la synthèse de nombreux composés antioxydants, telle que l'acide caféique à partir de l'acide cinnamique après hydrolyse, ou de la coumarine par cyclisation. Il y a aussi l'exemple de la vanilline à partir de l'eugénol (extrait de clous de giroflès) par réaction d'isomérisation suivie d'une oxydation.

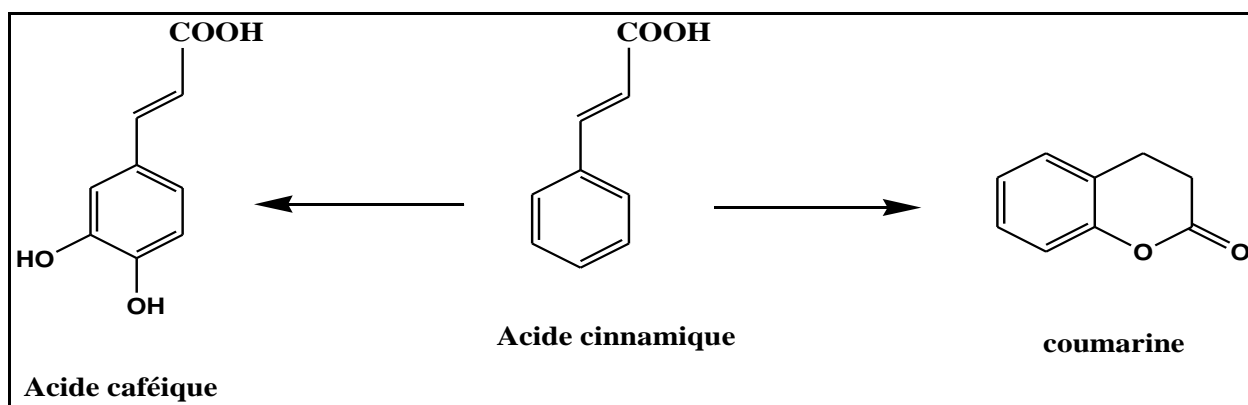


Schéma 2 : synthèse des dérivés de l'acide cinnamique ^[15]

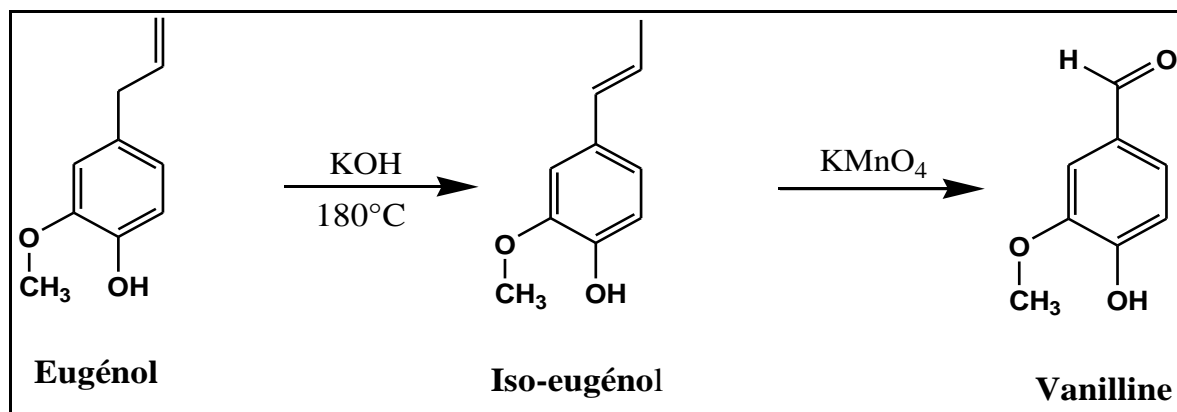


Schéma 3 : synthèse de la vanilline ^[17]

Applications en thérapie :

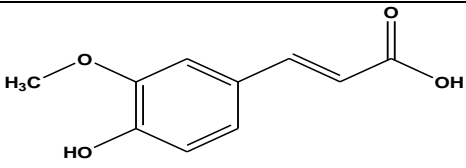
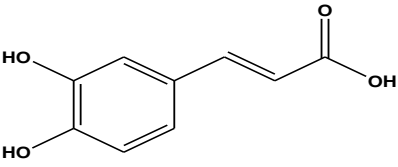
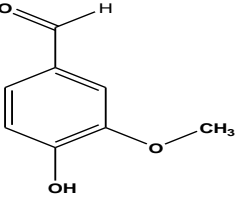
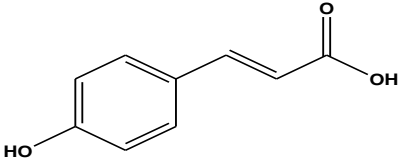
	<p style="text-align: center;">Acide férulique</p> <p style="text-align: center;">Antioxydant, anti-tumoral</p>
	<p style="text-align: center;">Acide caféique</p> <p style="text-align: center;">Antioxydant, anti-inflammatoire, anti-tumoral</p>
	<p style="text-align: center;">vanilline</p> <p style="text-align: center;">Antimicrobienne, antioxydant</p>
	<p style="text-align: center;">Acide <i>p</i>-hydroxy cinnamique</p> <p style="text-align: center;">Antioxydant, anti tumoral, anti-inflammatoire</p>

Schéma 4 : activité de quelques antioxydants phénoliques ^[15]

Travail effectué

1. Présentation de plan de travail :

L'acide cinnamique ainsi que ses dérivés sont connus pour leurs nombreux effets thérapeutiques. Dans le cas spécifique de cet acide, il a été étudié pour ses diverses activités biologiques comme antioxydant, anti tumoral et anxiolytique. Le (*E*)-2-(aminométhyl)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl) acrylate de méthyle est un analogue du (*E*)-2-cyano-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) acrylate de méthyle qui possède une activité antioxydante et anti-tumorale puissante.^[23]

L'objectif de notre mémoire est de pouvoir synthétiser des molécules susceptibles de garder l'activité antioxydante de la vanilline commerciale, tout en l'amplifiant. Ces actions devraient déboucher sur une activité thérapeutique meilleure que le substrat d'origine. Le schéma rétrosynthétique nous emmène à quelques réactifs de départ simples que nous pouvons utiliser pour reconstruire la molécule cible.

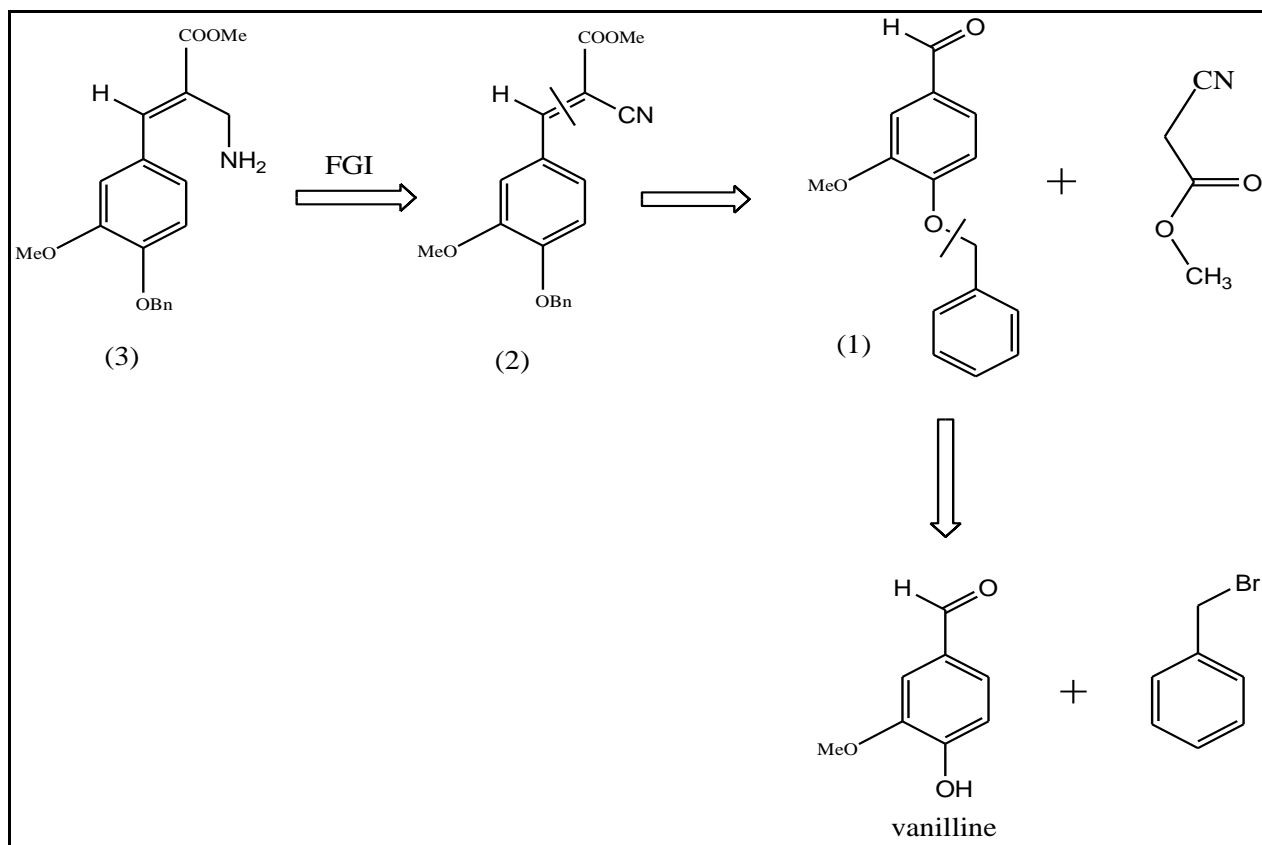


Schéma 5 : protocole de rétro synthèse

La base de l'ensemble de notre synthèse est la synthèse de Knoevenagel dans laquelle nous engageons la vanilline commerciale avec le bromure de benzyle comme groupe protecteur de l'hydroxyle phénolique. Il est bon de signaler qu'il existe d'autres méthodes de protection de la fonction phénolique que nous exposons brièvement ci-dessous.

2- Protections de la fonction phénol

A cause de son acidité, le groupe hydroxyle OH doit être protégé car son hydrogène mobile peut interférer avec des sites basiques, susceptible de réagir avec une base.

Protection du phénol sous forme d'acétate.

L'acétylation des alcools et des phénols représente une réaction importante pour le chimiste organicien de synthèse. En effet, cette réaction est fréquemment utilisée pour la dérivatisation et la caractérisation d'alcools, ainsi que pour d'autres transformations. La réaction est habituellement effectuée en utilisant des chlorures d'acyle ou les anhydrides correspondants en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine. Elle peut être accélérée lorsqu'on travaille en présence de la 4- (diméthylamino) pyridine (DMAP) comme catalyseur.

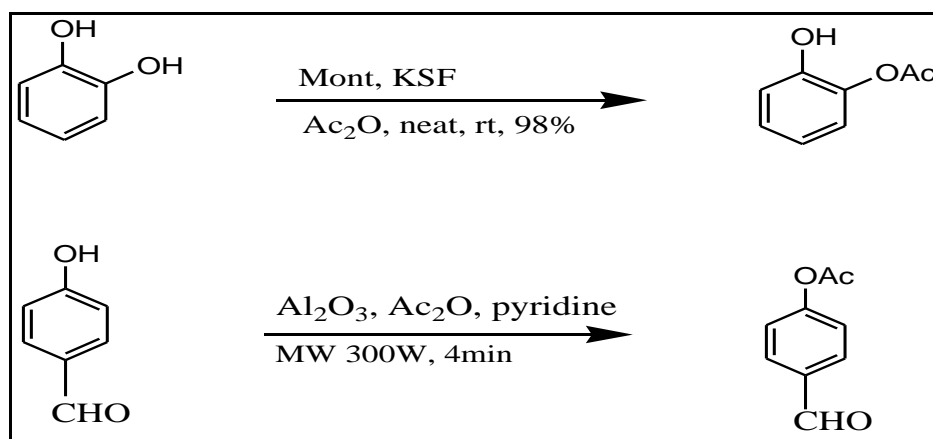


Schéma 6 : acylation des phénols.

Protection du phénol par le groupe silyle.

La protection des groupes hydroxyles sous forme d'éthers silylés a été largement utilisée en synthèse organique. Les éthers silylés sont faciles à préparer, ils résistent à l'oxydation et présentent une bonne stabilité thermique et une faible viscosité. De plus, ils sont facilement récupérables à partir de leurs composés parents. Parmi les méthodes de silylation les plus répandues, on recourt souvent à la triméthylsilylation en utilisant une variété de réactifs de silylation.^[24]

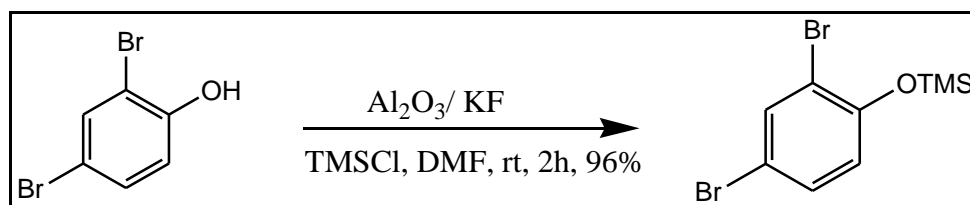


Schéma 7 : silylation du 2,3-dibromophénol

Benzylation de phénol.

Le groupe benzyle est bien utilisé comme groupe protecteur des hydroxyles aussi bien ceux des alcools que ceux des phénols. On utilise généralement soit le chlorure ou le bromure de

benzyle. Cependant, il faut disposer d'une hotte qui fait une bonne extraction des vapeurs de ces réactifs. ^[25]

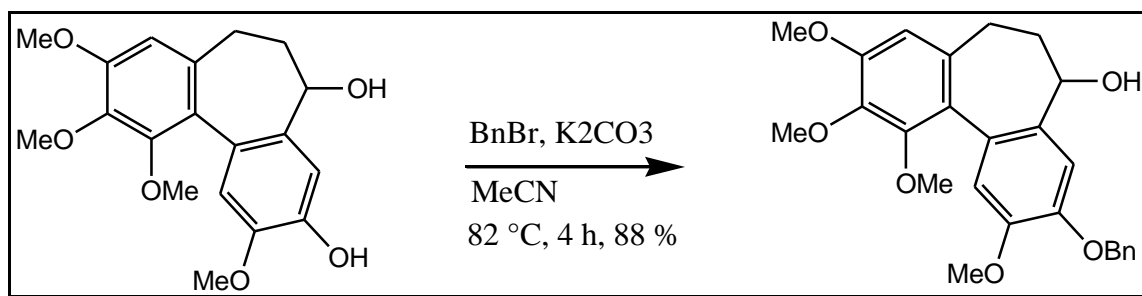


Schéma 8 : synthèse de la colchicine ^[26]

Ce schéma, relatif à la synthèse de la colchicine, montre la chimiosélectivité lors de la protection des fonctions alcool et phénols. On voit clairement la réactivité plus importante pour les phénols que celle des alcools vis-à-vis de la benzoylation.

Protection effectuée.

La vanilline possède plusieurs activités biologiques notamment des activités antioxydant et anti tumorales. ^[15] Nous avons réalisé la réaction de benzoylation en utilisant la vanilline avec le bromure de benzyle en présence d'une base pour obtenir le 4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde. Après l'évaporation du solvant, on obtient des cristaux blancs dont la purification du produit a été conduite en passant par plusieurs tests de solubilité pour arriver au bon solvant de recristallisation. Finalement, nous avons pu trouver le mélange eau/éthanol (2:1) comme système de solvants le mieux indiqué pour notre purification. Après la recristallisation nous avons obtenu un rendement en produit pur de 54,77 %

Mécanisme :

La réaction entre la fonction phénolique de la vanilline et le bromure de benzyle se déroule selon un mécanisme de substitution nucléophile, avec le groupe hydroxyle jouant le rôle de nucléophile.

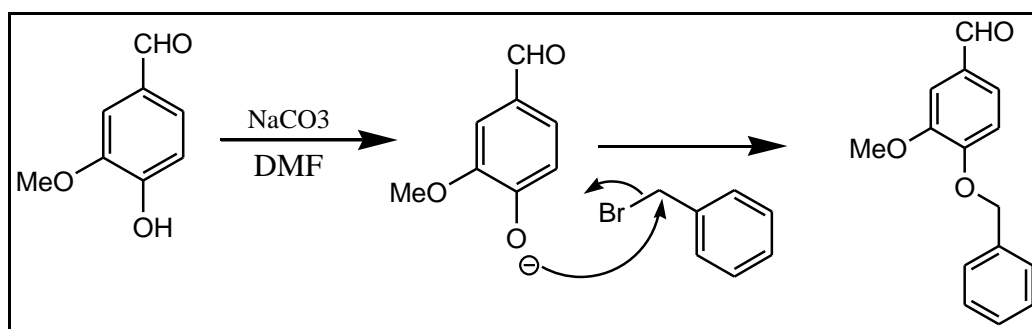


Schéma 9 : mécanisme de la protection de la vanilline

3- Condensation de Knoevenagel

La condensation de Knoevenagel d'aldéhydes et des cétones avec des composés à méthylènes actifs est une méthode importante et largement utilisée pour la formation de liaisons carbone-carbone en synthèse organique ^[27]. C'est un procédé important pour la synthèse des acides α , β insaturés.

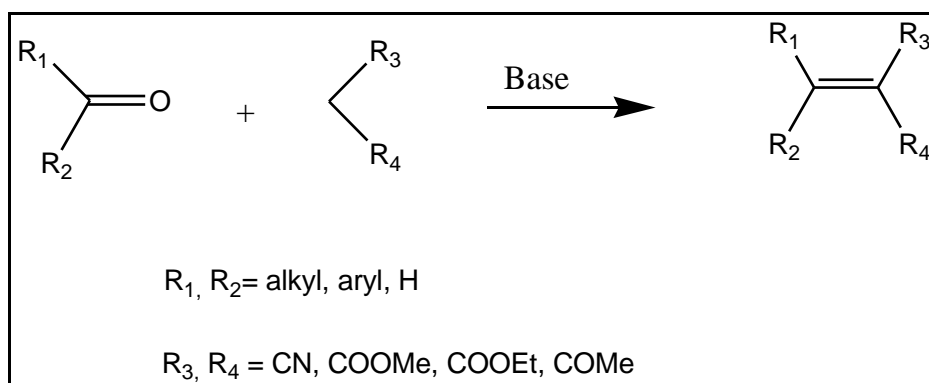


Schéma 10 : synthèse de Knoevenagel ^[28]

Condensation effectuée

La réaction que nous avons effectuée nous a permis d'accéder au produit désiré en faisant réagir la vanilline protégée avec le cyanoacétate de méthyle en présence de carbonate d'ammonium. La réaction se déroule à 100 °C pendant 1 h. A la fin de la réaction, le traitement du mélange réactionnel par une solution acide conduit à un solide jaune pâle qui est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (4 :1). On obtient ainsi 91% du (*E*)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate de méthyle.

Mécanisme

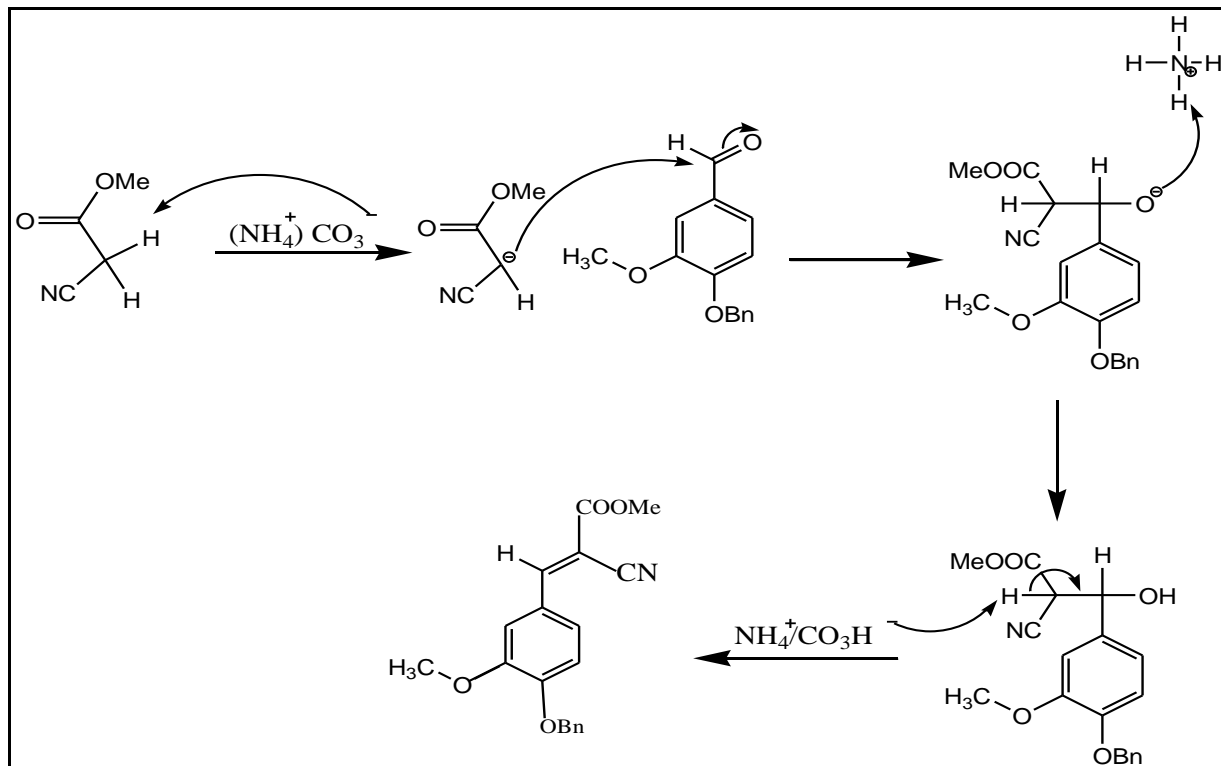
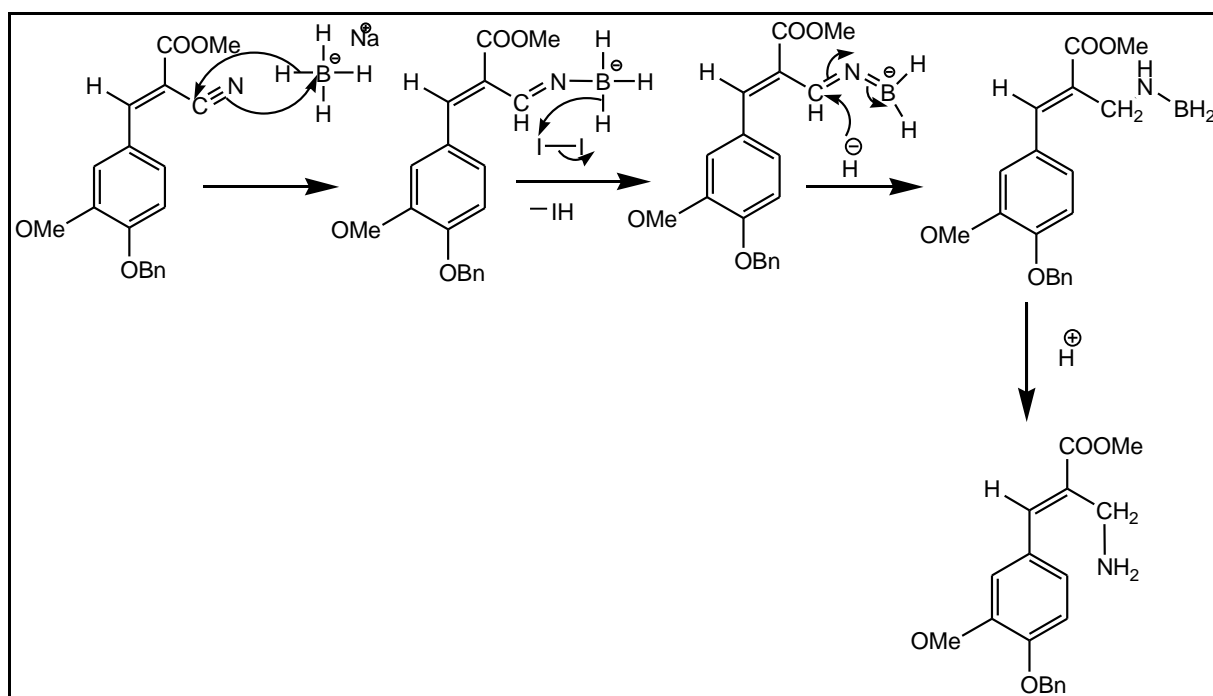


Schéma 11 : mécanisme de condensation de Knoevenagel

Une fois que nous avons sous la main le dérivé cinnamique, nous pouvons le fonctionnaliser en modifiant soit la fonction ester, soit le nitrile. Cela nous permettait d'accéder à des dérivés nouveaux. Nous avons choisi de réduire la fonction nitrile en amine afin de procéder à des couplages peptidiques, nous permettant d'avoir des hybrides innovants. En effet, comme nous l'avons dit dans les rappels bibliographiques, nous avons comme objectif de renforcer le pouvoir antioxydant de nos nouvelles structures. Voilà pourquoi nous avons retenu quelques composés à activités biologiques démontrées comme les acides pyruvique, férulique et caféique.

4- Réduction du nitrile

La réduction nitrile a été réalisée avec le borohydrure de sodium pour obtenir le (Z)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-méthylprop-2-en-1-amine. La réaction a été réalisée dans le THF en présence d'I₂ et le mélange est laissé sous agitation pendant 3h à température ambiante. A la fin, le mélange réactionnel est traité par une solution d'acide pour conduire au produit final avec un rendement de 58.7%.

Mécanisme :**Schéma 12** : mécanisme de la réduction**5- Couplage peptidique**

Le couplage peptidique est une technique de préparation des molécules conduisant à des molécules de petite taille, comparativement aux grosses protéines. La production des peptides consiste à la formation des liaisons peptidiques. La réalisation d'une liaison peptidique entre un acide aminé et un acide carboxylique impose l'activation d'un acide carboxylique par l'utilisation des agents de couplage peptidique pour la formation d'une liaison amide entre la fonction carboxylique et le groupe amino. ^[29, 30]

Couplage effectué

Concernant notre travail, nous avons couplé trois acides qui possèdent des activités anti tumoral et antioxydant tel que l'acide pyruvique, l'acide férulique et l'acide caféique avec l'acide aminé synthétisé. Le couplage est réalisé en présence de DCC et HOBt comme agents activant de couplage.

A cet effet, on fait réagir l'acide aminé et l'acide carboxylique dans le DCM comme solvant, puis on ajoute une solution de DCC dans le DCM et HOBt à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation pendant 24h à température ambiante. À la fin de la réaction, la DCU formée est éliminée par filtration. Pour illustrer notre travail, nous commençons par le couplage avec l'acide pyruvique qui conduit à la formation du (Z)-N-(3-(3-méthoxy-4-méthylphényl)-2-méthylallyl)-2-oxopropanamide. Après l'évaporation du solvant on obtient un sirop marron clair avec un rendement de 41.6 %

Ensuite, le couplage avec l'acide férulique donne le (*E*)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(((*E*)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) acrylamide) méthyl) acrylate de méthyle. Après l'évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans un mélange eau/éthanol pour donner une poudre orange avec un rendement de 69 %.

Enfin, le couplage avec l'acide caféique a permis d'accéder au (*E*)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(((*E*)-3-(3,4-dihydroxyphényl) acrylamide) méthyl) acrylate de méthyle. L'évaporation du solvant donne des cristaux de couleur marron avec un rendement de 80 % après la recristallisation.

Mécanisme :

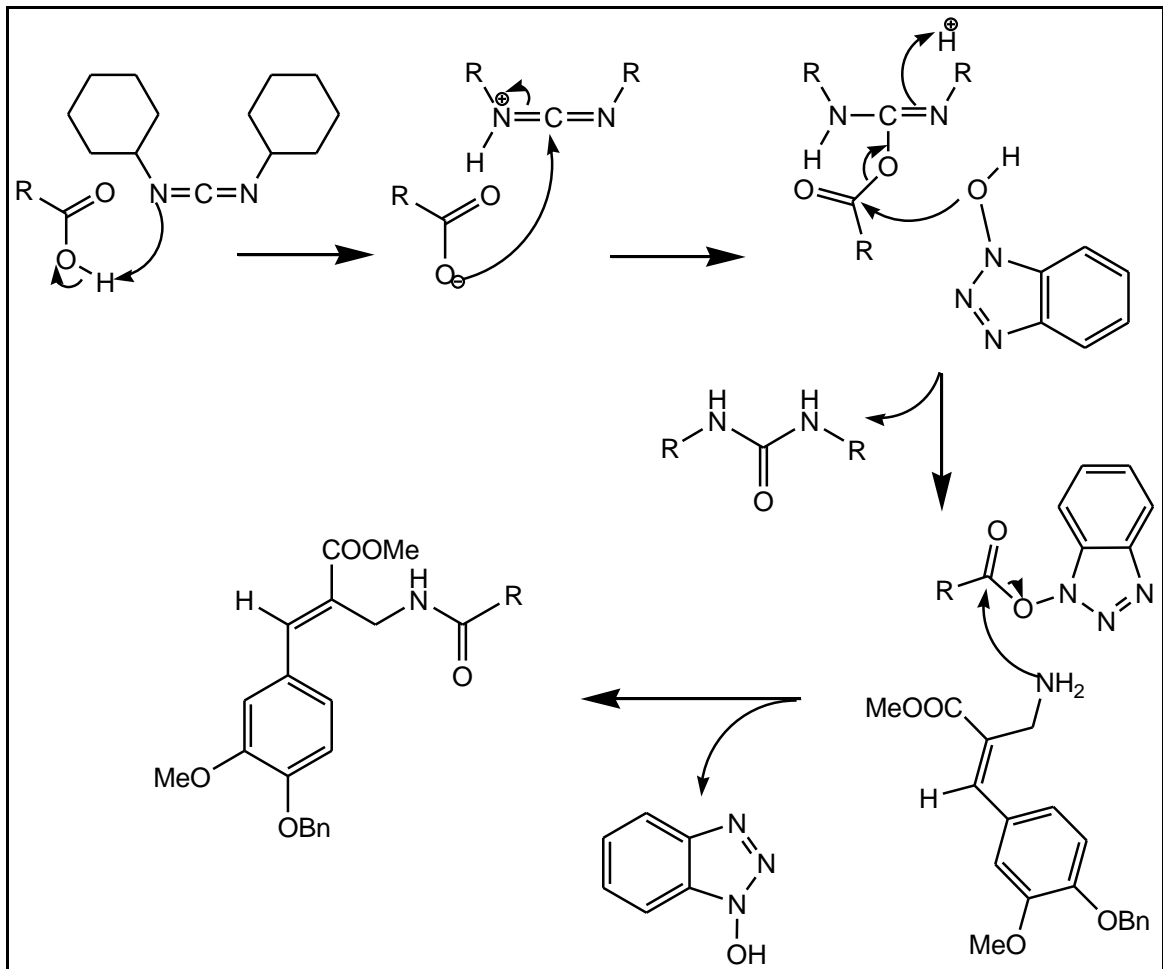


Schéma 13 : mécanisme de couplage des trois acides

L'ensemble de ces couplages menant aux hybrides est indiqué dans le schéma ci-dessous.

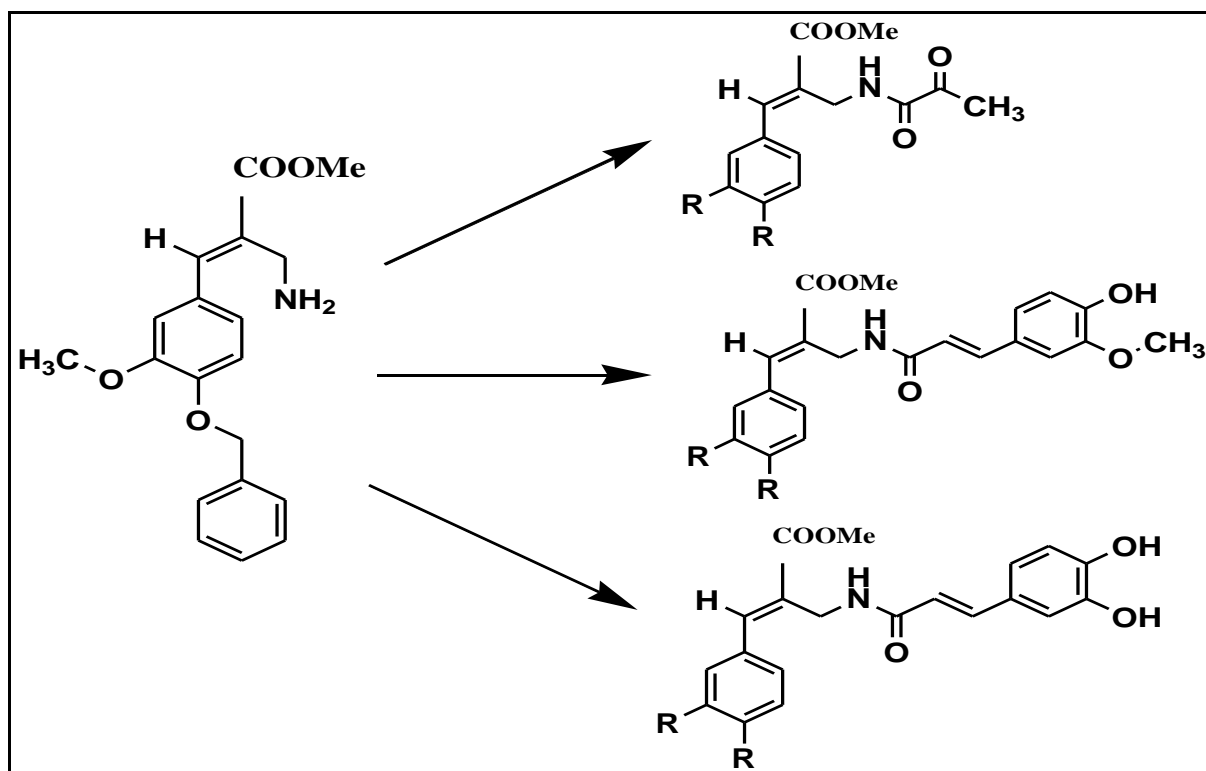


Schéma 14 : synthèse des hybrides par couplage

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'efficacité d'un traitement est corrélée à l'utilisation d'une ou plusieurs molécules qui ciblent les voies signalétiques de la maladie. Dans notre travail le cancer est notre préoccupation principale.

La première partie de notre mémoire présente des généralités sur le cancer et les différences entre les traitements classiques et les traitements métaboliques. Or, il paraît de plus en plus évident que le cancer est une maladie métabolique si bien que les traitements adaptés doivent être du même registre.

La deuxième partie de notre travail décrit les différentes étapes de la synthèse de l'acide aminé (Z)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-méthylprop-2-en-1-amine avec un rendement de 58,71%. Cette synthèse est suivie par le couplage peptidique avec trois acides bioactifs dans le cadre de l'amélioration potentielle du profil thérapeutique de l'hybride synthétisé.

Le développement de nouvelles molécules ou cocktails antioxydants et anti tumoraux dans le domaine pharmacologique dépendent de l'avancement des connaissances sur le rôle de stress oxydant dans les maladies métaboliques. C'est la raison qui nous a conduits à cibler ces produits synthétisés dont la synthèse utilise des réactifs qui ont fait leurs preuves en tant que substances qui protègent les organes et améliorent l'immunité.

Ce travail de synthèse organique ouvre des perspectives destinées à optimiser les synthèses en concertation permanente avec les connaissances de la biologie. Tout cela permettrait de diminuer les coûts des médicaments et, par ricochet, de soulager les finances publiques.

Partie expérimentale

Généralités

- **Points de fusion :**

Les points de fusion des produits obtenus (solide et poudre) ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler

- **Infrarouge :**

Les spectres dans l'infrarouge ont été obtenus au laboratoire de recherche des macromolécules à l'aide d'un appareil Agilent Technologies Cary 640 FTIR. Les valeurs de fréquences d'absorption sont données en (cm⁻¹). La maintenance de l'appareil utilisé est effectuée avec du THF comme solvant de nettoyage. Par conséquent, on trouve sur quelques spectres la trace de ce solvant à la fréquence entre 2300-2400 cm⁻¹.

1- Protection de la vanilline

Méthode 1

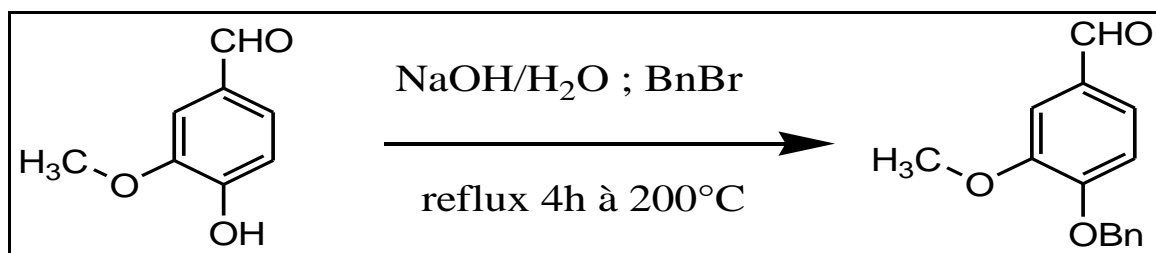


Schéma 15 : première protection

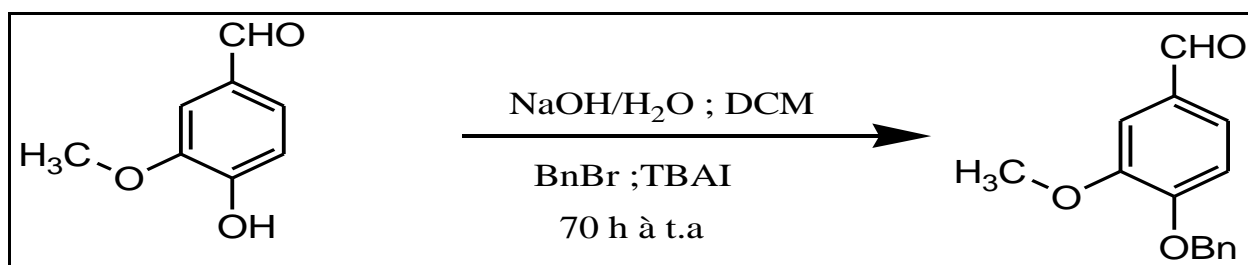
Mode opératoire

La vanilline commerciale (5 g, 32.86 mmol) est dissoute dans une solution de NaOH 2 M (50ml) dans un bicol muni d'un réfrigérant. On ajoute goutte à goutte sous agitation à 200 °C le bromure de benzyle (3.9 ml), et le mélange est porté à reflux pendant 4h. Au bout de ce temps, on laisse le mélange refroidir, et on neutralise la réaction par une solution de HCl 5%.

On extrait le résidu par avec le dichlorométhane (DCM) (2x20 ml), puis on lave avec une solution saturée de NaHCO₃, ensuite par une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange eau éthanol (2 : 1).

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	242,27	38.94	Cristaux blancs	66

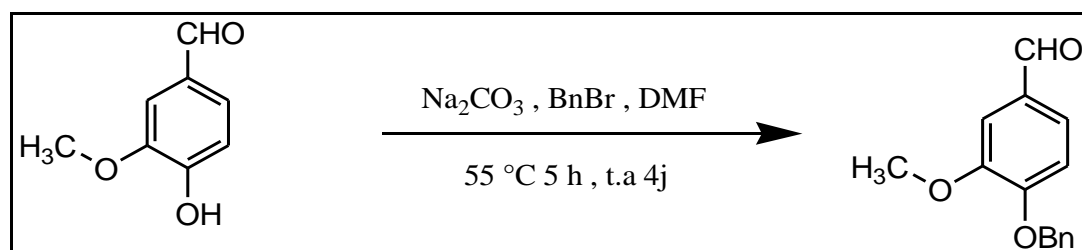
Méthode 2**Schéma 16** : deuxième protection**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250ml sous agitation, on dissout 2g de NaOH dans 80ml d'eau. Lorsque la solution de NaOH est froide, on ajoute la vanilline commerciale (5g, 32,86mmol), puis du DCM (80 ml). Le bromure de benzyle (9.7 ml, 2.5éq) est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel ; ensuite l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) 1.2g est ajouté et la réaction est agitée à température ambiante pendant 70 h.

On extrait le résidu par DCM (2x20 ml), puis on filtre, lave par une solution de NaOH 2M, ensuite par une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	242,27	73,06	Cristaux jaune moutarde	67

Méthode 3**Schéma 17** : Troisième protection

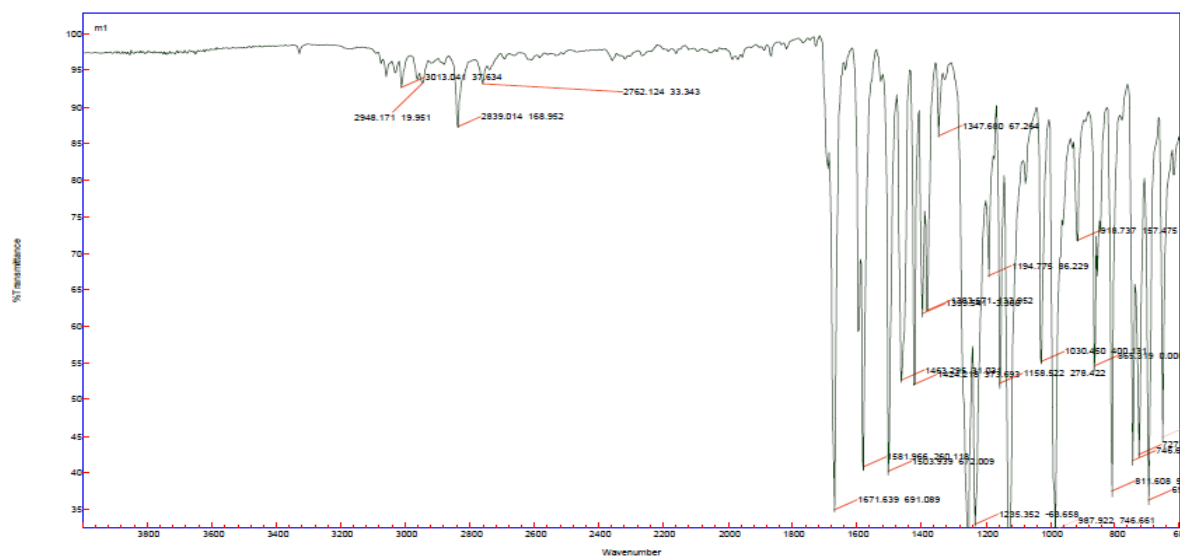
Mode opératoire :

Dans un ballon de 250 ml entouré par la laine de verre, on dissout la vanilline commerciale (5g, 32,86 mmol) dans du DMF (50ml), puis on ajoute NaCO_3 (16.64g, 147,87mmol, 4.5éq), puis le bromure de benzyle (15.58g, 131,44mmol, 4éq) goutte à goutte. On laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 5h à 50°C, puis 4 jours à température ambiante.

Quand la réaction est achevée, on laisse le mélange refroidir et on ajoute 150ml d'eau. Ensuite on filtre le résidu obtenu est extrait par DCM (3x20ml), puis lavé par une solution de HCl à 10% . Ensuite, on poursuit le lavage avec une solution saturée de NaCl, et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée.

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$	242,27	54,77	Cristaux blancs	66

Spectre

(IR, cm^{-1}) : C-H aldéhyde 2762,12 ; C=O aldéhyde 16771,63 ; C=C aromatique 1581,96 ; C-O éther 1158,52.

2- Condensation de Knoevenagel :

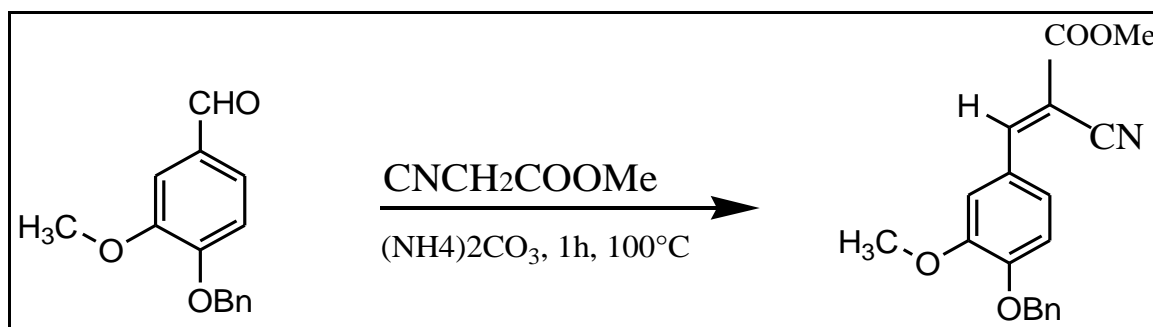


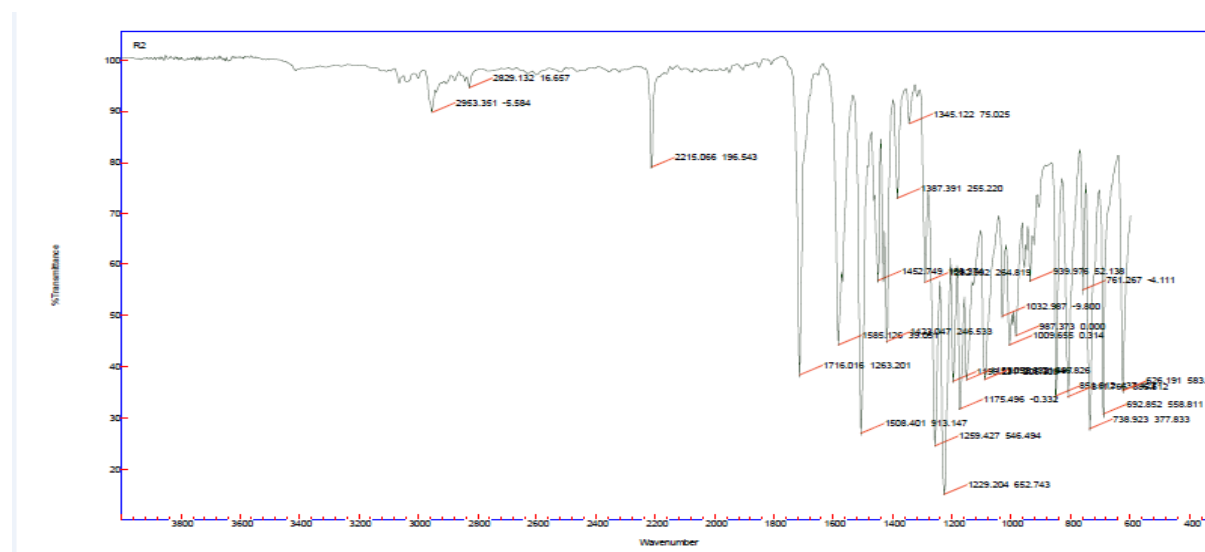
Schéma 18 : schéma réactionnel de synthèse de Knoevenagel

Mode opératoire :

Dans un bécher de 250 ml, on introduit (10g, 0.041 mol) de vanilline protégée, (7.39g 0.082mol) de carbonate d'ammonium, 3.61 ml de cyanoacétate de méthyle. La réaction est agitée à l'aide d'une baguette de verre à une température de 100°C jusqu'à obtention d'un liquide. Après refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute une solution de HCl 5% et on filtre. Le résidu obtenu est extrait par DCM (3x20ml), puis lavé avec une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée par MgSO_4 et évaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol.

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate de méthyle	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	323,12	91,10	Cristaux jaune pale	138

Spectres



(IR, cm^{-1}) : C-H 2952,94 ; CN 2214,88 ; C=O ester 1715,85 ; C=C aromatique 1585,20 ; C-O éther 1152,35-1229,33

3- Réduction de la fonction nitrile :

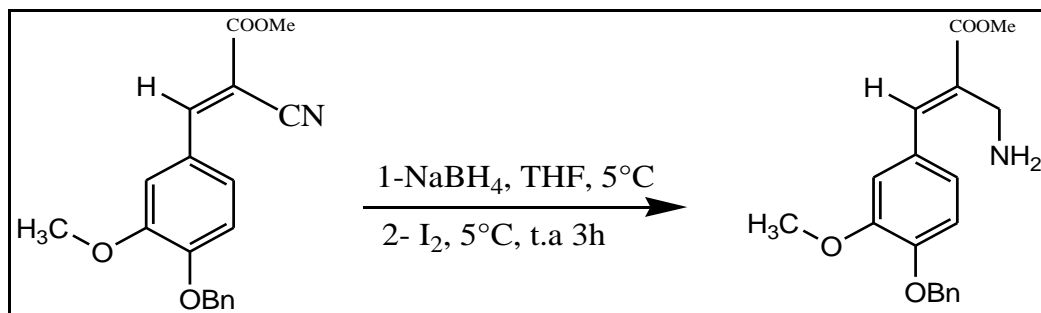


Schéma 19 : schéma réactionnel de la réduction de nitrile

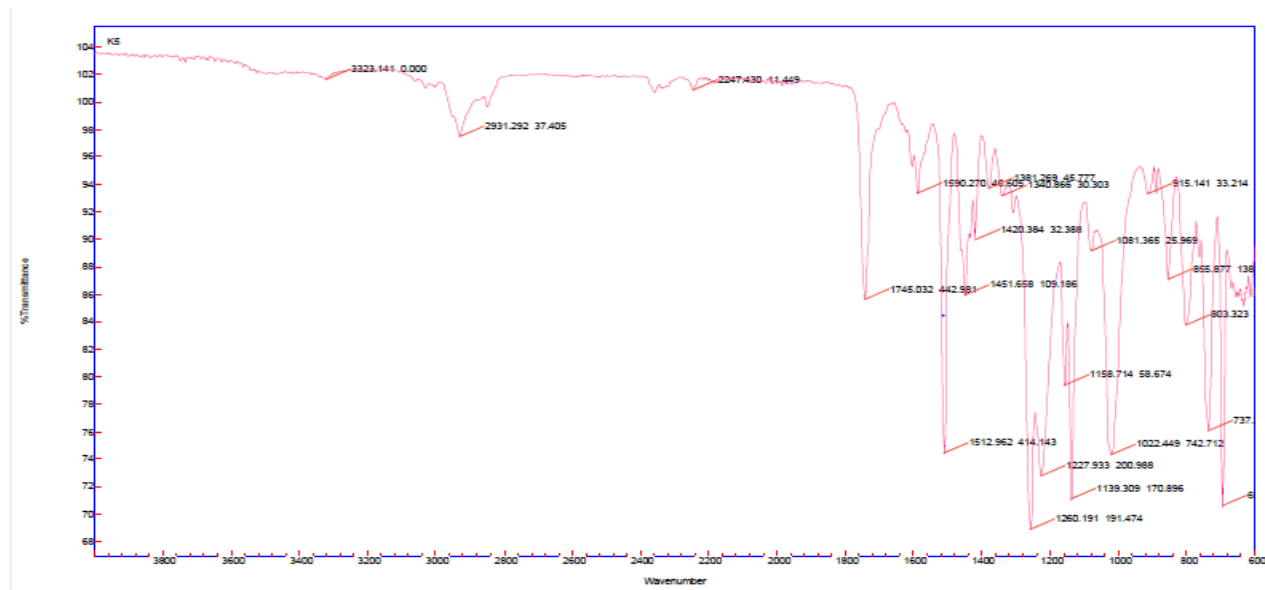
Mode opératoire

On introduit dans un ballon de 100 ml à 5°C, le (E)-méthyl 3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-cyanoacrylate (1g, 0.003mol) , NaBH₄ (0.14g, 0.003mol), 12ml de THF, on agite jusqu'à cessation du dégagement de H₂. Ensuite, on ajoute goutte à goutte dans le mélange une solution d'iode (0.38g, 0.0015mol) dans 3ml de THF, et l'agitation est maintenue 15 min. Après le dégagement de H₂ et la disparition de la couleur de l'iode, on laisse la réaction agiter 3h à température ambiante. A la fin de la réaction, on ajoute une solution de HCl (1.5ml, 3M) à T= 5°C. Quand la réaction est achevée, on évapore le solvant, le résidu obtenu est extrait par DCM (3x20ml), puis lavé successivement par une solution saturée de NaHCO₃, puis celle de Na₂S₂O₃, et enfin par NaCl. La phase organique est finalement séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect
(Z)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-méthylprop-2-èn-1-amine	C ₂₁ H ₂₄ NO ₄	355.21	58.71	sirop jaune

Spectre



(IR, cm^{-1}) : N-H 3322,14 ; C=O ester 1745,03 ; C=C aromatique 1590,27 ; C-O éther 1158,71.

4- Couplage avec l'acide pyruvique :

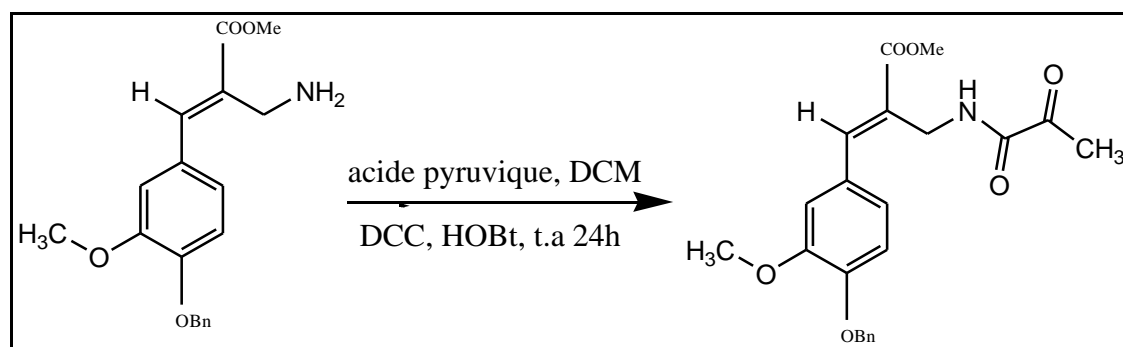


Schéma 20 : couplage avec l'acide pyruvique

Mode opératoire :

Dans un bicol, à 0°C , on introduit (0,64 g, 0,0018mol) de l'aminoester dans le DCM, et on ajoute 0.13ml de l'acide pyruvique. On agite jusqu'à obtention d'une solution homogène, puis on ajoute goutte à goutte 0.73g de DCC et 1% de HOBT dans 3ml de DCM. On laisse agiter pendant 24h. Si un dépôt se forme, on filtre le solide et on sèche la solution. Finalement on filtre et évapore le solvant.

Mode opératoire :

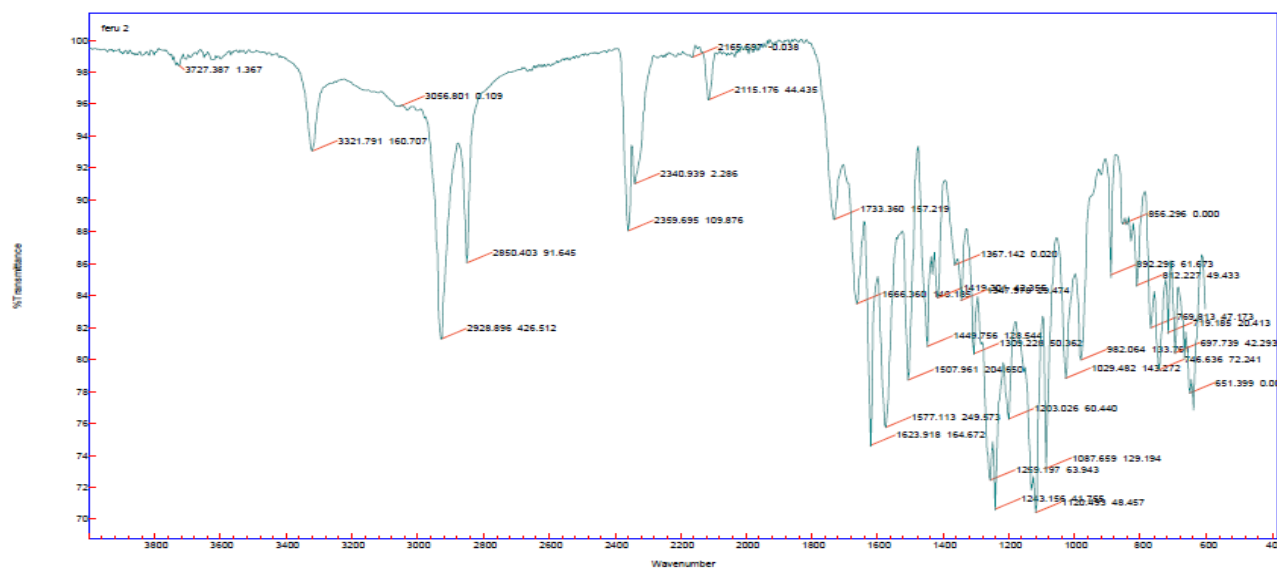
Dans un bicol, à 0°C, on introduit (0.5 g, 0.0014mol) de l'ainoester dans le DCM, on ajoute l'acide férulique (0.27g, 0.0014mol) et, lorsqu'on obtient une solution homogène, on ajoute goutte à goutte 0.57g de DCC et 1% de HOBt dans 10ml de DCM. On laisse agiter pendant 24h. Si un dépôt se forme, on filtre le solide et sèche la solution, et finalement on filtre et évapore le solvant.

Recristallisation

On porte à reflux le solide résiduel dans 30ml d'eau, on ajoute goutte à goutte l'éthanol à chaud jusqu'à ce que tout le produit passe en solution, puis filtre à chaud. On laisse reposer et on filtre le solide à froid.

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
(<i>E</i>)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(((<i>E</i>)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylamide) méthyl) acrylate de méthyle	C ₂₉ H ₂₉ NO ₇	503,19	69	Poudre orange	124

Spectre

(IR cm⁻¹) : OH 3321,79 ; C=O ester 1733,36 ; C=O amide 1666,36 ; NH amide (déformation) 1577,11 ; C=C aromatique 1507,96 ; C-O éther 1029,48

6- Couplage avec l'acide caféique

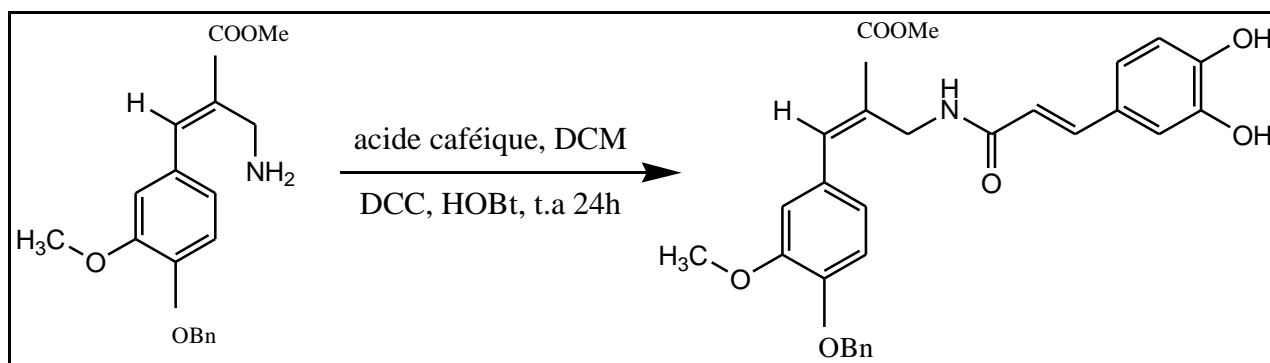


Schéma 22 : Schéma réactionnel de couplage avec l'acide caféique

Mode opératoire :

Dans un bicol, à 0°C, on introduit (0.5 g, 0.0014mol) de l'ainoester dans le DCM, on ajoute l'acide caféique (0.25g, 0,0014mol). Après obtention d'une solution homogène, on ajoute goutte à goutte 0.57g de DCC et 1% de HOBT dans 10ml de DCM. On laisse agiter pendant 24h. On procède comme décrit ci-dessus pour l'isolation du produit de réaction.

Recristallisation

La recristallisation est effectuée de la même manière que dans les cas précédents et on utilise 30 ml d'eau comme solvant.

Propriétés du produit obtenu

Produit	Formule brute	M (g/mol)	Rendement %	aspect	T _{fusion} (°C)
(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(((E)-3-(3,4-dihydroxyphényl)acrylamide) méthyle) acrylate de méthyle	C ₂₈ H ₂₇ NO ₇	489,18	80,01	cristaux marron	73

Références

- 1- L. Schwartz, Cancer : un traitement simple et non toxique. Editions Souccar, **2016**.
- 2- R. James. Wright Jr, Cancer Prognostication and Definition. Arch Pathol Lab Med, **2012**, 136, 1437
- 3- A. Ravaud, Le mécanisme de l'angiogenèse tumorale. Progrès en Urologie, **2017**, 17, 144-147
- 4- P. Fergelot, N. Rioux-Leclercq, J-J. Patard, Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. Progrès en Urologie, **2005**, 15, 1021-1029
- 5- I. J.Fidler, C.M. Blach, The biology of cancer metastasis and implications for therapy. Curr.ProblSugr, **1987**, **24**(3),137.
- 6- E. Atherton, R. C. Sheppard. in the Peptides. Academic Press: New York, **1987**, 9, 1.
- 7- G. Lenglet, Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. **2012**, 18-20
- 8- J. D. Watson, F. H. Crick, Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature, **1953**. 171(4356), 737-8.
- 9- M. Foretz, N. Taleux, B. Guigas, S. Horman, C. Beauloye, F. Andreelli, L. Bertrand, B. Viollet, Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. médecine /sciences, **2006**, 22(4), 181-188
- 10- P. Esteves, F. Bouillaud et al, Mitochondrial Retrograde Signaling Mediated : Inhibits Cancer Cell Proliferation and Tumorigenesis. Cancer Res, **2014**, 74(14), 3971–82.
- 11- I. Birlouez-Aragon, La réaction de Maillard dans les aliments : quels enjeux pour la santé humaine Cah.Nutr. Diet., **2008**, 43(6), p.249-294.
- 12- A.Bensakhria, Toxicologie général : le stress oxydatif. **2018**, 70-85
- 13- P. Bouthorel, Implication du stress oxydant dans la biologie tumorale et Intérêt d'une supplémentation en antioxydants au cours d'une chimiothérapie. septembre **2011**, 14-24, 79-82
- 14- P. Therond, Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, DNA) par le stress oxydant ».Annales Pharmaceutiques Françaises, **2006**, 64, (6), 383-389.
- 15- T. Desmier, les antioxydants de nos jours : définition et applications. thèse d'exercices, université de limoges, **2016**, 39-40, 59
- 16- K. Chira, J.-H. Suh, C. Saucier, P.-L. Teissedre, les polyphénols de raisin : structure et classification des composés phénoliques. article de synthèse Phytothérapie, **2008**, 6, 76
- 17- J. C. Chittard, J. C. Depezay, J. P. Leroux, Chimie fondamentale. Hermann. **1999**
- 18- Y.M. Cho, Y.S. Kim, M.J. Kang, W.L. Farrar, E.M. Hurt. Long-term recovery of irradiated prostate cancer increases cancer stem cells. Prostate. **2012**, 72(16), 1746-1756).
- 19- M. von Euler-Chelpin, M. Kuchiki, I. Vejborg Increased risk of breast cancer in women with false-positive test: the role of misclassification. Cancer Epidemiol. **2014**, 38(5):619-622.

- 20- R. Edward Hendrick. Radiation Doses and Cancer Risks from Breast Imaging Studies. *Radiology* **2010**, 257, Number 1—October. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100570>.
- 21- Tomonori Kanda , Kazunari Ishii, Hiroki Kawaguchi, Kazuhiro Kitajima, Daisuke Takenaka. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology* **2014**, 270(3). <https://doi.org/10.1148/radiol.13131669>
- 22- Ng. Kwan-Hoong, Azlan C Ahmad, M.S Nizam, B.J.J. Abdullah. Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR2003) Electromagnetic Fields and Our Health 20 th –22 nd October **2003**. Magnetic Resonance Imaging : Health Effects and Safety.
- 23- L. Hamdan, Z. Arrar, Y. Al Muataz, L. Suleiman, C. Négrier, J. Kajima Mulengi, H. Boukerche. Plosone Alpha Cyano-4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in human breast cancer cells. **2013**, 8 (9), e72953. www.plosone.org.
- 24- G. Sartori, R. Ballini, F. Bigi, G. Bosica, R. Maggi, P. Righ. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(1), 203-208
- 25- H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle Acid-catalysed benzylation and allylation by alkyl trichloroacetimidates, *Chem. So.*, **1985**, 2247
- 26- M. G. Banwell, Total synthesis: colchicin. *Chem. Rev.* **1996**, 68, 539.
- 27- M.L. Deb, P.J. Bhuyan, Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6453
- 28- B. C. Ranu, R. Jana, Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium – A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid. *J. Org. Chem.* **2006**, 3767
- 29- L. A. Carpino et al. Peptide Synthesis via amino acid halides. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 268.
- 30- M. Bodansky, J. Martinez. Side reactions in peptide synthesis. *Synthesis.* **1981**, 333.