

MS/547-04/01

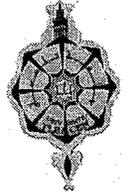
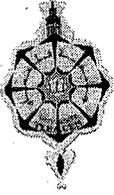
Université Abou Bekr Belkaid



جامعة ابي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOUBAKR BELKAID - TLEMCEM



Faculté des sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Organique Substances

Naturelles et Analyses - COSNA -

Inscrit Sous le N° :
Date le: 03 JUL 2012
Code: 7527

Soutenu par:

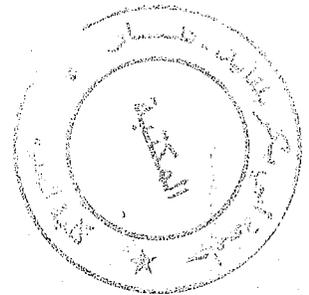
Mlle BENYOUCEF FATIMA

En vue d'obtenir le diplôme de:

MASTER 02

Spécialité : *Chimie Bio-Organique et Thérapeutique*

Sujet : **EXTRACTION ET SYNTHÈSE DE L'AMYGDALINE**



Soutenu le 25 juin 2012 devant le jury composé de :

Mr. H. Allali	Président	UAB-Tlemcen
Mr A. Atmani	Examineur	UAB-Tlemcen
Mr. M. DIB	Examineur	UAB-Tlemcen
Mr. Z. Arrar	Examineur	UAB-Tlemcen
Mme. W. Drici	Examineur	UAB-Tlemcen
Mr. B. Benbadji	Examineur	UAB-Tlemcen
Mr. D. Bendiabdellah	Examineur	UAB-Tlemcen
Mr. J. Kajima Mulengi	Directeur de mémoire	UAB-Tlemcen

Bibliothèque sciences



BFS17527

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

*A mes très chers parents pour leurs dévouements, leurs amours, leurs sacrifices
et leurs encouragements.*

A mes frères : Abdelaziz et sa femme et ses filles, Abdelkrim, Ibrahim, et Ismaïl

A ma sœur Zohra, et son mari, Houria, et Amina

A toute mes familles

A tous mes chers amis

A tous mes amis et camarades au laboratoire de COSNA.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA) de la Faculté des Sciences, Département de Chimie, de l'Université de Tlemcen sous la direction de Monsieur le Professeur J. KAJIMA MULENGI, qu'il veuille trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour la confiance tout au long de la réalisation de ce travail, qu'il soit également remercié d'avoir mis à ma disposition tous les moyens.

Je tiens mes chaleureux remerciements à tous les membres du laboratoire COSNA en particulier à Monsieur BENARIBA .H, pour tous les spectres IR.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur le professeur H. ALLALI pour m'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury

J'exprime ma profonde gratitude à, Mme Drici W, Messieurs : A. Atmani, B. Benabadji, Med El Amine Dib, Z. Arrar, et D. Bendiabdellah, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je souhaite également exprimer mon profond respect, ma reconnaissance et mes admirations à tous les professeurs qui m'ont enseigné pendant les années théoriques.

Je tiens aussi à remercier tout mes camarades de promo « Bouazzoui Wafaa, Benyamina Samia, Amouri Amina, Bereksi Reguig Dalila, Fatima Mokri, Asma bilami, Memou Sabah, Karima Alem, Mebitil Mourad, Keddar Miloud, Kadari Abdelhamid, Davy Rody Abdallah » et mes très chères amies, Benaissa Asma, Dahmani Sabiha, Akil Aicha, Nadjari Amel, sans oublier bien sûr M. Karima et ma cousine Asma et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. et tous ce que j'oublie ici.....

Merci à tous et à tous

Table de matière

Introduction général		
1. Les glycosides.....		1
1.1. Diversité des glycosides.....		1
1.2. Les disaccharides.....		2
1.3 Le D-glucose.....		3
2. Les cyanoglucosides		3
3. Objectif du travail		4
Référence.....		5
Chapitre 01 : étude bibliographique		
1. Présentation d'amygdaline.....		6
1-1-Origine et propriété.....		6
1-2-Structure chimique de l'amygdaline.....		7
1-3-Historique.....		8
1-4-Toxicité.....		9
1-5-Propriétés physiques et chimiques		9
2. Le cancer.....		10
2-1-C'est quoi le cancer.....		10
2-2-Cancérogène.....		10
2-3-Traitements de cancer.....		10
2-4-Substances naturelles.....		11
2-5-Agents anticancéreux.....		11
2-6-Relation structure-activité anticancéreux d'amygdaline.....		12
3. Extraction de l'amygdaline.....		13
3-1-introduction.....		13
3-2-C'est quoi une extraction.....		13
3-3-C'est quoi une huile essentielle.....		13

Table de matière

3-4-Présence d'amygdaline dans les amandes d'abricots amères.....	13
3-5-Extraction l'huile d'amande d'abricots.....	14
4. -Synthèse d'amygdaline	16
4-1-La réaction de glycosidation.....	16
4-1-1-Généralités.....	16
4-1-2-Importance des réactions de protection.....	16
4-1-3-Protéctions sélectives du glucose.....	17
4-1-4-Déprotection du carbone anomérique.....	18
4-2- les cyanhydrine.....	19
4-2-1-Addition de l'ion cyanure sur un groupement carbonyle.....	19
4-2-2-Aldéhyde aliphatique.....	19
4-2-3-Les aldéhydes aromatiques.....	20
4-2-4-Les cétones.....	20
Référence.....	21
Chapitre 02 : Thématique	
1-Introduction.....	23
2-Présentation du projet de synthèse	23
2-1-Première voie (A).....	23
2-1-1-Approche synthétique	23
2-1-2-Synthèse de la cyanhydrine du benzaldéhyde.....	24
2-2-Deuxième voie (B) :.....	26
2-2-1- formation du 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoyl-glucopyranose.....	27
2-2-2-Déprotection de la position anomérique avec le BF ₃ Et ₂ O.....	28
2-2-3-Addition un motif de benzaldéhyde	28
2-2-4-activation de groupement OH par le p-TsCl.....	29
2-2-5-substitution de OTs par le CN ⁻	29
3-Présentation du projet d'extraction.....	30
3-1-Extraction l'huile d' noyaux amère d'abricot et ceux de pêche.....	30
3-2-Isolation de l'amygdaline	30
Conclusion et perspectives.....	32
Partie expérimentale.....	34

Introduction

générale

Introduction générale

1. Les glycosides

1.1. Diversité des glycosides

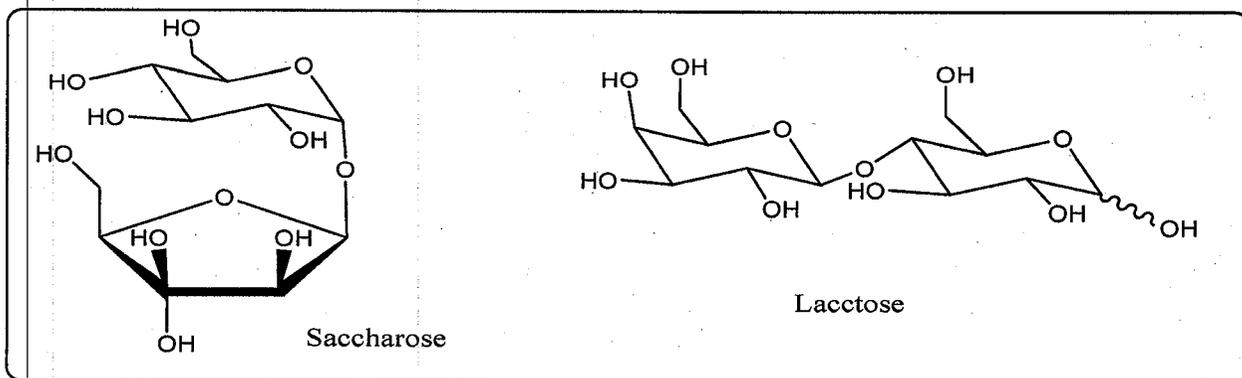
Les glycosides désignent une classe très importante de composés naturels ou synthétiques¹⁾ dont la structure est celle d'un sucre (ou glycone) relié à un alcool (ou aglycone), par une liaison glycosidique et ce, quelle que soit la nature du sucre et de l'alcool. Le plus souvent, c'est un atome d'oxygène qui intervient dans la liaison glycosidique, formant ainsi un ensemble que l'on nomme O-glycoside. De la même façon, on appelle thioglycoside, glycosylamine, et C-glycoside les composés possédant respectivement un atome de soufre, d'azote ou de carbone, en lieu et place de l'atome d'oxygène.

Dans le cas particulier où l'alcool est un sucre, on parle de bio-polymères constitués d'enchaînements de monosaccharides. Selon la longueur de la chaîne constituée, on distingue les disaccharides (2 unités monosaccharides), les oligosaccharides (quelques unités) ou encore les polysaccharides (avec des masses molaires pouvant dépasser le million de daltons). Ces hydrates de carbone font partie des constituants essentiels des êtres vivants et de leur nutrition. En effet, ils sont absolument indispensables au métabolisme des animaux et des végétaux, car ce sont des intermédiaires biologiques très importants de stockage et de consommation d'énergie. Dans le règne végétal, c'est l'amidon (présent dans les tubercules et les céréales) ou l'inuline (bulbes et racines) qui remplit ce rôle et dans le règne animal, c'est le glycogène (foie et muscles).

Ce sont également les matériaux nécessaires à la structure même des organismes vivants. La cellulose, par exemple, forme les parois des fibres végétales. La chitine quant à elle est l'un des principaux composants de l'exosquelette des insectes et autres arthropodes (crustacés, arachnides, etc.). Elle se trouve aussi dans les parois cellulaires de nombreux champignons et de certaines algues.

1.2. Les disaccharides

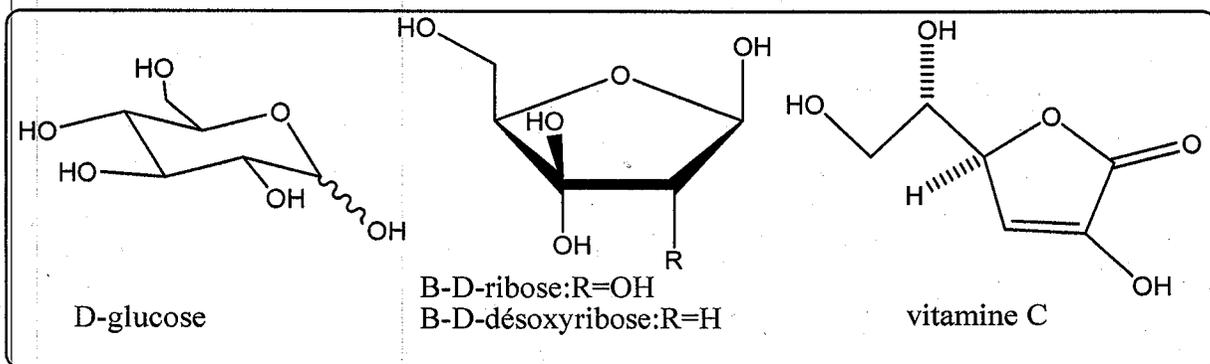
En ce qui concerne les disaccharides, les plus courants sont le saccharose et le lactose. Le saccharose, encore appelé sucrose, est le sucre de table ; il est extrait de la canne à sucre ou de la betterave sucrière. Il est composé d'une unité D-glucose liée à un D-fructose. Le lactose est naturellement présent dans le lait des mammifères et constitue un élément important de l'alimentation des bébés. Il est formé par une unité D-glucose liée à un D-galactose.



1.3 Le D-glucose

Le membre le plus important de la famille des monosaccharides est sans aucun doute le D-glucose¹⁾. Comme nous l'avons vu précédemment, il est non seulement la principale source d'énergie dans le monde du vivant, sous sa forme polymérisée ou non, mais c'est aussi un formidable précurseur. Il est à la base de nombreux composés qui jouent un rôle tout à fait capital pour la vie. Parmi ces dérivés essentiels, le β -D-ribose et le β -D-désoxyribose sont les éléments-clés de la structure des nucléotides qui forment les brins d'ARN et d'ADN respectivement. L'acide ascorbique ou vitamine C est bio synthétisé à partir du glucose, par les plantes et les animaux

De manière générale, en plus des rôles dont nous avons déjà discuté ci-dessus, le fait d'ajouter un motif sucre à certains composés permet d'en augmenter la solubilité ou d'en faciliter le transport au sein d'une cellule.

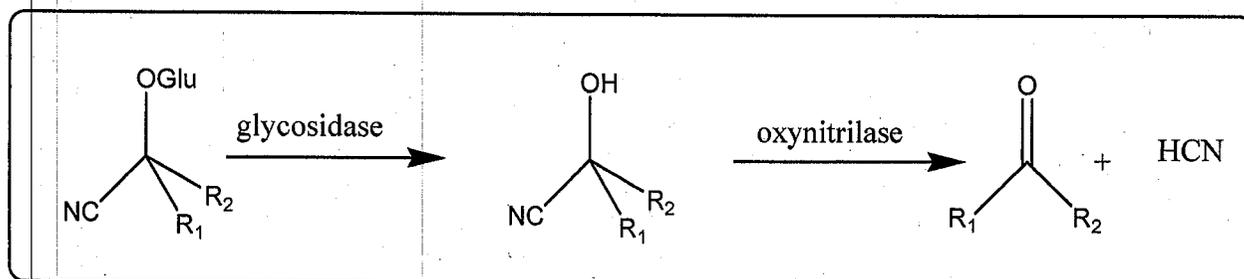


Jusqu'à présent, nous n'avons abordé que le cas particulier de glycosides formés de deux ou plusieurs unités monosaccharides. Mais il existe un grand nombre de glycosides naturels formés d'un alcool relié à une « partie saccharidique ». La grande majorité de ces composés ont été extraits d'organismes vivants et possèdent, pour certains d'entre eux, des propriétés

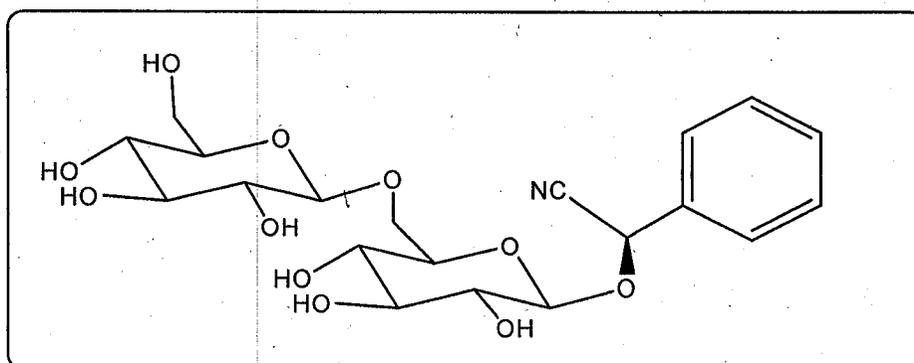
thérapeutiques, tandis que d'autres se révèlent être de violents poisons¹⁾. L'impressionnante diversité structurale des glycosides naturels est due à la grande variété chimique des sucres (glucose, fructose, acide glucuronique, etc...) et des aglycones dont ils sont constitués.

2. Les cyanoglucosides

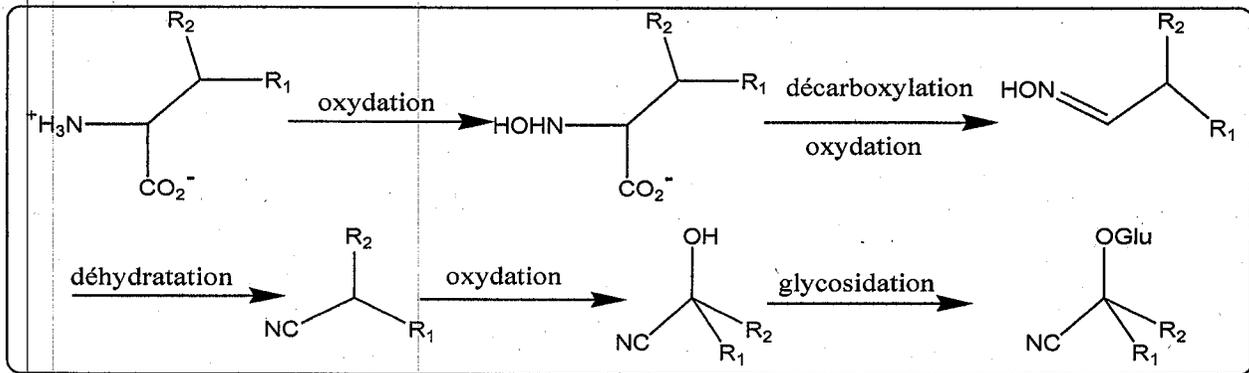
Les cyanoglucosides sont assez courants dans la nature et constituent la grande majorité des cyanogènes connus. Ils sont impliqués dans les mécanismes de défense²⁾ des plantes et des animaux¹⁾, à l'instar de la Sinigrine chez les plantes de la famille des Crucifères. En effet, la position du nitrile sur le carbone de la liaison glycosidique permet de libérer de l'acide cyanhydrique, lors d'une hydrolyse le plus souvent enzymatique, ce qui leur vaut l'appellation de cyanogène¹⁾. On observe également la formation d'un aldéhyde ou d'une cétone via une cyanhydrine intermédiaire. L'acide cyanhydrique libéré est souvent responsable des propriétés physiologiques et en particulier de la toxicité des cyanoglucosides¹⁻²⁾.



L'amygdaline, par exemple, tire son nom de sa présence dans les amandes amères. Elle peut également être isolée à partir des noyaux d'abricots, de cerises et de pêches³⁻⁴⁾. Ce n'est pas un cyanoglucoside, au sens strict du terme, car sa partie sucre est composée d'une succession de deux unités de glucose (le gentiobiose)⁵⁾ et non d'un seul.



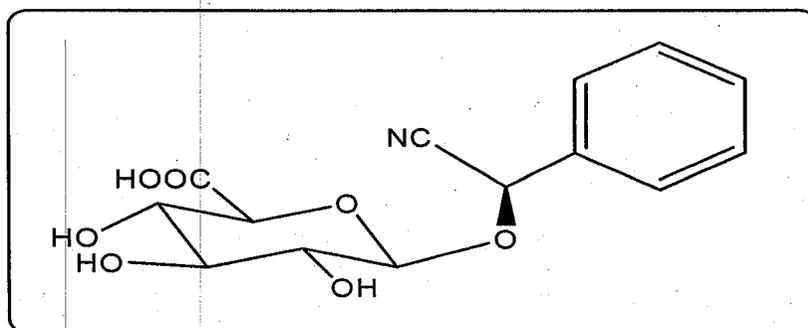
La biosynthèse des cyanoglucosides cyanogènes est connue et débute par l'oxydation des acides α -aminés⁶⁾



3. Objectif du travail :

Dans ce mémoire nous allons décrire l'extraction de l'amygdaline à partir des noyaux amers d'abricot et ceux de pêche. Par ailleurs, nous allons tenter de procéder à la synthèse d'un analogue d'amygdaline. Nous décrirons aussi les propriétés de l'amygdaline en relation avec sa potentielle utilisation dans le domaine thérapeutique.

En ce qui concerne la synthèse de l'analogue (Figure 1), on procède à la préparation les différents syntones, à savoir le glucose déprotégé à la fonction anomérique et la cyanhydrine de benzaldéhyde afin de les faire réagir. Enfin, la substitution de groupement OH par le groupement CN devrait mettre un terme à la synthèse.

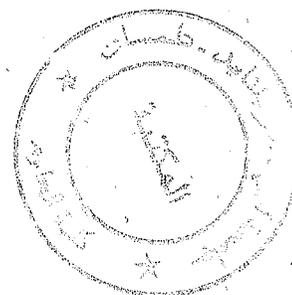


(schéma1)

Donc dans son ensemble, notre travail se subdivise de la manière suivante : Un premier chapitre contient la section théorique du projet. Celle-ci porte sur une description générale de l'amygdaline et son extraction, ainsi les différentes étapes de synthèse. Un deuxième chapitre traite le thème concerné et enfin nous terminons par une conclusion permettant de donner les éventuelles perspectives que ce travail ouvre.

Référence

- 1) Alexandre Walther, Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine, l'Université de Haute-Alsace Ecole Doctorale Jean-Henri Lambert (ED 494), le 10 décembre 2010
- 2) Eric GIRAUD, contribution à l'étude physiologique et enzymologique d'une nouvelle souche « *Delactobacillus Plantarum Amyloytique* » isolé du manioc fermenté, université de Provence Aix-Marseille, mars 1993.
- 3) C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 483.
- 4) D. Kennedy, « *Laetrile: the Commissioner's Decision* », dans *Federal Register*, vol. 77-22310, 1977.
- 5) Pr. A. Raisonnier, Biochimie métabolique et Régulations, Université Pierre et Marie Curie 8 mars 2010.
- 6) T. W. Goodwin, E. I. Mercer, "Introduction to Plant Biochemistry", *2nd Edition*, Pergamon Press, Oxford, **1983**, 356.



Chapitre 01

Étude Bibliographique

1. Présentation d'amygdaline

1-1-Origine et propriété :

L'amygdaline, ou amygdaloside, est un hétéroside cyanogène végétal présent dans de nombreuses plantes ; elle contribue à la défense de leurs tissus contre les herbivores et les pathogènes (champignons, bactéries, insectes) car son hydrolyse libère de l'acide cyanhydrique¹⁾. Ce même acide est à l'origine de l'amertume de ces amandes et de leur toxicité²⁻³⁾. L'amygdaline est composée d'une partie lipophile, mandélonitrile (ou aglycone) et d'une partie hydrophile osidique, gentiobiose.

C'est une substance que l'on trouve naturellement dans les extraits des graines de beaucoup de genres de fruits de la famille des rosacées³⁾, tels que les prunes, cerises, oranges, nectarines, pommes et pêches, et en particulier dans les noyaux d'abricot et ceux d'amandes amères⁴⁾. Les aliments cités ci-dessous peuvent également contenir l'amygdaline en faibles quantités et sans présenter de danger dans le cadre d'une alimentation équilibrée : les noyaux ou pépins de fruits (citrons, citrons verts, pruneaux, poires), le millet, l'orge, le sarrasin, le maïs, les pousses de bambou, le trèfle, le sorgho, les haricots mungo, les haricots beurre et de Lima (et autres légumineuses), les graines de lin, les noix de pécan, les noix de cajou, les noix, les amandes fraîches, le céleri, les germes de haricot, les carottes, les germes alfa, le cresson et la patate douce.

Ce sont des aliments forts nutritifs dont le contenu chimique fournit une excellente gamme d'avantages importants pour le corps humain. Cette molécule est connue depuis longtemps pour ses propriétés anticancéreuses³⁾. Son hydrolyse conduit, en plus de l'ose (gentiobiose), du benzaldéhyde (qui donne l'odeur d'amande amère) et une grande quantité de cyanure⁵⁾. D'après la FDA (U.S. Food and Drug Administration), ce dernier est censé être à l'origine des propriétés anticancéreuses de l'amygdaline. Cependant, cet organisme n'a jamais autorisé son utilisation⁵⁾, en raison des risques d'intoxication au cyanure.

Outre l'activité anti tumorale, l'amygdaline a également été utilisée pour le traitement de l'asthme, la bronchite, l'emphysème, l'athérosclérose, la lèpre et le diabète. L'amygdaline est également retrouvée dans le traitement des symptômes psychogènes, symptômes nerveux, les symptômes subjectifs, et des troubles dans l'activité de la vie⁶⁾.

1-2-Structure chimique de l'amygdaline :

L'amygdaline (Figure 1) tire son nom du grec *amugdalê*, amande; chimiquement, c'est un diglycoside cyanogène végétal de formule brute $C_{20}H_{27}NO_{11}$ et d'un poids moléculaire de 457,42 g. Son nom chimique est D-1- Mandélonitrile- β -glucoside-6- β -D-glucoside. Sa structure comprend un oligoside⁷⁾; le gentiobiose (β -D-glucosido-1,6- β -D-glucoside) et l'isomère D du mandélonitrile formé d'un aldéhyde benzoïque lié à un cyanure.

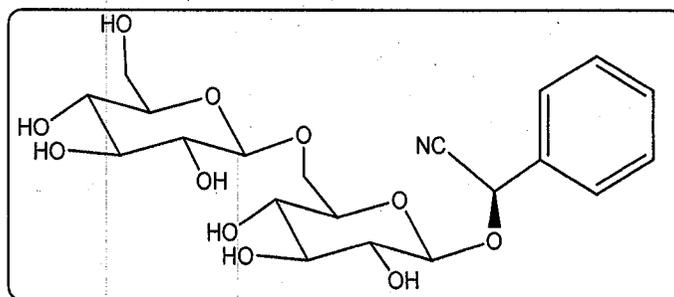


Figure 1

Dans le domaine médical, l'amygdaline est appelée "laetrile" (laévomandélonitrile), ou encore vitamine B17 (Figure 2). Cependant, elle n'est pas reconnue en tant que vitamine³⁾, malgré la tentative du chimiste Ernst T. Krebs de la faire reconnaître comme telle. Dans le vrai sens du mot, laetrile et amygdaline ne sont pas synonymes. Le laetrile est un composé organique, souvent confondu avec l'amygdaline, dont il peut être un des produits d'hydrolyse⁵⁾. Le laetrile est une molécule semi-synthétique, brevetée aux États-Unis, qui partage une partie de sa structure avec l'amygdaline.

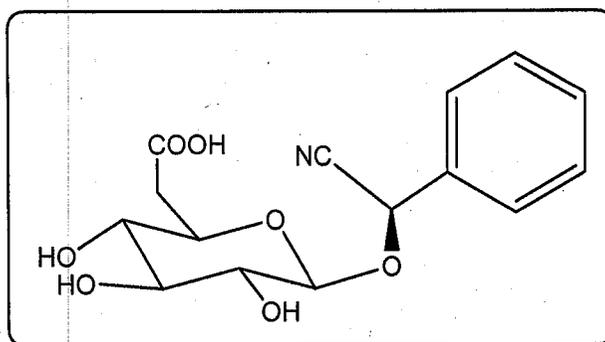


Figure 2

1-3-Historique :

L'utilisation thérapeutique des dérivés d'amandes amères à été mentionnée par les plus anciennes civilisations comme en l'Égypte au temps des Pharaons et de la Chine 2500 ans notre ère²⁾. Des Papyrus égyptiens datant de 5000 ans mentionnent l'utilisation de "**aqua amigdalorum**" pour le traitement de certaines tumeurs de la peau²⁾. Les Grecs et les Romains ont également attribué des propriétés thérapeutiques à l'extrait à faibles doses. Mais l'étude systématique de l'amygdaline n'a vraiment commencé qu'au cours de la première moitié du siècle passé, lorsque le chimiste Bohn²⁾ découvrit en 1802 que l'acide cyanhydrique était libéré lors de la distillation à l'eau des amandes amères. Aussitôt, de nombreux chercheurs s'intéressèrent à l'analyse de cet extrait et ainsi en 1830, deux chimistes français, Pierre Jean Robiquet et Antoine François Boutron Charlard³⁾ isolèrent pour la première fois, une substance cristalline blanche à partir des graines de l'arbre *Prunus dulcis* qu'ils appelèrent amygdaline (de l'amygdale amande).

En 1937 Leiberg et Wholler isolèrent un composé enzymatique à partir d'amandes douces, également présent dans les noyaux des amandes amères, qu'ils appelèrent émulsine. Ils ont plus tard rapporté que la dissociation de l'émulsine brisait amygdaline en trois composés: glucose, benzaldéhyde, et cyanure d'hydrogène (qui est toxique)³⁾

La théorie des propriétés anti-cancer de la Vitamine B17 a été développée par le médecin et biochimiste Ernst T. Krebs, Sr., MD, et son fils, Ernst Jr⁸⁻⁹⁾ durant les années 1950. Ils ont commencé à utiliser une forme d'amygdaline purifiée pour traiter les patients cancéreux. Immédiatement, le laetrile a été l'objet de controverses, d'une part de ces partisans qui en vantaient les mérites et d'autre part ses détracteurs qui la disaient toxique.

Les controverses sur l'efficacité du Laetrile ont également évolué. Au début, il a été affirmé que l'amygdaline pouvait guérir le cancer. Plus tard, il a été affirmé qu'elle pouvait «contrôler» le cancer. Quand la théorie de la «vitamine» a été développée, l'amygdaline a été présentée comme un traitement préventif du cancer. Elle a également été présentée comme efficace dans le soulagement des douleurs associées au cancer et comme adjuvant dans la chimiothérapie⁸⁻⁹⁾. La drogue est malgré tout fabriquée et employée comme traitement anticancéreux au Mexique^{3,6)}.

1-4-Toxicité:

Le métabolisme de l'amygdaline produit du cyanure d'hydrogène, une puissante toxine. Les bêta-glucosidase⁶⁾, l'une des enzymes qui catalyse la libération de cyanure provenant d'amygdaline, est présente dans l'intestin grêle humain et dans une variété d'aliments courants. Cela conduit à une toxicité imprévisible et potentiellement mortelle et des problèmes hépatiques quand l'amygdaline, ou laetrile, est prise par voie orale à certaines doses^{3, 9,10)}. Le dosage de la concentration sanguine en cyanure peut servir de moyen de confirmer le diagnostic chez les patients hospitalisés ou aider l'enquête médico-légale sur une dose fatale¹¹⁾.

1-5-Propriétés physiques et chimiques :

Bien que l'identification de la majorité des caractéristiques physiques et chimiques²⁾ de l'amygdaline soit connue depuis le début de notre siècle, il a fallu attendre la seconde moitié de ce siècle pour qu'Ernest T. Krebs Jr (biochimiste) et Ernest T. Krebs Sr³⁾. (Médecin) en déterminent toutes les caractéristiques physiques et chimiques à partir d'un composé isolé à 100% pur. Ci-dessous sont répertoriées la majorité de ces dernières:

1. L'amygdaline est une poudre blanche, cristalline, inodore, avec une saveur très-amère ; elle est légèrement soluble à froid dans l'eau, l'alcool et l'acétone, et très soluble à chaud dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Elle est insoluble dans l'éther.
2. Elle a un pH de 7 dans une solution aqueuse saturée. Son point de fusion se situe entre 210 et 218°C et sa perte de masse au séchage est inférieure à 12%. Son pouvoir optique est -37 et -42°. Sa longueur maximale d'absorption dans l'UV est de 262 nm et un minimum de 250 nm.
3. Sa stabilité est complète sous forme cristalline ainsi que dans des solutions aqueuses saturées, la perte de masse est inférieure à 2,5% au bout de 5 ans.
4. Si elle est mélangée avec l'acide chlorhydrique concentré, elle donne des réactions positives caractéristiques du benzaldéhyde, des sucres réducteurs et de l'acide cyanhydrique.

2. Le cancer :

2-1-C'est quoi le cancer :

Le cancer c'est une maladie caractérisée par un dérèglement des mécanismes de contrôle de la croissance et de la multiplication cellulaire. Elle se traduit par une prolifération anarchique cellulaire aboutissant le plus souvent à une tumeur¹³⁾. On parle d'une tumeur maligne¹⁴⁾ si les nouvelles cellules envahissent les tissus voisins. Elle est identifiée selon la nature du tissu qui donne son origine à la prolifération¹³⁾ amphiphile.

2-2-Cancérogène :

C'est un facteur ou une suite d'événements susceptibles de provoquer l'apparition d'une tumeur. Les cancers sont causés par l'exposition à des virus¹³⁾ qui agissent par l'introduction de nouveaux gènes dans les cellules, à des substances naturelles ou chimiques¹³⁾ (alcool, tabac, médicaments), des facteurs alimentaires, des rayonnements, ainsi qu'à des facteurs internes génétiques ou hormonaux ou prédisposition familiales¹⁵⁾. Cela a pour effet d'induire des mutations ou des expressions inappropriées de divers gènes spécifiques¹⁶⁾, en particulier les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur mutés¹⁷⁾. Ces facteurs sont impliqués dans la prolifération des cellules, leur différenciation et dans la régulation de ces phénomènes¹⁵⁾.

2-3-Traitements de cancer :

Le traitement de cancer se fait principalement par la chirurgie, la radiothérapie et chimiothérapie. Cette dernière est basée sur l'administration des médicaments ayant un effet destructeur et immunologique. Elle peut être utilisée en association avec l'hormonothérapie¹⁵⁾. C'est la raison pour laquelle plusieurs substances naturelles ou synthétiques ont été évaluées au laboratoire, en particulier sur les animaux, alors qu'à peine une cinquantaine d'agents anticancéreux sont utilisés chez l'être humain en raison de leur haute toxicité¹⁵⁾.

Même s'il est vrai que la chirurgie et la radiothérapie sont capables de guérir certains patients atteints de tumeurs localisées, elles sont souvent accompagnées par des effets indésirables. La chimiothérapie a guéri en une dizaine divers types de tumeurs malignes ; le taux de mortalité générale d'un cancer ne s'est pas sensiblement amélioré au cours des 25 dernières années et près de 60 pour cent des patients, après avoir été diagnostiqués, trouvent que leur maladie est si

répandue que les médicaments de chimiothérapie actuellement utilisés, en raison de leur haute toxicité³⁾, ne peuvent pas être administrés à des doses suffisantes pour détruire la grande masse tumorale présente.

Il existe plusieurs types de tumeurs pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace encore connu. Tout cela justifie, et rend même impératif la recherche de nouvelles substances anti-tumorales et dotées, idéalement, de peu ou pas d'effets toxiques à des doses thérapeutiques³⁾.

2-4-Substances naturelles :

Le règne végétal est un terrain d'exploration riche et encore très peu connu, d'où l'étude des produits naturels à usage thérapeutique, biologique, et pharmaceutique fait l'objectif des plusieurs recherches afin de connaître la composition chimique (principe actif) de ces substances à étudier. Au cours des dix dernières années, de légumes et plusieurs substances naturelles ont été découvertes avec de caractéristiques intéressantes et, par conséquent, de nombreux patients qui auparavant ne pouvaient pas bénéficier de traitements adéquats peuvent désormais être exposés à des traitements anticancéreux efficaces¹⁸⁾.

2-5-Agents anticancéreux :

Parmi les agents anti-tumoraux, on peut citer :

- Les antioxydants : tels que les polyphénols (les flavonoïdes, les proanthocyanes et les terpènes.....etc.)¹⁸⁾. Ils ont une puissante action antioxydante qui contribue à freiner la dégénérescence cellulaire qui se produit dans les maladies dégénératives chroniques. Ils réduisent les effets des radicaux libres, notamment la dégradation des tissus adipeux¹⁸⁾ et par conséquent, permettent de prévenir¹⁸⁾ le cancer tout en réduisant les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse.

- Les acides gras polyinsaturés : tels que les acides gras essentiels oméga-3¹⁸⁾, similaires à ceux que l'on trouve habituellement dans les huiles de poisson. Des études récentes indiquent que les huiles oméga-3 ont une action anticancéreuse, elles protègent en outre le cœur et régularisent les battements cardiaques.

- Les médicaments anticancéreux comportent plusieurs familles : les hormones, les modificateurs de la réponse biologique (le plus souvent immunitaire) et les médicaments cytotoxiques qui tuent les cellules cancéreuses. Ces produits sont le plus souvent des produits de

synthèse ou des antibiotiques dérivés de micro-organismes ou les alcaloïdes d'origine végétale. Ils agissent diversement sur les cellules en inhibant leur division et leur métabolisme à différentes étapes du cycle de la division cellulaire ; cette action s'exerce surtout sur les cellules les plus actives ³⁾.

Parmi les produits les plus connus on peut citer :

- Les anti- métabolites (fluoro-uracile, méthotrexate....) : ils bloquent la synthèse de l'ADN
- Les médicaments agissant sur l'ADN tels que les agents alkylants (cyclophosphamide, mitomycine....)
- Les médicaments antimitotiques tels que les alcaloïdes de pervenche (vincristine, vinblastine), appelés poisons du fuseau : ils empêchent la division cellulaire

2-6-Relation structure-activité anticancéreux d'amygdaline :

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer le mécanisme d'action du Laetrile dans l'organisme. Il est affirmé que le cancer se développe à la suite d'un dysfonctionnement métabolique causé par « une *carence* en vitamine B17 » et que l'utilisation de ce composé pourrait rétablir la quantité de vitamine « manquante » dans l'organisme. Cependant, il a été démontré que la vitamine B17 n'est pas une vitamine présente chez les humains ou les animaux¹⁹⁾. Comme chaque molécule de vitamine B17 libère une molécule de cyanure d'hydrogène, une molécule de benzaldéhyde et deux de glucoses (sucre) liés entre eux, pour libérer la molécule de cyanure, seul un enzyme appelé beta-glucosidase est à même de le faire. Cet enzyme est présent en très, très petite quantité dans le corps, mais il se trouve que les cellules cancéreuses en produisent beaucoup⁵⁾ (dû au fait que la cellule cancéreuse vit dans un milieu anaérobique et utilise les sucres comme source de production d'énergie). Ainsi, le cyanure d'hydrogène est libéré en masse dans les cellules cancéreuses en combinaison avec la molécule de benzaldéhyde, qui est aussi un poison violent, lorsqu'il est combiné avec le cyanure. En fait, la combinaison de ces deux substances chimiques a un effet 100 fois supérieur à celui des deux substances prises individuellement. De ce fait les cellules cancéreuses sont détruites à très grande vitesse¹⁹⁾.

Il est également avancé que le cyanure, produit de la décomposition du Laetrile, augmente la teneur en acide des tumeurs et, par conséquent, entraîne la destruction des cellules malignes. Aucune de ces hypothèses n'a été confirmée par la recherche médicale ni n'est possible sur le plan physiologique⁵⁾

3. Extraction de l'amygdaline

3-1-introduction :

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques¹⁸⁾, car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme ; c'est pour cela que les chercheurs commencent à extraire et isoler ces substances actives qu'on utilise aussi bien dans l'aromathérapie. Par conséquent, l'isolation d'une substance naturelle ou synthétique nécessite souvent une extraction avec un solvant. Celui-ci peut être de l'eau, mais généralement il s'agira d'un solvant organique, issu de la chimie du pétrole : cyclohexane, éthanol, éther de pétrole, toluène ...

3-2-C'est quoi une extraction?

-Extraire signifie faire passer un produit d'une phase à un autre, ce processus nécessite un long contact de solvant avec le solide ; c'est pourquoi **l'extraction solide-liquide continu** est souvent préférée à l'extraction **solide-liquide discontinu**.

3-3-C'est quoi une huile essentielle?

Les huiles essentielles sont des substances organiques aromatiques²⁰⁾ liquides qu'on trouve naturellement dans diverses parties des arbres, des plantes, des épices, etc. Elles sont très concentrées, volatiles, et sensibles à la décomposition sous l'effet de la chaleur.

L'extraction des huiles essentielles se fait par divers procédés :

- Entraînement à la vapeur d'eau
- Décoction
- Extraction par solvant

3-4-Présence d'amygdaline dans les amandes d'abricots amères :

La source pour l'obtention de l'amygdaline est souvent les noyaux d'abricot qui sont riches en arôme et en acides gras insaturés²¹⁾, comme l'acide linoléique (oméga-6), l'acide oléique (oméga-9), ainsi qu'une forte teneur en vitamine E. cependant la teneur en amygdaline est modérée si bien que l'amygdaline est extraite de l'amande ou du gâteau de noyau d'abricot en le faisant bouillir dans de l'éthanol. Lors de l'évaporation de la solution, on ajoute l'éther l'amygdaline est précipité sous forme de cristaux blancs³⁾ en quelques minutes.

3-5-Extraction l'huile d'amande d'abricots :

L'huile extraite des amandes d'abricots est déjà couramment utilisée en cosmétique (savons, pommades, crèmes, shampoing) et en médecine, grâce à ses propriétés anti-oxydantes et régénératrices reconnues. Son utilisation en industrie agroalimentaire est en revanche très rare (confection de gâteaux et biscuits ou huile comestible)²²⁾. Néanmoins, la présence d'amygdaline dans les amandes amères d'abricots limite son utilisation en nutrition humaine²³⁾.

Il existe de nombreuses méthodes d'extraction d'huile, avec une séparation à la fois mécanique et chimique²¹⁾. Les procédés de séparation mécanique manquent d'efficacité avec des rendements faibles et les procédés chimiques emploient des solvants comme l'hexane, qui sont peu recommandés pour l'environnement néfaste²¹⁾.

- **Entraînement à la vapeur d'eau²⁴⁾**: cette méthode est couramment utilisée pour extraire l'huile et elle est simple et facile. Elle est souvent utilisée dans l'industrie : la vapeur à haute température entraîne les composants volatils des produits bruts qui se condensent dans le serpentín afin d'être récupérés dans les essenciers. La séparation de l'huile et de l'eau se fait automatiquement par différence de densité.
- **Méthode à froid²¹⁾**: bien que la presse à froid soit meilleure que d'autre moyen, il faut un temps d'extraction long et son efficacité est limitée. En effet, il faut passer par une série de séparations et de purification, jusqu'à ce que la pureté d'huile d'amande d'abricots soit optimale.
- **L'extraction accélérée par un solvant²²⁾**: ces techniques se trouvent exploitées principalement dans l'industrie.
- **Extraction par fluide supercritique au dioxyde de carbone²¹⁾** (Figure 3): c'est une nouvelle technologie pour l'extraction du pétrole. Cette méthode présente les avantages suivants : pas de risques de combustion, de pollution, pas de résidus, pas de corrosion. De plus elle peut extraire toutes les huiles avec une grande pureté et à faible coût.

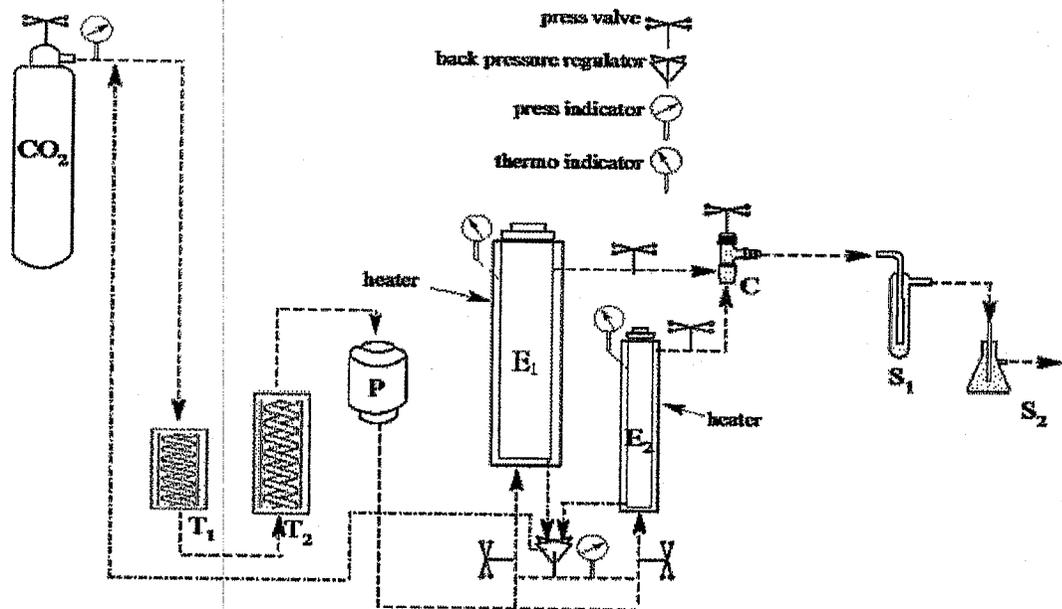


Figure 3

- **L'extracteur soxhlet**²⁵⁾ (Figure 4): c'est un appareil spécialement conçu pour l'extraction continu solide-liquide. Il est principalement utilisé dans la préparation d'échantillons avant analyse, dans la détermination de matières grasses dans les eaux, de détergents....

Le système comprend la percolation qui consiste à faire passer lentement un solvant à travers une couche de substance pulvérisée contenue dans une cartouche de cellulose dans laquelle le solvant organique extrait à chaque fois une infime portion de composé présent dans l'échantillon. Lorsque le solvant atteint un certain niveau il amorce le siphon et retourne dans le ballon en entraînant la substance dissoute, puis est recyclée jusqu'à ce qu'à l'épuisement du milieu.

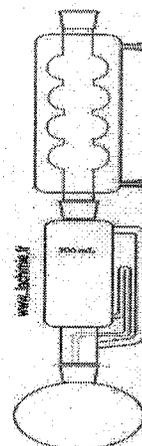


Figure 4

4. Synthèse d'amygdaline

Introduction

Ce projet vis la synthèse d'un analogue glucosidique de l'amygdaline, pour ce faire une section du glucose est substituée la fonction OH de mandélonitrile, c'est la raison pour laquelle nous focaliser notre étude sur ces deux intermédiaires.

4-1-La réaction de glycosidation

4-1-1-Généralités

La synthèse de glucosides s'effectue par greffage²⁶⁾ d'une aglycone sur un reste glucose. De très nombreuses méthodes de glycosidation ont été développées, possédant souvent de fortes similitudes entre elles. Cependant, la première étape d'une glycosidation efficace reste sensiblement la même et consiste en l'activation du carbone anomérique (Figure 5) du sucre donneur. La préparation du glucose donneur activé facilite le transfert du sucre vers l'aglycone, lorsqu'il se trouve en présence d'un promoteur ou d'un catalyseur, permettant ainsi la formation d'intermédiaires « actifs »²⁶⁾.

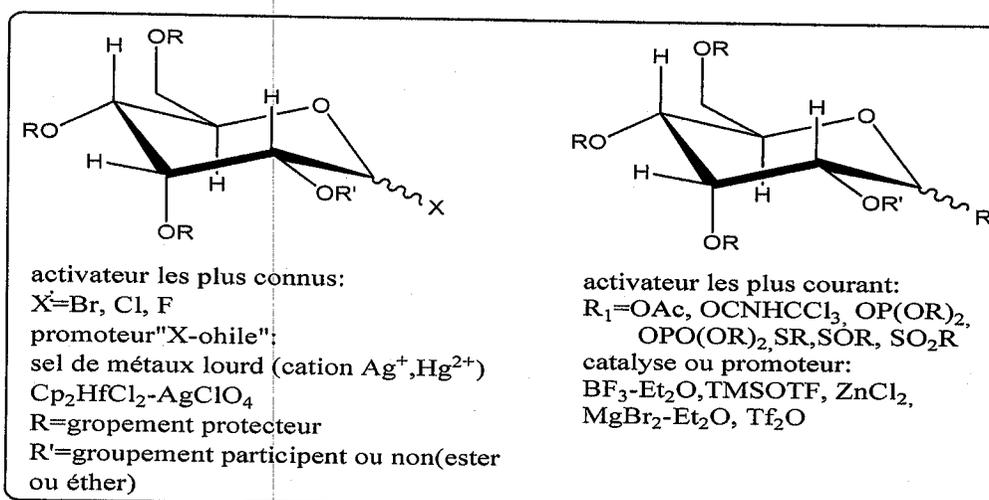


Figure 5

Exemples de glucosides obtenus par greffage (Figure 6)

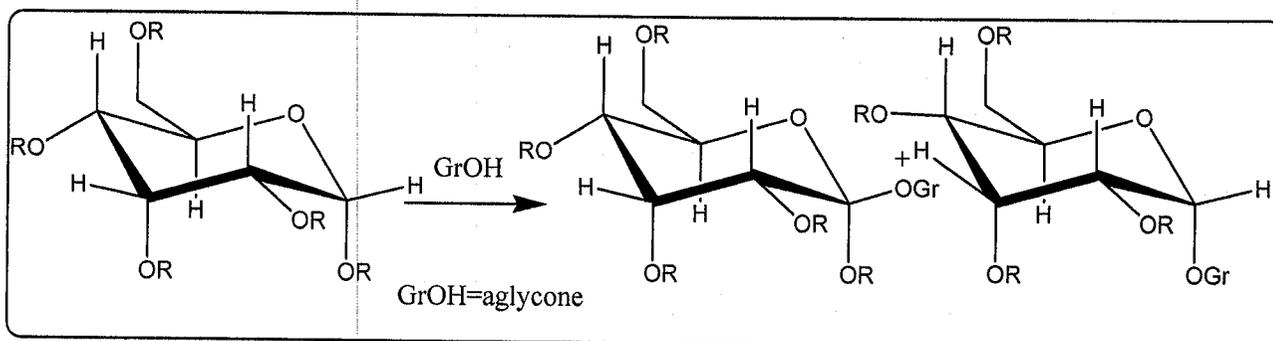


Figure 6

4-1-2-Importance des réactions de protection

Dans la majorité des sucres, tous les carbones sont fonctionnels. Si l'on veut faire réagir une fonction particulière avec les procédés habituels de la chimie organique, il faut protéger²⁷⁾ les autres fonctions. Ceci veut dire les transformer en dérivés inertes dans les conditions de la réaction envisagée, mais néanmoins les régénérer²⁷⁾ à une étape ultérieure.

4-1-3-Protéctions sélectives du glucose

La synthèse avec des sucres nécessite certaines précautions afin d'obtenir une bonne sélectivité²⁸⁾. En effet, puisque les sucres contiennent cinq ou six fonctions alcools, celles-ci doivent être partiellement protégées afin d'éviter la formation de plusieurs produits pendant la réaction. Le glucose, par exemple, doit être protégé aux positions 2, 3, 4 et 6 afin de former le lien glycosidique uniquement à la position anomérique²⁸⁾. Pour ce faire, toutes les fonctions hydroxyle doivent être protégées pour ensuite régénérer l'alcool en position 1. Aussi, il faut utiliser des groupements protecteurs labiles afin de régénérer les fonctions alcools de la section sucre après la formation du lien glycosidique tout en conservant ce lien intact.

Les groupements protecteurs doivent permettre de libérer l'alcool en position 1 afin d'effectuer le couplage. Ceci est possible avec les acétates et les benzoyles. Ceux-ci sont relativement labiles et plusieurs méthodes de déprotection sélective de la position anomérique sont connues. Les groupements benzyle peuvent aussi être utilisés. Ceux-ci ont une réactivité différente de celle des acétates et des benzoyles²⁸⁾.

Les groupements acétate²⁸⁾ sont facilement générés par différentes méthodes avec des rendements élevés. La plupart des réactions impliquent l'utilisation de l'anhydride acétique (AC₂O) ou d'acétate de sodium. Il est possible d'activer cette réaction en utilisant la chaleur conventionnelle ou les micro-ondes. Aussi, il est possible d'activer la réaction à l'aide de catalyseurs comme par exemple. Les benzoyles sont générés par le chlorure de benzoyle et les benzyles par l'alcool benzylique en présence d'un activant.

4-1-4-Déprotection du carbone anomérique

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

Plusieurs réactions sont connues pour la régénération de la fonction hydroxyle du carbone anomérique lors de l'utilisation de groupements protecteurs acétate et benzoyle. Ces deux groupements peuvent être déprotégés dans les mêmes conditions. La déprotection de la position anomérique peut se faire entre autre grâce aux acides de Lewis²⁸⁾. Par contre, ceux-ci ne permettent pas de déprotéger sélectivement la position 1 mais s'attaquent à celle-ci en premier avant de déprotéger les autres. L'obtention du produit voulu est possible uniquement avec des rendements moyens.

La déprotection sélective est possible grâce aux dérivés d'étain tels méthoxide de tributylétain (BusSnOMe) ou l'oxyde de bis-tributylétain, des composés hautement toxiques et difficiles à neutraliser. Une autre approche de déprotection sélective de la position 1 consiste à introduire un brome en position 1 et, ensuite, à hydrolyser le dérivé bromé avec le carbonate d'argent afin de régénérer l'alcool. Cette approche permet d'obtenir des rendements élevés. La régénération de l'alcool du carbone anomérique en utilisant les groupements protecteurs benzyle est plus complexe que lors de l'utilisation des acétates ou des benzoyles. La plupart des chercheurs utilisent comme sucre de départ le 1-méthylglucose. Ils protègent les fonctions alcools (2, 3, 4 et 6) avec des benzyles pour ensuite retirer le groupement méthyle sous certaines conditions telles que l'utilisation du tribromure de bore combiné à l'éther couronne (15-crown-15) ou l'utilisation de l'hydrogénation catalytique²⁸⁾.

4-2- les cyanhydrine

4-2-1-Addition de l'ion cyanure sur un groupement carbonyle

La réaction d'addition de l'ion cyanure sur les cétones et les aldéhydes produit des cyanhydrines²⁹⁾, $RC(H)(OH)(CN)$. Où R est H, alkyle, ou aryle. Cette réaction est très utile en synthèse car elle permet de former un nouveau lien C-C et le produit de réaction possède deux groupes fonctionnels susceptibles de réagir. Les cyanhydrines sont des précurseurs importants industriellement à des acides carboxyliques et certains acides aminés.

Dans cette réaction, l'ion CN^- est le nucléophile qui attaque l'atome de carbone partiellement positif du groupe carbonyle. Cette réaction peut être réalisée par catalyse en milieu basique ou acide et c'est une réaction réversible²⁹⁾.

Les cyanhydrines ne sont pas très stables²⁹⁾ et leur formation est très dépendante de la nature de l'aldéhyde de départ. Les cétones ne forment presque jamais des cyanhydrines stables, à part quelques-unes comme l'acétone et les trihalogénocétones.

4-2-2-Aldéhyde aliphatique

Tous les aldéhydes et certaines cétones (propanone, butanone, pentane-3-one et pina-colone, $(CH_3)_3C-CO-CH_3$), additionnent une molécule d'acide cyanhydrique³⁰⁾ (formée in situ par action d'acide sulfurique dilué sur un cyanure alcalin) pour former les cyanhydrines correspondantes (Figure 7). La réaction est plus souvent effectuée en présence d'une base car l'ion CN^- est un meilleur nucléophile que l'acide cyanhydrique. La réaction est réversible³⁰⁾. L'addition d'une base à la cyanhydrine, elle-même, déplace l'équilibre vers la gauche.

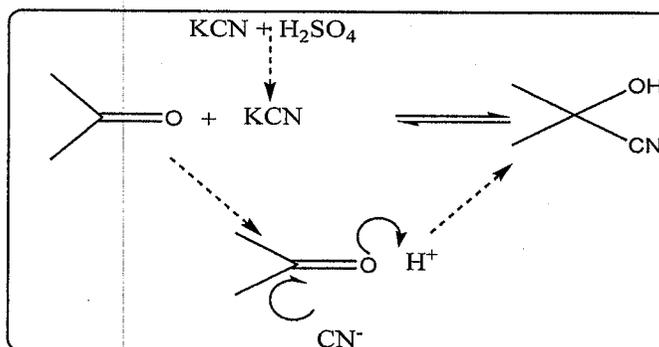


Figure 7

4-2-3-Les aldéhydes aromatiques

La réaction avec les aldéhydes aromatiques conduit plutôt à des benzoïnes. L'obtention des cyanhydrines, dans ce cas, est effectuée à partir de la combinaison bisulfite³⁰⁻³¹⁾ de l'aldéhyde, par action de l'ion cyanure, selon une réaction de substitution SN2 (Figure 8).

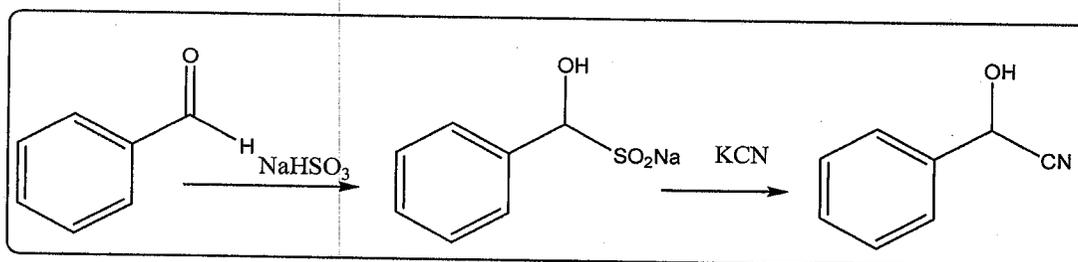


Figure 8

4-2-4-Les cétones

La benzophénone Ph-CO-Ph ne réagit pas, et les cétones Ar-CO-R avec R aliphatique sont très peu actives. Il en est de même des cétones encombrées. Les cyanhydrines dérivées de Ar-CO-R sont plus facilement obtenues par action du cyanotriméthylsilane en présence d'un acide de Lewis³⁰⁾, réaction suivie d'une hydrolyse pour déprotéger le groupe hydroxyle (Figure 9)

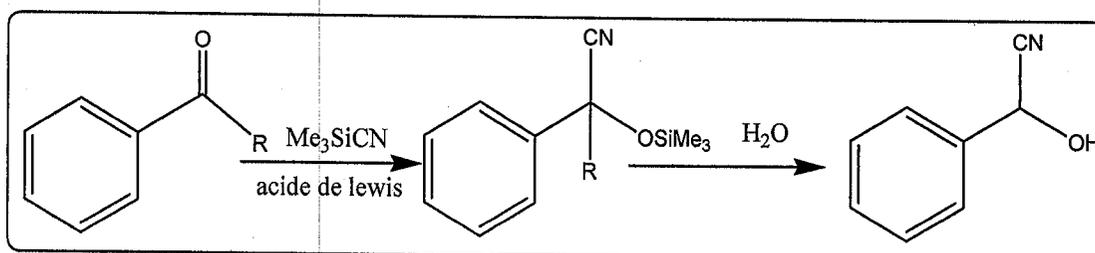


Figure 9

Référence

- 1) Eric GIRAUD, contribution à l'étude physiologique et enzymologique d'une nouvelle souche « *Delactobacillus Plantarum Amyloytique* » isolé du manioc fermenté, université de Provence Aix-Marseille, mars 1993.
- 2) Dr Jose Ernesto Contreras Pulido, Recherche clinique de l'Hôpital d'Ernesto Contreras En Collaboration avec: Laboratoires KEM SA et l'Hôpital Oasis, Amygdaline (Laetrile) B-17 SOMMAIRE MONOGRAPHIQUE
- 3) Mike Adams, the Healthllanger Amazing food facts: The seed of a peach contains an almond-like nut containing the anti-cancer medicine laetrile, Monday, July 25, 2011.
- 4) D. Kennedy, « *Laetrile: the Commissioner's Decision* », dans Federal Register, vol. 77-22310, 1977.
- 5) Helena Cristina Mendes Soares, Dissertation in Traditional Chinese Medicine Faculty of Pharmacy, University of Porto 20010.
- 6) Dr Hiromi, améliorant la fonction cérébrale, 1995.
- 7) Pr. A. Raisonnier, Biochimie métabolique et Régulations, Université Pierre et Marie Curie 8 mars 2010.
- 8) Jeunes JH. En Merkle GE, Petersen JC, Laetrile dans une perspective historique, 1980.
- 9) American Cancer Society. Informations de fond Laetrile. New York: American Cancer Society, 1977.
- 10) Lerner IJ, "Laetrile: a lesson in cancer quackery, 1981.
- 11) Newton GW, Schmidt ES, Lewis JP, Conn E, Lawrence R. "Amygdalin toxicity studies in rats predict chronic cyanide poisoning in humans", February 1981.
- 12) R. Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 8th edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, 2008, pp. 91-93.
- 13) David Gewirtz, le dictionnaire médical de la famille 1992-1998
- 14) R.A. Weinberg, the biology of cancer, Garland Science, 2006, p.27
- 15) LAROUCE MÉDICAL, 2003, p160, 163,192
- 16) A. Torkamani, G. Verkhivker, N.J. Schork, cancer lutte, 2008, 10, 1116
- 17) R. Fodde, R. Smits, science, 2002, 298, 761
- 18) Dorling Kindersley Botrel Encyclopedia of Medicinal Plants (2nd Edition), 2001 Limited, Londres, 335, 90, 111, 128, 180
- 19) Greenberg, DM. The case against Laetrile: The fraudulent cancer remedy. Cancer. 1980; 15; 45 (4) :799-807.
- 20) Ministère des Ressources naturelles, Direction du développement de l'industrie des produits forestiers <http://www.mrn.gouv.qc.ca> Par : Mélanie Turgeon, Décembre 2001
- 21) BITEC Bangna, Bangkok, Thailand A Study of the Effectiveness of Supercritical Fluid Carbon Dioxide in Bitter Almond Oil Extraction 16 -18 June, 2011

- 22) Station de recherche Agroscope Changins-Wädenswil ACW, Directeur: Jean-Philippe Mayor, Amandes d'abricots: un co-produit de la distillation à valoriser www.acw.admin.ch
- 23) Agence canadienne d'inspection des aliments, Toxines naturelles dans les fruits et les légumes frais, www.inspection.gc.ca.
- 24) Luicita Lagunez Rivera, étude de l'extraction de métabolite secondaire de déférente matériels végétales en réacteur chauffe par induction thermomagnétique direct, L'institut national polytechnique de Toulouse, 11 juillet 2006
- 25) Petko Ivanov PENCHEV, Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions, Institut National Polytechnique de Toulouse, Le 20/07/
- 26) Alexandre WALTHER, Synthèse totale de la (-)-Ménisaurine, l'Université de Haute-Alsace Ecole Doctorale Jean-Henri Lambert , 10 décembre 2010
- 27) Serge David, Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres, Université Paris-Sud, Orsay , janvier 1995, vol 300, p80
- 28) Fleur Gagnon, L'université Québec à Chicoutimi, formatio de glycoside à partir de l'acide betulinique , AOUT 2004
- 29) Professeur Claude Spino , La Chimie du Carbonyle et des Substitutions, Université de Sherbrooke, 2008
- 30) René MILCENT, CHIMIE ORGANIQUE, France, EDP Sciences, 2003,821, p 523, 539, 540
- 31) Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.336 (1941)

Chapitre 02

Thématique

1-Introduction

L'objectif principal de ce travail est une contribution à la chimie des glucosides, par la synthèse d'une molécule bioactive, il s'agit de laetrile ; un analogue de l'amygdaline. Ce dernier est un diglucoside végétal dont nous allons procéder à l'extraction à partir des noyaux amers d'abricots et ceux de pêche.

2-Présentation du projet de synthèse :

Une des étapes clef dans la synthèse de laetrile (Figure1) est le couplage¹⁾ entre la partie osidique et la partie aglycone.

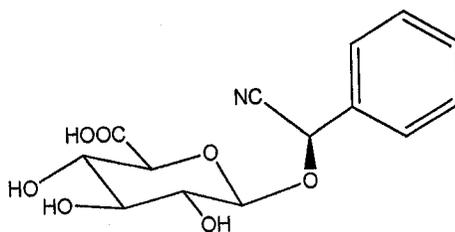


Figure1

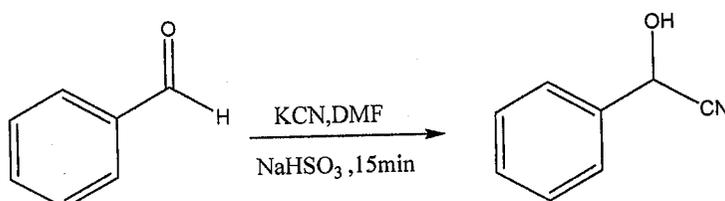
Deux voies de synthèse peuvent être suivies pour obtenir le laetrile. La première (voie A), consiste tout d'abord à synthétiser la partie osidique, puis la partie aglycone « cyanhydrine » et, enfin, on effectue le couplage¹⁾ entre les deux fractions. La seconde (voie B), consiste à synthétiser la partie osidique sur laquelle on additionne une molécule de benzaldéhyde, enfin on substitue le OH par le cyanure.

2-1-Première voie (A):

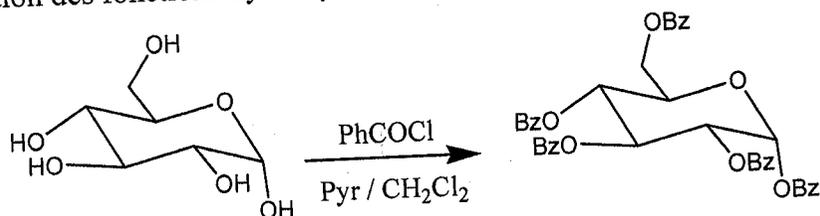
2-1-1-Approche synthétique :

L'objectif de ce travail est dans un premier temps la synthèse de la cyanhydrine du benzaldéhyde ; cet intermédiaire est engagé dans une réaction avec un équivalent de glucose déprotégé en position anomérique pour aboutir au laetrile selon le cheminement suivant :

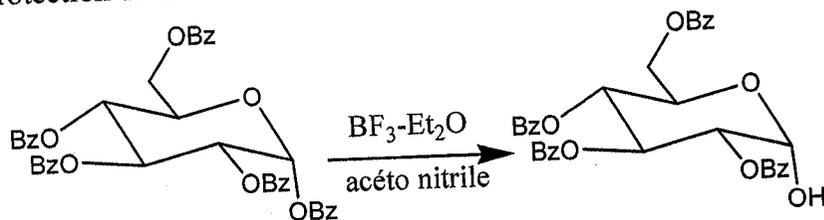
- Synthèse de la cyanhydrine du benzaldéhyde



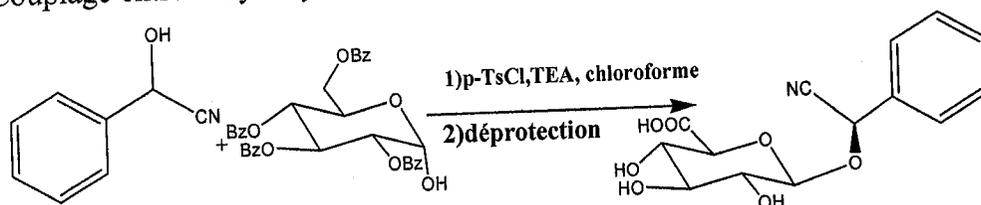
- Protection des fonctions hydroxyle du glucose :



- Déprotection de la fonction anomérique :



- Couplage entre la cyanhydrine et le glucose déprotégé :



2-1-2-Synthèse de la cyanhydrine du benzaldéhyde :

La synthèse de la cyanhydrine du benzaldéhyde peut se réaliser selon deux procédés :

Procédé A : on part de benzaldéhyde comme réactif de départ²⁾. La première étape consiste à faire une réaction d'addition sur le groupement carbonyle du benzaldéhyde par NaHSO_3 ; c'est la combinaison bisulfite (Figure 2)

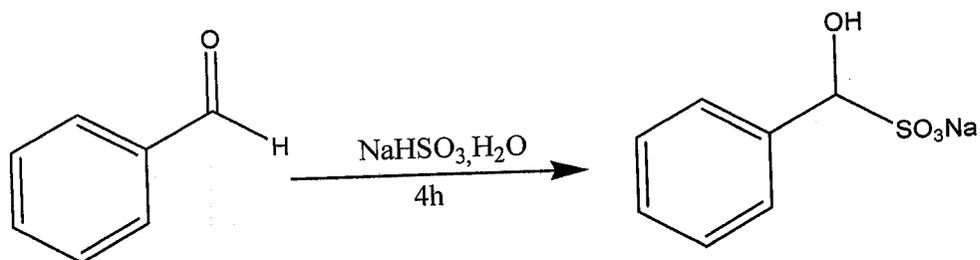


Figure 2

La deuxième étape consiste à substituer la fonction NaSO_3^- par CN^- (Figure 3)

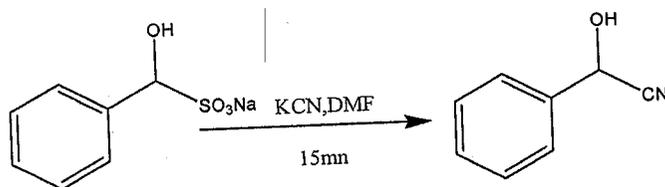


Figure 3

Procédé B : on fait réagir le benzaldéhyde avec le cyanure dans le DMF et l'addition de bisulfite se fait par ampoule à addition ³⁾ (Figure 4)

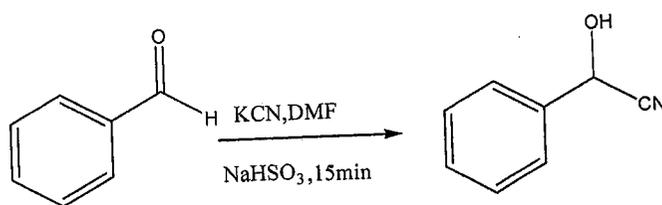


Figure 4

Remarque

1-Pour chaque procédé on a fait deux essais, les résultats obtenus des différent essais effectués sont regrouper dans le tableau suivant :

		Temps de réaction mn	Rendement %
Procédé A	Essai1	15	55,99
	Essai2	23	35,46
Procédé B	Essai1	45	Des traces
	Essai2	15	9,1

Discutions

Il est clair que la modification des conditions opératoires influe considérablement sur le rendement ; ainsi, le meilleur rendement à été obtenu on maintenant la durée de la réaction à 15 mn. Il est aussi bien clair que le procédé A est plus efficace que le procédé B, car il met en jeu de conditions réactionnelles qui permettent une activation in situ de la fonction aldéhyde.

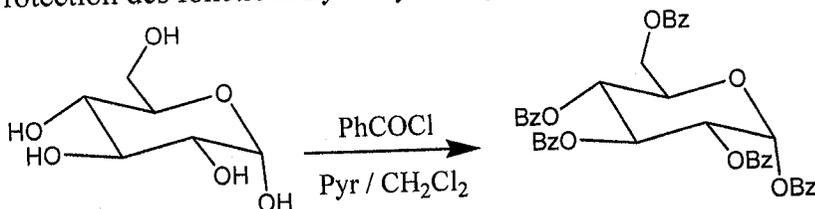
2-la réaction avec le Procédé A conduit à des meilleurs rendements, cependant le spectre IR indique la présence de la bande CN. Mais cette dernière n'est pas suffisamment intense. Et lors de la purification par distillation sous pression atmosphérique on n'obtient que des traces

de cyanhydrine. Cela est sans doute dû au fait que les cyanhydrines sont des intermédiaires instables, mais que surtout on est en présence d'une réaction réversible. C'est la raison pour laquelle nous avons pensé à suivre un autre chemin plus efficace afin d'aboutir au produit désiré.

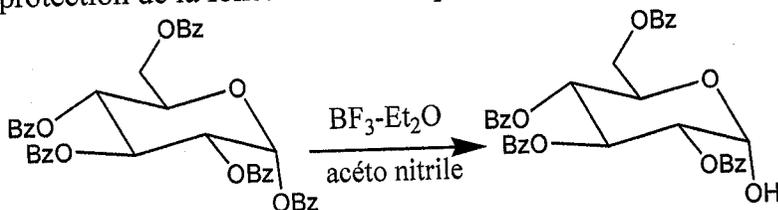
2-2-Deuxième voie (B) :

Cette fois-ci, nous avons conçu une stratégie de synthèse qui repose sur cinq étapes pour aboutir au laetrite selon le chemin suivant :

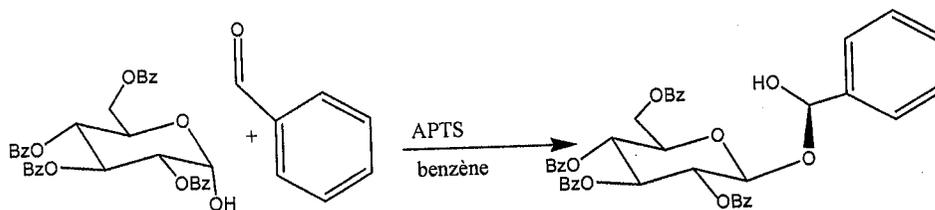
- Protection des fonctions hydroxyle du glucose⁴⁾ :



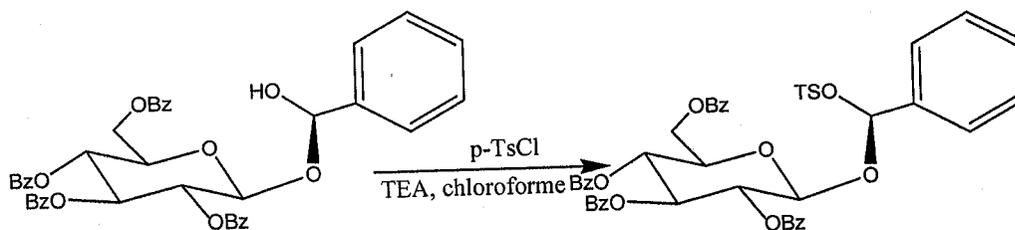
- Déprotection de la fonction anomérique⁴⁾.



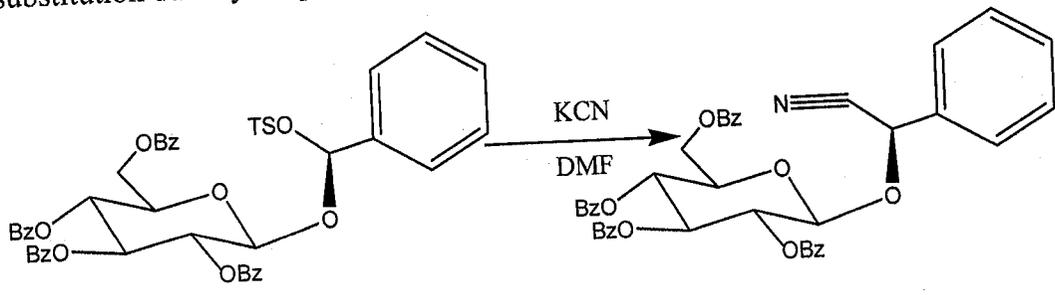
- Addition d'un motif benzaldéhyde :



- activation du groupement OH par le p-TsCl



- substitution du tosylate par le CN⁻



2-2-1-Protection par les groupements benzoyle : formation du 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoyl-glucopyranose⁵⁾ :

La première étape de notre schéma réactionnel consiste à protéger les fonctions hydroxylés du glucose. Cette exigence est nécessaire parce que le glucose contient cinq fonctions alcool qui doivent être protégées aux positions 2, 3, 4, et 6 afin de ne former le lien glucosidique qu'à la position anomérique (position 1). (Figure 5)

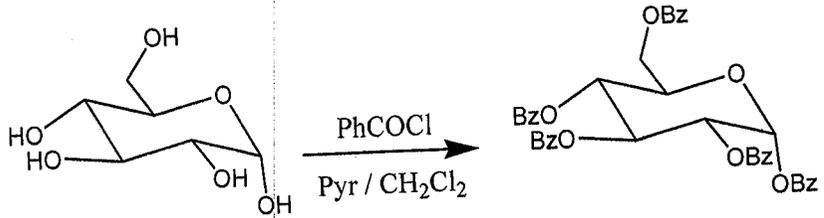


Figure 5

La réaction de benzoylation demande un temps assez long à cause de la dissolution lente du sucre dans le solvant (environ 1 heure dans un mélange pyridine: DCM). Et elle est très exothermique, tout en ajoutant le réactif sur une période d'environ 30 minutes dans un bain de glace.

Le produit obtenu après extraction, lavage, évaporation et recristallisation final, à été isolé sous forme des cristaux blancs avec un rendement insuffisant (10,28%). Ce dernier est affecté

par la caramélisation du glucose causée par l'ajout du chlorure de benzoyle au milieu réactionnel

2-2-2-Déprotection de la position anomérique avec le $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$

Le clivage par le trifluorure de bore complexé à l'éther diéthylique ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) permet d'obtenir des rendements beaucoup plus intéressants. Cependant, le $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ n'est pas sélectif à l'alcool anomérique. Lorsque la déprotection est effectuée en position 1, elle s'effectue ensuite en position 2 et ainsi de suite. Donc la progression de la réaction doit être arrêtée à un moment précis (environ 30mn), le rendement est de 5%. (Figure 6)

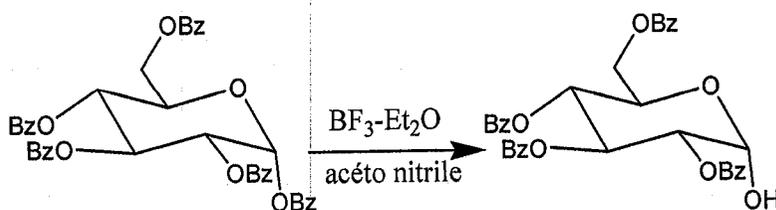


Figure 6

2-2-3-Addition un motif de benzaldéhyde :

La réaction du glucose déprotégé à la fonction anomérique avec le benzaldéhyde est une réaction d'addition nucléophile catalysée par la présence l'acide para-toluène sulfonique (APTS) (Figure 7)

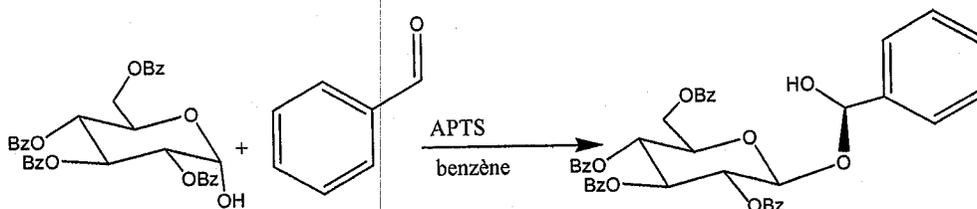


Figure 7

Remarque :

En ce qui concerne le rendement de la troisième étape est très insuffisant, c'est la raison pour laquelle nous avons arrêté à ce stade là dans la partie pratique.

2-2-4-activation de groupement OH par le p-TsCl

Le chlorure de 4-toluènesulfonyl (TsCl), convertit facilement et quantitativement les alcools (ROH) en leur ester toluènesulfonate (tosylate). (Figure 8)

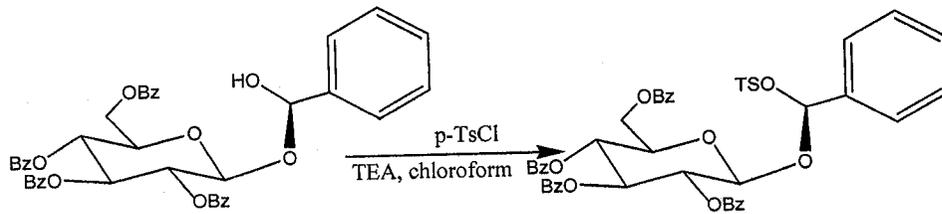


Figure 8

2-2-5-substitution de OTs par le CN⁻ :

Le groupe tosylate est un excellent groupe partant, contrairement au groupe hydroxyle et peut être substitué par de multiples autres groupes même peu nucléophiles. Dans notre cas c'est le groupement CN⁻ (Figure 9).

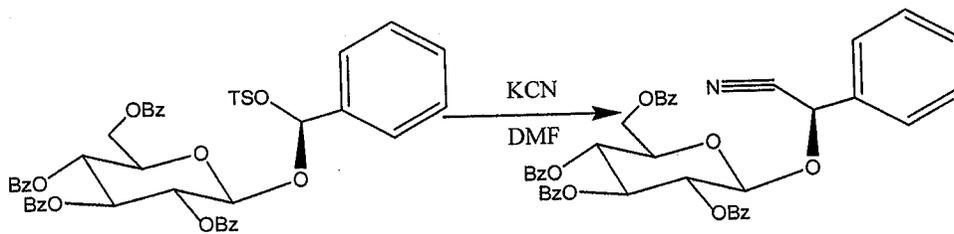


Figure 9

3-Présentation du projet d'extraction

Dans cette partie on va effectuer des extractions à partir des noyaux amers d'abricot et ceux de pêche en utilisant un montage de soxhlet.

3-1-Extraction l'huile d' noyaux amère d'abricot et ceux de pêche

Un ensemble soxhlet est constitué d'un ballon monocol, d'un réfrigérant et d'un extracteur. Ce dernier présente un système de tube permettant le vidage du réservoir dont le volume varie d'un modèle à l'autre. Le système doit être complété à l'aide d'une cartouche poreuse (qui reçoit la mouture d'abricot), placée dans le réservoir, destinée à recevoir le composé à extraire. Ensuite, on remplit le ballon de 500 ml avec une quantité suffisante de solvant ; il s'agit l'éthanol « 250 ml » (prendre en compte la quantité⁶⁾ qui sera piégé dans le réservoir en cours de manipulation) et surmonter l'extracteur d'un réfrigérant. A l'aide d'une chauffe ballon, porter le solvant à ébullition. Celui-ci passe par la tubulure 1 et est condensé par le réfrigérant. Il tombe alors dans le réservoir contenant la cartouche et solubilise la substance à extraire. Le réservoir se remplit. Dès que le niveau de solvant est à hauteur du coude 2, le réservoir se vide automatiquement. Le solvant et la substance à extraire sont entraînés dans le ballon. Pour réaliser une extraction correcte d'une substance, on réalise généralement plusieurs cycles tels que décrit précédemment.

3-2-Isolation de l'amygdaline :

Après évaporation de la solution, on ajoute l'éther⁷⁾, et l'amygdaline précipite sous forme de cristaux blancs en quelques minutes. Les rendements obtenus après extraction des noyaux amers d'abricot et ceux de pêche sont regroupés dans le tableau suivant :

Matière végétale	Masse (g)	Rendement%
La mouture d'abricot	22	13,6
La mouture de pêche	19	5,3

Discussion : D'après les résultats obtenus, le rendement d'extraction de l'amygdaline, dans les mêmes conditions (les masses de la mouture sont pratiquement les mêmes) est différent : par conséquent, on peut constater que la teneur d'amygdaline dépend de la nature de plante.

Références

1. Martin Chwalek, hémi synthèse de saponoside à hétérogénine .étude de l'influence de la chaine osidique sur l'activité hémolytique, Université de Reims Champagne-Ardenne, 17 décembre 2004
2. René MILCENT, *CHIMIE ORGANIQUE*, France, EDP Sciences, 2003,821, p 523, 539, 540.
3. Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.336 (1941).
4. Fleur Gagnon, l'université de Québec a Chichoutima, formation de glucoside à partir de l'acide betulinique, Aout 2004
5. Alexandre Walther, Synthèse totale de la (-)-Ménisaurine, l'Université de Haute-Alsace Ecole Doctorale Jean-Henri Lambert, 10 décembre 2010.
6. Abraham End Rias, institut national de Toulouse, Bio-raffinage de plantes aromatiques et médicinales appliqué à *Hibiscus sabdariffa* L. et à *Artemisia annua*, 22 mai 2006.
7. Mike Adams, the Healthllanger Amazing food facts: The seed of a peach contains an almond-like nut containing the anti-cancer medicine laetrile, Monday, July 25, 2011.

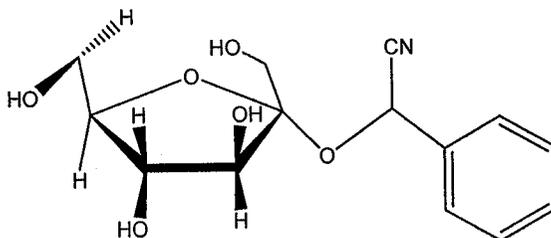
***Conclusion et
Perspectives***

Conclusion et perspectives

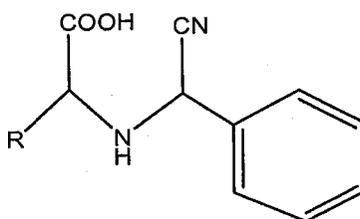
Les forêts sont constituées de plusieurs essences d'arbres qui contiennent des produits naturels possédant des vertus médicinales telles que des propriétés antivirales, antibiotiques, anti tumorales ou autres. L'amygdaline est une substance prometteuse dans le cadre du développement de traitements pour certaines maladies humaines telles que le cancer. Son extraction se fait généralement à partir des noyaux amers d'abricots et de pêche.

Ce projet vise la synthèse d'un analogue de l'amygdaline ; il s'agit du laetrile. Pour ce faire nous avons procédé d'abord à la préparation des précurseurs de cet analogue, à savoir; le glucose protégé et la cyanhydrine du benzaldéhyde. Cette dernière constitue le pharmacophore de l'amygdaline.

Malgré la complexité de la chimie des sucres, à laquelle s'ajoute leur tendance à caraméliser à chaud, nous avons pu préparer le précurseur immédiat de la cyanhydrine cible. Cette dernière est relativement instable. Par conséquent, et pour pouvoir la conserver pour des transformations futures, nous nous sommes arrêté au stade du précurseur immédiat. Ainsi et en cas de besoin, il est tout à fait loisible de procéder au greffage du motif nitrile par simple substitution, et ensuite, greffer un autre sucre au choix et au gré de nos transformations.



Une autre fonctionnalisation peut cibler l'introduction de différents substrats comme les aminoacides, afin d'aboutir à une structure du genre de celle qui est indiquée ci-dessous.



L'amygdaline a un effet anti-tumoral, à condition que la dose soit respectée. Ainsi, malgré la controverse il est important de poursuivre les travaux pour mettre en évidence et confirmer toutes les propriétés de ce composé.

Partie expérimentale

Généralités

• Purification des solvants :

Benzène : séché sur sodium effilé.

Dichlorométhane : on le porte à reflux sur P_2O_5 et ensuite, on le distille et garde le distillat sur P_2O_5 .

• Appareils utilisés

Les spectres d'absorption IR :

Ont été enregistrés au Centre de mesures du laboratoire de COSNA sur un spectromètre « Mattson Genesis II FTTR », et les valeurs de fréquence sont exprimées en cm^{-1} . Les produits huileux ont été directement traités dans des cellules sous forme de film et les solides ont été analysés sous forme de pastille de KBr.

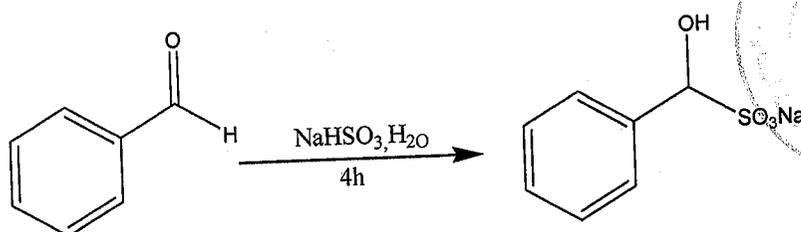
Température de fusion :

Tous les points de fusion ont été déterminés grâce à une fusionmètre digital de la série IA9000, en utilisant des tubes capillaires.

A-synthèse de l' α -hydroxy nitrile de benzaldéhyde

Procédé A

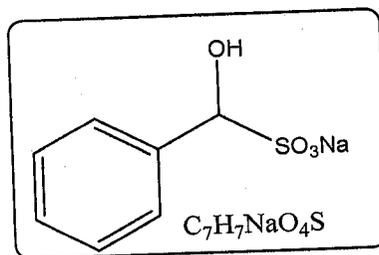
1-Synthèse de Sel d'acide d'hydroxy benzène méthane sulfonique de sodium (étapes 1)



Mode opératoire :

Dans un bicol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, on introduit 30ml d'une solution de bisulfite de sodium, 10 ml de benzaldéhyde (94mmol), et 16 ml d'eau pendant 4 h. On obtient un précipité blanc. Ensuite on filtre avec de l'eau froide. Le produit obtenu est séché toute une nuit à l'abri de l'air.

Sel d'acide d'hydroxy benzène méthane sulfonique de sodium



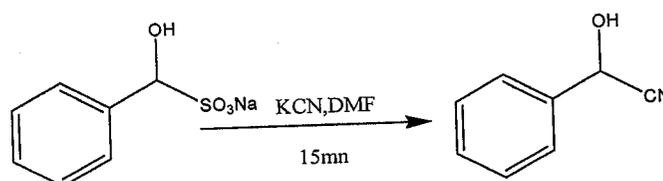
Caractéristiques

M=210g /mol

Rendement =50,47

Aspect=cristaux blancs

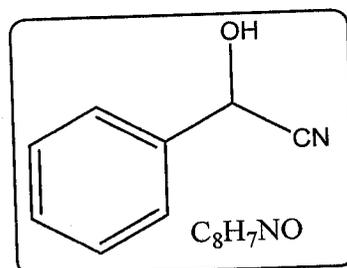
2-synthèse de 2-hydroxy-2-phénylacétonitrile (étape 2) :



Mode opératoire :

Dans un bicol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, on introduit, 1,56 g de cyanure de sodium (94mmol) dans 20ml de DMF. Ensuite on ajoute 5g d'hydroxy benzène méthane sulfonique de sodium (23mmol). Le tout est agité pendant 15 mn. On transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter, et on y ajoute 50 ml d'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de calcium. Ensuite, on filtre, puis on chasse l'éther à l'évaporateur rotatif.

2-hydroxy-2-phénylacétonitrile



Caractéristiques

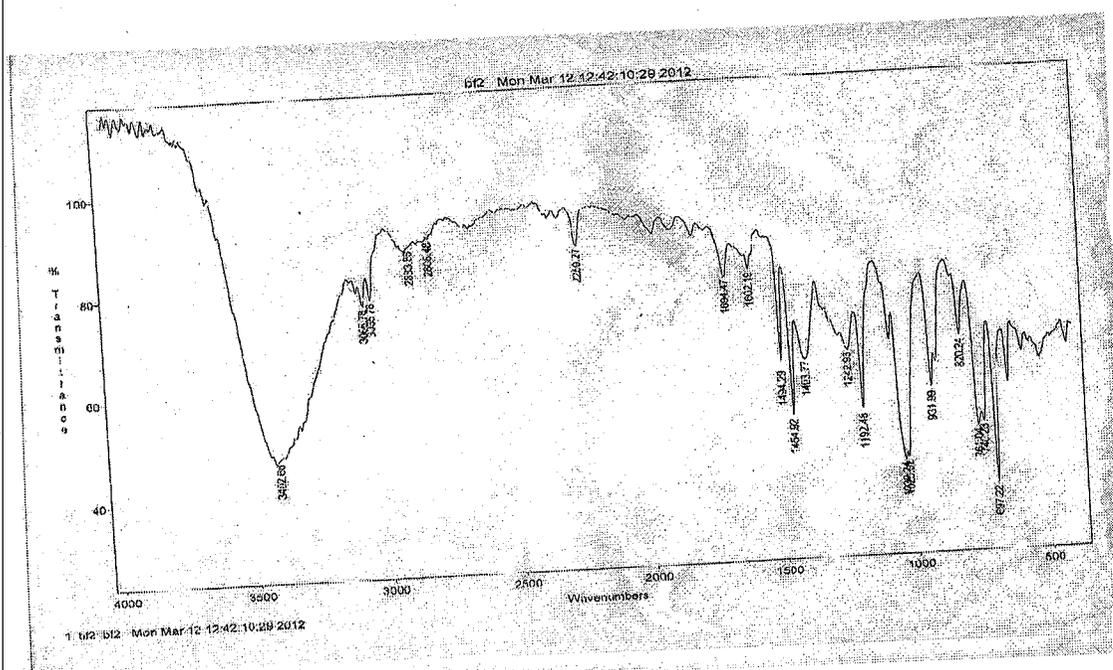
M=133g/mol

Rendement =55,99%

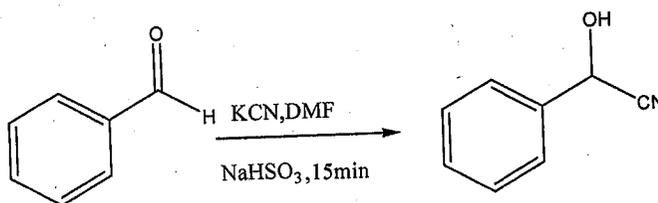
Aspect=huile

Donner spectrale :-

IR (cm⁻¹) : 1300-1520(large bande de OH), 2250,27 (CN),1454,92-1460 (C=C aromatique)



Procédé B

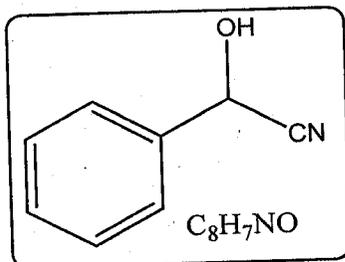


Mode opératoire :

Dans un bicol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, on introduit 4,30g (66mmol) de cyanure de potassium, 7ml de benzaldéhyde (66mmol) dans 30 ml de DMF et à l'aide d'ampoule à addition on ajoute 27 ml d'une solution de bisulfate de sodium durant 15 mn. Pendant l'addition de la

première moitié de cette solution, on ajoute 75 g de glace pilée au mélange réactionnel. On transvase le contenu du ballon dans une ampoule à addition, et on y ajoute 50 ml d'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de calcium. Ensuite, on filtre, puis en chasse l'éther à l'évaporateur rotatif.

2-hydroxy-2-phenylacetonitrile



Caractéristiques

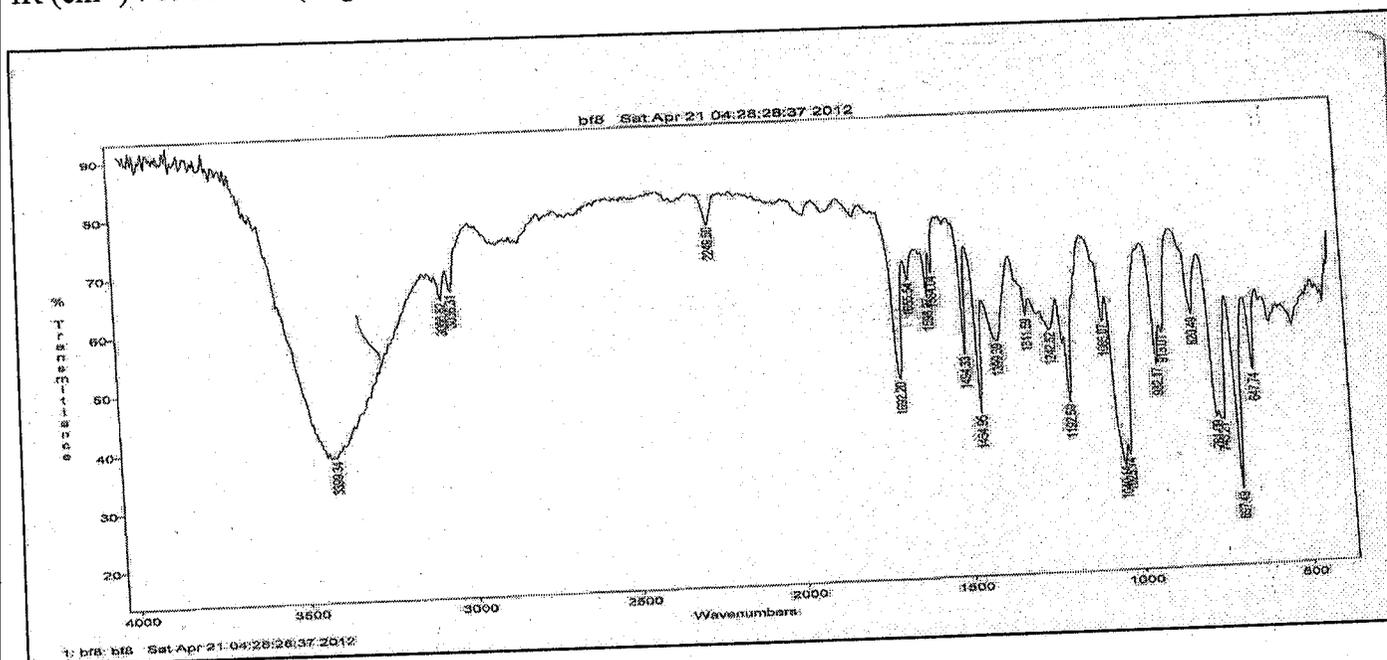
M=133g/mol

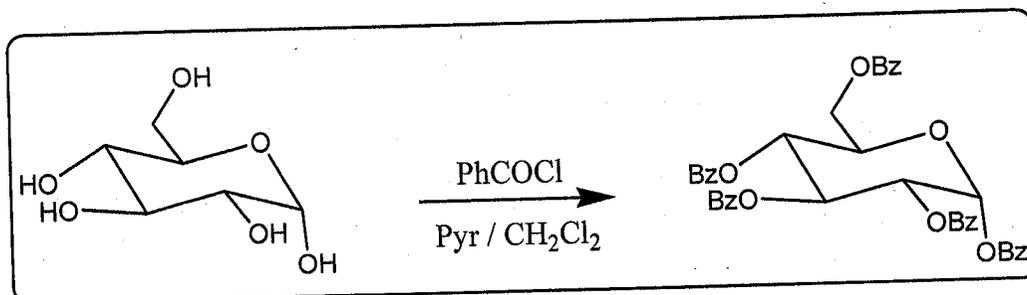
Rendement = 9,1%

Aspect=huile

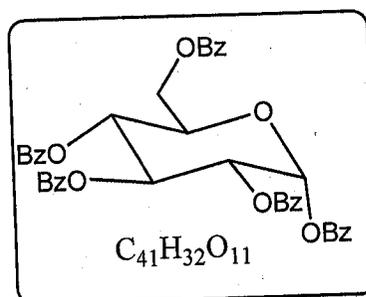
Donner spectrale :

IR (cm^{-1}) : 1300-1520(large bande de OH), 2249,43 (CN), 1454-1474(C=C aromatique)



B-synthèse du laetrile :**1-Benzoylation du glucose : formation du 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoyl-glucopyranose****Mode opératoire :**

Dans un bicol de 250ml placé dans un bain de glace et de sel muni d'un réfrigérant avec une garde à CaCl_2 , et un thermomètre, on introduit 38ml de pyridine et 32 ml de dichlorométhane sec. Sous agitation magnétique, on ajoute le chlorure de benzoyle (31,5ml) dissous dans le dichlorométhane (31,5ml) sec à l'aide d'une ampoule à addition. On retire l'ampoule à addition et on ajoute au mélange 15 g de D-glucose sec (83mmol) et on agite vigoureusement, tout en maintenant la température de la réaction en dessous de 10°C . On laisse reposer la solution rouge-rose à 0°C pendant 24h, puis on dilue le milieu avec le dichlorométhane sec et on transfère le tout dans une ampoule à décanter. Ensuite, on lave successivement avec une solution diluée d'acide sulfurique, de l'eau, et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et finalement avec de l'eau. Enfin, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif.

1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoyl-glucopyranose**Caractéristiques**

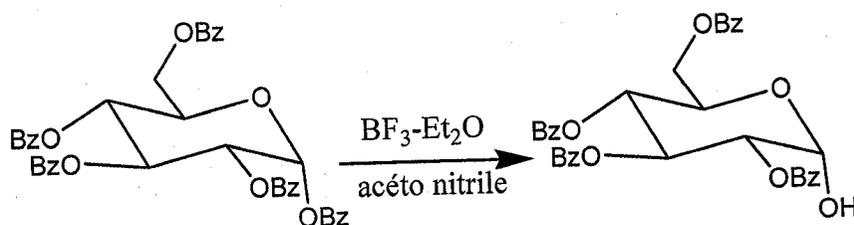
M=700g/mol

Rendement =10,28%

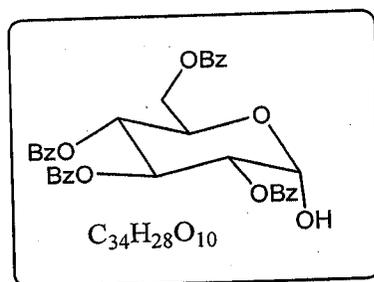
Aspect= cristaux blanc

Point de fusion= 175°C

2-Syntheses de 1-hydroxy-2, 3, 4, 6-tétra-O-benzoylglucopyranose

**Mode opératoire :**

Dans un bicol sec de 250 ml balayé par un courant d'azote, on ajoute 3g de 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoylglucopyranose (7,14mmol) dissous dans 25 ml d'acétonitrile. Le ballon est muni d'un agitateur magnétique surmonté d'une garde à calcium. On laisse barboter l'azote dans le milieu réactionnel. Un volume de 0,5 ml de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,56 g, 3,95mmol) est ajouté goutte à goutte tout en agitant sur une période d'environ 30 minutes. Ensuite le mélange réactionnel est versé lentement dans une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée. Un volume de 30 ml de DCM est ajouté et la phase aqueuse qui est ensuite extraite avec deux nouvelles portions de DCM. La solution organique est lavée deux fois successives avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 puis à l'eau. La phase organique est séchée sur du MgSO_4 anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif.

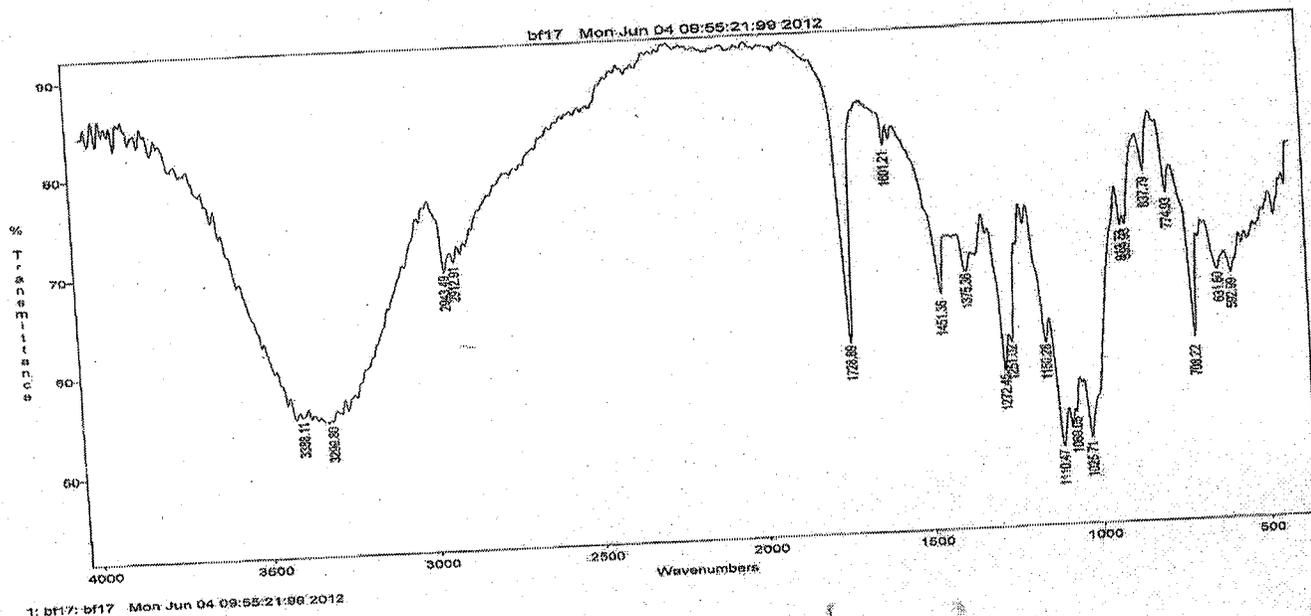
1-hydroxy-2, 3, 4, 6-tétra-O-benzoylglucopyranose**Caractéristiques**

M=596g /mol

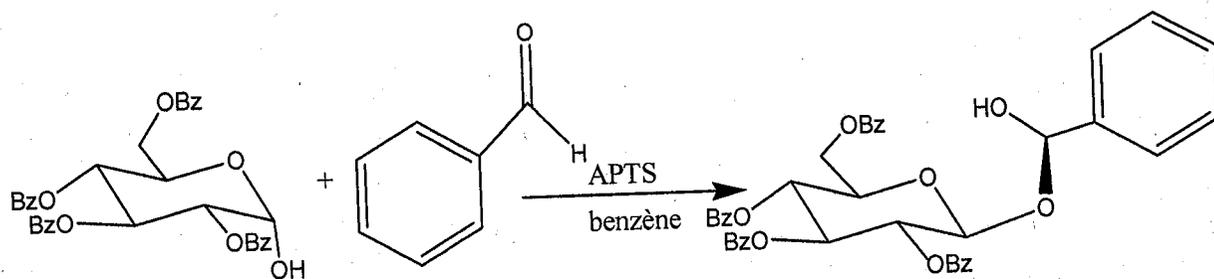
Rendement =5%

Aspect=cristaux miel

Donner spectrale :IR (cm^{-1}) : 1300-1530(large bande de OH),930 (C-O pyranose)



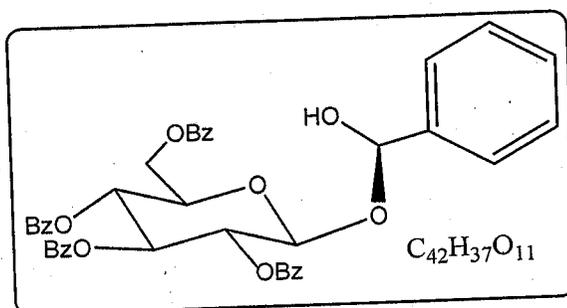
3-Syntheses de 1-hydroxy-O-2, 3, 4, 6-tétra-O-benzoylglucopyranose de benzaldéhyde



Mode opératoire :

Dans un bicol de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, on introduit 0,21g de 1-hydroxy-2, 3, 4, 6-tétra-O-benzoylglucopyranose (0,352mmol) et 0,5ml de benzaldéhyde (4,7mmol), ainsi que 0,60g de para-toluène sulfonique. On ajoute ensuite 30 ml de benzène. En chauffe à reflux pendant 2h. On laisse refroidir puis on chasse le benzène l'évaporateur rotatif.

1-hydroxy-O-2, 3, 4, 6-tétra-O-benzoylglucopyranose de benzaldéhyde



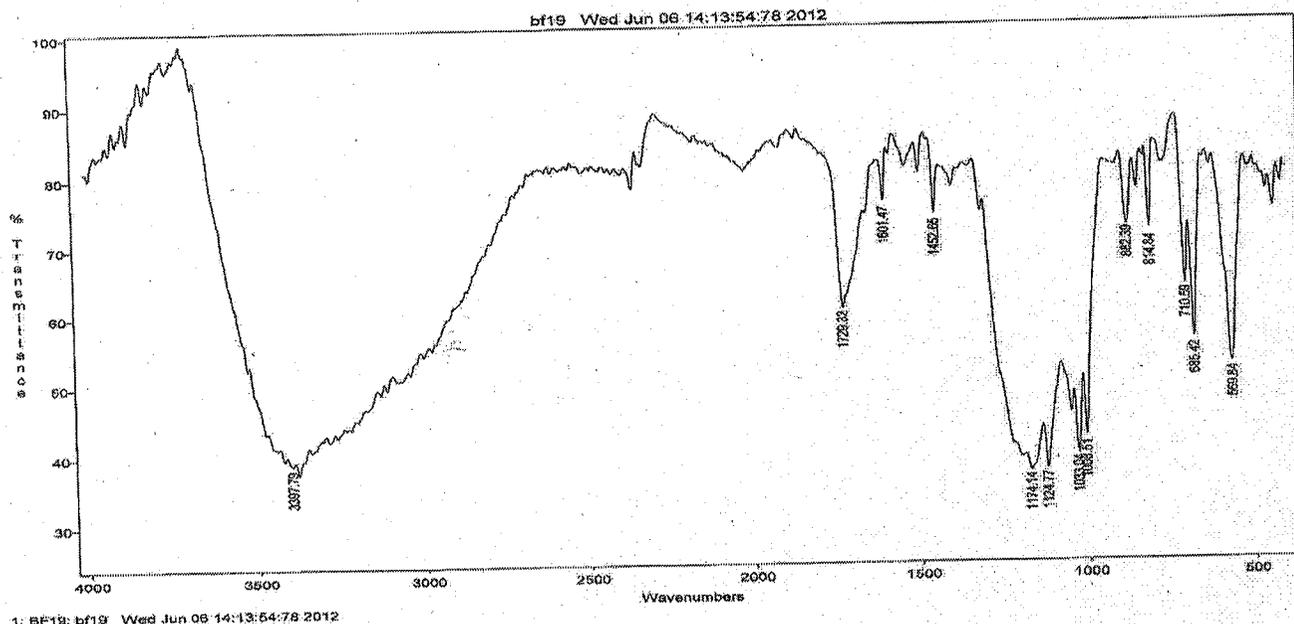
Caractéristiques

M=717 g /mol

Rendement =4,14%

Aspect=cristaux miel

IR (cm⁻¹) : 1300-1510(large bande de OH) , 930 (C-O pyranose), 1404(OCH)



C-Partie extraction

Le montage est constitué d'un ballon contenant l'éthanol, quelques morceaux de pierre ponce, et est surmonté de l'extracteur de soxhlet qui contient la cartouche poreuse contenant la mouture d'abricot (ou bien celle de pêche).

Evaporation de solvant :

À la fin on prend le produit d'extraction puis on chasse l'éthanol à l'évaporateur rotatif et on ajoute 50ml d'éther, l'amygdaline précipite sous forme de cristaux blancs en quelques minutes.

Matière végétale	Masse (g)	Durée d'extraction(h)	Rendement%
La mouture d'abricot	22	5	13,6
La mouture de pêche	19	4	5,3