

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID –TLEMCEM  
Faculté des Sciences  
Département de chimie  
LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE SUBSTANCES NATURELLES ET  
ANALYSES –COSNA-



## *Synthèse d'un dérivé de l'acide cinnamique*

Mémoire présenté par :

**MAMI Imane Rihab**

En vue de l'obtention du diplôme de

**Master Chimie**

**Spécialité : Chimie Bio-Organique et Thérapeutique**

Soutenu publiquement, le 10 juin 2015 devant le jury composé de :

W.Lemerini, MAA	Présidente	UAB-Tlemcen
Z.Arrar, MCA	Examineur	UAB-Tlemcen
D.Bendiabdellah, MAA	Examineur	UAB-Tlemcen
W.Drici, MCA	Examinatrice	UAB-Tlemcen
B.Mostefa Kara, Pr	Examineur	UAB-Tlemcen
A.Mezrai, Dr	Examineur invité	UAB-Tlemcen
L. Negadi, Pr	Examinatrice	UAB-Tlemcen
A.Keniche, Dr	invitée	UAB-Tlemcen
J. Kajima Mulengi, Pr	Directeur de mémoire	UAB-Tlemcen

## *Dédicaces*

Ce travail représente l'aboutissement du soutien et des encouragements que  
Plusieurs personnes m'ont prodigué tout au long de ma scolarité.

### *À mon père*

En signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les  
sacrifices dont vous avez fait toujours preuve à mon égard.

### *À ma mère*

À qui je dois la vie et une part essentielle de ma personnalité. Qu'elle sache que  
l'amour qu'elle me donne continue à m'animer et me permet d'envisager l'avenir  
comme un défi.

À mes sœurs ; *Rachida, Ibtissem, Hidayet, Bahidja*, pour leur présence dans  
les moments difficiles et leur support moral

À mes frères ; *Zoheir et Youcef*. Pour leur dévouement et encouragement

À mes beaux-frère : *Abdelkader et Nadir*

À mes neveux, *Charaf, Othmane et Idriss*

À mes nièces : *Awatif, Rihab et Nesrine*

À mes oncles *Omar et Chawki*

À mes cousins et cousine : *Softane, Hissam, Reda, Yassine, Abdenour  
Abdelhamid, Ramzi, Ayes et meryem*

À mes amis(e)s : *Imene, Nadiya, Boucha, Wassila Samia, Amina,  
Chaima, Abdelkarim. et Amine*

À toutes les personnes qui ont contribué à mon éducation, mon enseignement et ma  
formation

## *Remerciements*

Je remercie Dieu, le Tout-Puissant, le Miséricordieux, qui m'a donné l'opportunité, la volonté et la patience de mener à terme ce présent mémoire

Au terme de ce travail, c'est avec émotion que je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Ce travail a été financé par la Direction générale de la recherche scientifique et développement technologique (**DGRSDT**), à laquelle s'adresse ma profonde gratitude

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de chimie organique, substance naturelle et analyses (**COSNA**) de la faculté des sciences, Département de chimie, de l'université aboubekr belkaid Tlemcen (UABT) sous la direction de Monsieur le professeur **J.KAJIMA MULENGI**.

Ce mémoire n'aurait pas vu le jour sans la confiance, la patience et la générosité de mon Directeur de mémoire, Monsieur **J.KAJIMA MULENGI**, que je veux particulièrement remercier. Je voudrais aussi le remercier pour le temps et la patience qu'il m'a accordés tout au long de cette période, d'avoir cru en mes capacités. 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.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame **W.Drici** et Monsieur **D.bendiabdellah** de leurs disponibilités et leurs conseils précieux.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame **W.Lemerini**, qui m'a fait l'honneur de présider le jury

Mes vifs remerciements sont adressés à tout le membre de jury : Mademoiselle **L.Negadi**, Madame **A.Keniche**, Messieurs : **Z.Arrar**, **B.Mostefa Kara**, **A. Mezrai**, qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Mes remerciements vont également à tous les enseignants du département de chimie.

Je tiens à remercier également l'ingénieur du laboratoire Monsieur **H.Benariba** pour son aide et son soutien moral.

Je n'oublie pas de remercier Mesdemoiselles : **S.Benyamina**, **A.Amouri**, **F.Benyoucef**, **W.Bouazzaoui**, **F.Benattia** pour leur soutien moral, leur présence dans tous les moments dure et leurs conseils qui nous ont aidés à se familiariser avec l'environnement du laboratoire.

Un très grand merci à mes collègues de la promotion : **Imene**, **Nadjiya**, **Wassila**, **Nadia**, **Nawel**, **Hafsa**, **Kheira**, **Nadjet**, **Ibtissem**, **Douniazed**, **Abdelkarim**, **Hadi** et **Amine** pour les moments agréables et sympathiques qu'on a passé ensemble.

Pour finir, mes plus grands remerciements s'adressent à ma famille, mes parents, mes frères et sœurs, qui malgré mon caractère, ont toujours su trouver les mots juste pour me redonner le sourire et le courage.

## Liste des abréviations

---

- ACCA** : acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- CAPE** : Ester cafféate de phénéthyle
- CCM** : chromatographie sue couche mince
- DCC** : dicyclohexylcarbodiimide
- DCM** : dichloromethane
- DCU** : dicyclohexylurée
- IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice médiane
- LDL** : low density lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
- NMP** : N-pyrrolidine de méthyle
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PPE** : polyphosphate ester
- THF** : tetrahydrofurane
- TPA** : 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate

# SOMMAIRE

---

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : Données bibliographiques</b>	
I. Généralités.....	4
1. Cancer et épidémiologie .....	4
2. Traitements du cancer .....	8
3. Les polyphénols, une nouvelle perspective dans le traitement du cancer. ....	10
II. Synthèse organique .....	16
1. Acide cinnamique et dérivés .....	16
2. Acide cafféique et dérivés .....	19
<b>Chapitre 2 : Travail effectué</b>	
1. Présentation du projet de synthèse .....	21
2. Procédé A .....	23
a. Le rôle des groupes protecteurs en synthèse organique .....	23
b. Synthèse de Williamson .....	23
c. Estérification de l'acide cyanoacétique .....	24
d. Condensation de Knoevenagel .....	26
e. Hydrolyse de la fonction ester.....	27
3. Procédé B .....	28
a. Synthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique. ....	28
b. Esterification de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique .....	28
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	24
<b>Partie expérimentale</b> .....	32
<b>Références</b> .....	42

## Table des figures

---

Figure 1: Structure chimique du resvératrol.....	2
Figure 2: Structure de l'acide $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique(ACCA).....	2
Figure 3: Structure chimique de l'acide cafféique .....	3
Figure 4: Structure chimique du phorbole.....	6
Figure 5: Cycle cellulaire .....	9
Figure 6: Structure chimique de la Nargénine chalcone.....	13
Figure 7: Exemples de molécules à effet anti-inflammatoire.....	14
Figure 8: Quelques dérivés de l'acide cinnamique .....	17
Figure 9: structure chimique de quelques dérivés de l'acide cafféique .....	19

## Liste des schémas

---

Schéma 1: Schéma réactionnel de la synthèse de Perkin .....	17
Schéma 2: Condensation de Claisen-Schmidt.....	18
Schéma 3: Couplage de Heck.....	18
Schéma 4: Condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde .....	19
Schéma 5: Synthèse de l'ester cafféate de phénéthyle (CAPE).....	20
Schéma 6: Synthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique.....	20
Schéma 7: Rétrosynthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique .....	21
Schéma 8: Chemin réactionnel du procédé A .....	22
Schéma 9: chemin réactionnel du procédé B .....	22
Schéma 10: Mécanisme de la synthèse de Williamson .....	24
Schéma 11: Réaction d'estérification .....	24
Schéma 12: Estérification de l'acide cyanoacétique.....	25
Schéma 13: Mécanisme réactionnel de l'estérification de l'acide cyanoacétique.....	25
Schéma 14: Condensation de Knoevenagel .....	26
Schéma 15: Synthèse de l'ester $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle .....	26
Schéma 16: Mécanisme de la condensation de Knoevenagel .....	27
Schéma 17: Hydrolyse de la fonction ester .....	28
Schéma 18: Synthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique.....	28
Schéma 19 : Estérification de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique .....	29
Schéma 20: Mécanisme de l'estérification de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique ....	30

# *Introduction*

### Introduction

Le cancer est une cause majeure de morbidité dans le monde. D'après les dernières statistiques mondiales sur le cancer estimées par l'OMS, 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et 8,2 millions de décès liés au cancer sont survenus en 2012. En 2030, le cancer et d'autres maladies non transmissibles peuvent dépasser certaines maladies infectieuses comme principales cause de décès. En seulement quelques années, de nombreux pays confrontés à la charge croissante du cancer seront confrontés à des coûts de traitement ingérables pour la société <sup>[1]</sup>.

Le cancer est une tumeur maligne formée par la prolifération désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe <sup>[2]</sup>. Il existe encore des questions qui restent mal cernées et peu résolues. Nous ne comprenons toujours pas pourquoi, du jour au lendemain, une cellule normale se transforme en cellule tumorale

De ce fait, il est évident que la lutte contre le cancer occupe une place importante dans la recherche thérapeutique mondiale. L'extraction et l'isolation de molécules bioactives naturelles constituent depuis déjà quelques temps, une nouvelle voie de recherche de nouveaux traitements anticancéreux. Par exemple, les plantes contenant des polyphénols sont une source très appréciée de nombreuses substances d'intérêt thérapeutique. Plusieurs mécanismes ont été suggérés afin d'expliquer ces effets.

« *Que ton aliment soit ton seul remède !* » (Hippocrate). Les travaux au cours des quarante dernières années ont montré l'influence de la nutrition sur la survenue de certains cancers. Source de facteurs de risques et de facteurs protecteurs, l'activité physique, associée à la nutrition qui sous-entend une alimentation correcte, fait partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir pour améliorer la prévention des cancers <sup>[3]</sup>.

D'autres études ont montré que le riz complet contient une multitude de composés phénoliques (acide caféique, acide coumarique, des flavonoïdes...) qui lui confèrent de nombreuses activités thérapeutiques (anticancéreux, anti oxydant, antibiotique...) <sup>[4]</sup>. Par ailleurs le resvératrol a la capacité de bloquer ou d'inhiber diverses étapes du développement du plusieurs types de cancer en exerçant une activité antioxydante, en bloquant le processus

inflammatoire, tout en altérant le cycle cellulaire, ce qui, par conséquent, induit l'apoptose, la mort cellulaire programmée<sup>[5]</sup>.

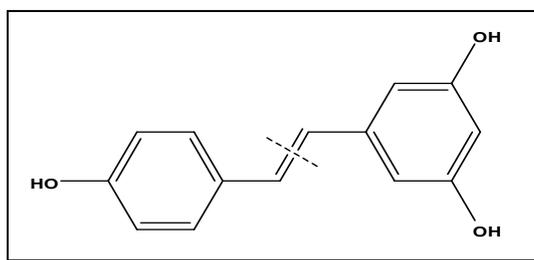


Figure 1: Structure chimique du resvératrol

L'examen de la structure du resvératrol met en évidence la présence de deux unités phénoliques conjuguées par l'intermédiaire d'une insaturation. Quel que soit le point de départ, chaque motif phénolique peut être assimilé à un dérivé de l'acide cinnamique. Dans la littérature, plusieurs squelettes cinnamiques sont rencontrés dans de nombreux composés biologiquement actifs (figure 2).

Notre travail bibliographique consiste à présenter un aperçu de l'état de la question sur l'acide caféique, un dérivé bioactif de l'acide cinnamique. En effet l'acide caféique (figure3) est bien connu pour son activité anti-oxydante<sup>[6]</sup>. Ce manuscrit met l'accent uniquement sur les données disponibles qui mettent en évidence l'intérêt de ce genre de structure ainsi que de quelques méthodes synthèse qui permettent de les obtenir. Un autre dérivé, l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique (ACCA) est à l'origine de nombreux effets antiprolifératifs observés *in-vivo* et *in vitro* sur les cellules tumorales<sup>[7]</sup>.

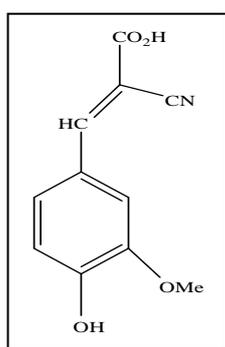


Figure 2: Structure de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique(ACCA)

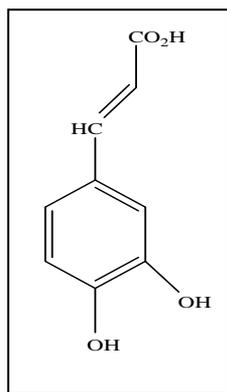


Figure 3: Structure chimique de l'acide cafféique

- **Objectif et plan de travail**

Les études sur les polyphénols constituent un domaine de recherche très vaste car plusieurs travaux de recherches sont effectués dans des disciplines bien précises notamment la biologie en étudiant les propriétés qu'offrent ces composés, de la petite molécule (acide phénoliques) allant jusqu'aux molécules de masse moléculaire importante (les tanins).

L'objectif de notre travail consiste en la synthèse d'un dérivé de l'acide cafféique (Figure 3), l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique (ACCA) (Figure 2), un composé doué propriétés thérapeutiques exceptionnelles

Dans l'ensemble notre travail est subdivisé de la manière suivante :

- La première partie est composée de 2 chapitres et contiennent la section théorique du travail, comporte des généralités sur le problème posé (le cancer), la classe à laquelle le composé en question appartient en décrivant les propriétés thérapeutiques qu'offre cette classe de composés et enfin des méthodes de synthèse des dérivés de l'acide cinnamique .
- La deuxième partie traite le thème concerné et enfin nous terminons par une conclusion permettant de donner les perspectives que ce travaille ouvre.

*Chapitre 1*  
*Données bibliographiques*

## I. Généralités

### 1. Cancer et épidémiologie

#### 1.1. Définition

Le cancer une tumeur maligne, résulte d'un déséquilibre dans le mécanisme de croissance et de multiplication cellulaire. La cellule cancéreuse se caractérise par des anomalies nucléaires avec des mitoses fréquentes et anarchiques<sup>[8]</sup>.

Le terme cancer provient du grec « karkinos » qui veut dire crabe, symbolisant les différents caractères propres à ce crustacé que prend parfois la maladie cancéreuse tels que la multiplicité de l'invasion comparée aux mille pattes du crustacé, la ténacité de l'extension aux pinces qui ne lâchent pas sa proie et le caractère inexorable et destructeur de l'évolution à la marche et la voracité du crabe<sup>[9]</sup>.

#### 1.1. Epidémiologie

Rappelons que l'OMS a indiqué que le cancer était en augmentation constante. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon, du sein et le cancer colorectal. Les causes les plus fréquentes du décès par cancer sont ceux du foie, des poumons et de l'estomac<sup>[2]</sup>. Cet organisme prévoit que d'ici à 2025, il apparaîtra 19,3 millions de nouveaux cas de cancer. En raison de la croissance mondiale et du vieillissement de sa population, plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions en développement et ces proportions iront en augmentant encore d'ici à 2025.

#### 1.2. Impact social du cancer

L'annonce d'un diagnostic de cancer à un patient engendre souvent une souffrance psychologique. À cela s'ajoutent les diverses perturbations physiques liées à la maladie ainsi que les effets secondaires dus aux traitements (douleur, fatigue, altération de l'image du corps, handicaps,...)<sup>[10]</sup>.

L'apparition d'un cancer entraîne généralement une perturbation globale de l'individu. Mais la sortie de crise chez un malade dont le cancer est devenu chronique est plus difficile à définir. En particulier, après l'apparition de métastases, le sujet entre dans une période longue

d'incertitude, de traitements lourds, à répétition, mais qui peuvent parfois être séparés par des périodes où il n'y a pas forcément d'effet sur sa vie sociale. Les effets de la maladie vont fragmenter le malade tant temporellement que socialement.

Du point de vue économique, la maladie entraîne une baisse des revenus dans 60 % des cas et des difficultés pour se réinsérer dans le monde du travail<sup>[11]</sup>. La baisse de revenus serait la conséquence de l'arrêt de travail, mais également des frais supplémentaires liés aux traitements<sup>[12]</sup>.

### 1.3. Cancérogenèse et développement du cancer <sup>[13]</sup>

Les cellules cancéreuses ont 2 caractéristiques essentielles : elles se divisent en échappant aux contrôles de la croissance cellulaire auxquels sont soumises les cellules normales, et elles sont capables d'envahir des tissus ou des organes normalement réservés à d'autres cellules.

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse résulte le plus souvent de l'accumulation de plusieurs lésions génétiques qui vont altérer des gènes impliqués dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. Le cancer est ainsi une maladie des gènes.

La plupart des agents qui provoquent le cancer (agents cancérogènes) sont des agents qui provoquent des modifications de la séquence d'ADN ou des mutations (mutagènes). Ainsi, de façon similaire à toutes les maladies génétiques, le cancer résulte d'altérations de l'ADN. Une grande quantité d'éléments de preuve indiquent que l'ADN des cellules tumorales contient de nombreuses modifications allant de mutations ponctuelles (changements subtils dans une seule paire de base) aux grandes aberrations chromosomiques, telles que des destructions et des translocations chromosomiques.

#### 1.3.1. Agents responsable au déclenchement d'un cancer <sup>[14]</sup>

##### *a. Agents initiateurs*

Ces agents sont appelés aussi des agents génotoxiques ; ils peuvent compromettre l'intégrité physique ou fonctionnelle du génome, c'est-à-dire ils induisent une lésion définitive de l'ADN (par exemple mutation...). Ces carcinogènes sont souvent activés par réactions métaboliques. Les agents initiateurs peuvent être de plusieurs origines :

- Chimique : exemple les hydrocarbures polycycliques aromatiques (les benzopyrènes), les amines aromatiques (2-naphtylamine), des agents alkylants (moutarde d'azote, aziridine...). Ces carcinogènes chimiques agissent le plus souvent après activation métabolique via notamment le système des cytochromes P450. Ces cytochromes interviennent dans le processus de détoxification de l'organisme par des réactions d'oxydation.
- Physique : comme les radiations ionisantes
- biologique c'est-à-dire des initiateurs générés par nos propres cellules comme les espèces oxygénées réactives produites par notre métabolisme énergétique. virus (hépatite B, d'Epstein Barr,...)

### *b. Agents promoteurs*

Ce sont des agents qui accélèrent la progression tumorale sans provoquer directement de mutation de l'ADN. Les promoteurs tumoraux sont souvent des stimulateurs de la prolifération cellulaire. Un agent promoteur n'a aucun effet sur une cellule saine, son action n'a lieu que sur des cellules qui ont déjà initié l'oncogénèse, autrement dit, ils réduisent le temps écoulé entre l'initiation et le développement de la tumeur.

- Les esters de phorbol (TPA) contenus dans l'huile de croton.
- Les hormones : les estrogènes sont considérés comme agents promoteurs dans le cancer du sein et de la prostate.
- Nutrition : l'alcool (cancers du foie et ORL) ou les graisses (cancer du colon).
- Certains parasites : schistosomiase, paludisme...

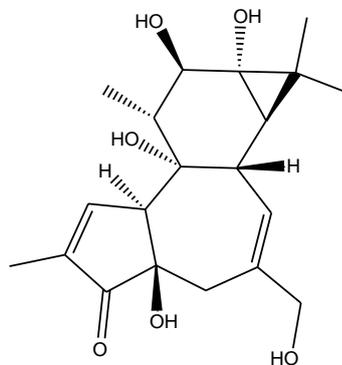


Figure 4: Structure chimique du phorbol

### 1.3.2. Progression tumorale et apoptose

#### *a. Progression tumorale*

Une modification structurale ou fonctionnelle à l'ADN d'une seule et même cellule que ce soit par mutation ou réarrangement chromosomique inadéquat est la cause de la naissance d'un cancer.

La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases. L'existence des différentes étapes de la carcinogenèse (initiation, promotion, progression) ainsi que la nécessité de la mise en place d'autres processus biologiques tels que l'angiogenèse, l'apoptose, ou la métastase (dans le cas des tumeurs solides), permet d'expliquer qu'il s'écoule généralement plusieurs décennies entre le premier contact avec un carcinogène et la déclaration d'un cancer cliniquement détectable.

#### *b. Apoptose*

L'apoptose est un processus très réglementé de la mort cellulaire qui ne joue pas seulement un rôle dans la morphogenèse du développement, mais contrôle également le nombre de cellules et permet de se débarrasser des cellules endommagées. Il joue donc un rôle important dans la suppression des tumeurs. L'apoptose fait ainsi quotidiennement office de « contrôle qualité » pour l'organisme<sup>[15]</sup>.

L'apoptose peut être déclenchée par des voies externes ou internes qui convergent pour activer une famille d'enzymes appelées caspases. Celles-ci dégradent systématiquement les protéines cellulaires et l'ADN selon des modalités caractéristiques aboutissant à la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses partagent des altérations communes dans les mécanismes qui régulent l'apoptose<sup>[15]</sup>.

L'apoptose est caractérisée par le rétrécissement des cellules, bourgeonnement de la membrane et le bourgeonnement et la condensation de la chromatine et la fragmentation précise, qui contribuent tous au maintien et la survie d'une cellule saine<sup>[16]</sup>.

### 1.3.3. Angiogenèse et tumeurs

L'angiogenèse est le mécanisme par lequel une cellule tumorale induit le développement d'une néovascularisation tumorale. Les tumeurs ne peuvent pas croître au-delà

une taille de 1 à 2 mm<sup>3</sup> sans former leur propre réseau vasculaire<sup>[17]</sup>. Une tumeur de cette taille ne peut plus croître, car elle entre dans état hypoxique, c'est-à-dire qu'elle manque d'oxygène. En plus, comme objectif d'approvisionner les cellules tumorales en oxygène et en nutriments, l'angiogenèse permet également à la tumeur de devenir localement invasive et faciliterait par le fait même sa dissémination métastatique via la circulation sanguine ou lymphatique

Ce processus est indispensable à la croissance tumorale ainsi qu'au développement des métastases. Le passage d'une phase tumorale pré-vasculaire à une phase vasculaire est lié à la production, par les cellules tumorales, de facteurs de croissance des cellules endothéliales, appelés facteurs angiogéniques.

## 2. Traitements du cancer

Le cancer comprend de nombreuses maladies. Les médecins utilisent de nombreux traitements différents. La durée du traitement dépend du type de cancer, son emplacement et son état d'avancement.

### 2.1. Traitements traditionnels

#### 2.1.1. Chirurgie

C'est souvent le premier traitement : il est utilisé pour éliminer les tumeurs solides. Il peut être le seul traitement nécessaire pour les cancers de stade précoce et des tumeurs bénignes. Cependant, la chirurgie ne permet pas toujours d'éradiquer un cancer dans la mesure où les cellules tumorales disséminées dans l'organisme ne sont pas touchés par une chirurgie localisée<sup>[18]</sup>.

#### 2.1.2. Radiothérapie

Les cellules cancéreuses sont tuées par des rayons à haute énergie qui ciblent directement la tumeur. Ils agissent principalement par endommagement de l'ADN et en empêchant sa réplication. Par conséquent, ils tuent préférentiellement des cellules cancéreuses qui se divisent rapidement. Ils tuent aussi des cellules normales, en particulier ceux en cour de division. La chirurgie et la radiothérapie sont souvent utilisées ensemble.

### 2.1.3. Chimiothérapie

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont des composés toxiques qui ciblent les cellules à croissance rapide. Beaucoup de ces médicaments sont conçus pour interférer avec le processus de réplication de l'ADN. Ils interfèrent aussi avec la capacité de la cellule à terminer la phase S du cycle cellulaire. D'autres médicaments causent des dommages à l'ADN, ce qui arrête sa réplication. Une classe de médicaments appelés inhibiteurs broche arrête la réplication cellulaire au début de la mitose. La plupart des cellules adultes ne se divisent pas souvent, elles sont moins sensibles à ces médicaments que ne le sont les cellules cancéreuses.

Les médicaments de chimiothérapie tuent également certaines cellules adultes qui se divisent plus rapidement, tels que ceux qui bordent le tractus gastro-intestinal, les cellules de moelle osseuse, et les follicules pileux. Cela explique certains des effets secondaires de la chimiothérapie, notamment les troubles gastro-intestinaux, une diminution de globules blancs et la perte de cheveux.

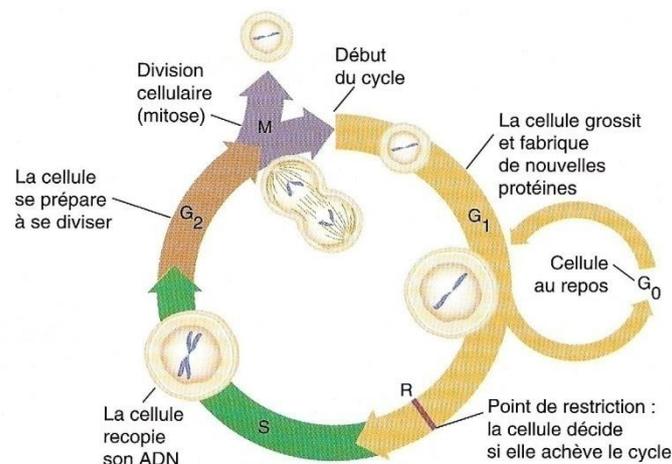


Figure 5: Cycle cellulaire

### 2.1.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à affamer les cellules cancéreuses. Cela se fait généralement avec des médicaments qui soit inhibent l'activité de l'hormone responsable de la tumeur, ou sa synthèse. Par exemple, certaines cellules du cancer du sein nécessitent de l'œstrogène pour leur croissance. Les médicaments qui bloquent le site de liaison de l'œstrogène peuvent ralentir la croissance des cancers œstrogène-dépendants.

## 2.2. Nouvelles stratégies thérapeutiques<sup>[15]</sup>

Plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées pour essayer de bloquer les différents mécanismes impliqués dans le développement et la progression tumorale. Nous en citons quelques unes

### 2.2.1. L'immunothérapie passive

Elle consiste à essayer d'utiliser les différentes lignes de défenses naturelles pour lutter contre le développement du cancer. Techniquement, des cellules du système immunitaire du patient sont prélevées et cultivées au laboratoire. Elles sont alors stimulées à proliférer en présence de facteurs de croissance, et développent leur capacité à détruire les cellules «anormales ». Après plusieurs semaines de culture in vitro, elles sont réinjectées au patient.

### 2.2.2. Thérapies moléculaires ciblées

Ce type de thérapie est dirigé contre une molécule déterminée, par exemple une tyrosine kinase ou un antigène spécifique d'une cellule tumorale. Le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes présents sur les cellules cancéreuses représente une modalité thérapeutique supplémentaire, souvent complémentaire de la chimiothérapie conventionnelle.

### 2.2.3. Médicaments pro-apoptotiques

L'une des nouvelles stratégies dans le développement de drogues anticancéreuses consiste à stimuler la différenciation cellulaire ou les mécanismes de l'apoptose. C'est une manière d'essayer de rééquilibrer la « balance » de l'homéostasie tissulaire en provoquant la mort ou le suicide cellulaire des cellules cancéreuses en excès de prolifération.

## **3. Les polyphénols, une nouvelle perspective dans le traitement du cancer.**

### 3.1. Définition

Les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les

polyphénols sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la reproduction<sup>[19]</sup>.

L'expression « composés phénoliques » est utilisée pour toute substance chimique possédant dans sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyles libre ou engagés dans une autre fonction chimique : ester méthylique, ester, sucre, etc<sup>[20]</sup>.

Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétyl-coenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse permet la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe, d'un tissu particulier.

Comme définition, nous pouvons dire que les polyphénols sont des composés phénoliques généralement hydrosolubles, de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton, comprenant au moins un noyau aromatique, et un ou plusieurs groupes hydroxyles. De plus ils possèdent, outre les propriétés habituelles des phénols, la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines<sup>[20],[21]</sup>. La famille des polyphénols comprend plus de 8000 structures phénoliques identifiées<sup>[22]</sup>. Ces molécules constituent une des sources les plus importantes des principes actifs que l'on trouve chez les plantes médicinales.

Chez l'homme et à l'état de trace, ces molécules jouent un rôle important en agissant directement sur la qualité nutritionnelle des fruits et légumes et leur impact sur la santé des consommateurs (effet antioxydant, effet protecteur contre l'apparition de certains cancers...)<sup>[23]</sup>.

### 3.2. Classification

Les polyphénols possèdent plusieurs groupements phénoliques avec ou sans autres fonctions (alcooliques, carboxyles...). Dans cette famille de molécules, de nombreuses substances sont classées en se basant d'une part, sur le nombre d'atomes constitutifs et d'autre part, sur la structure du squelette de base, Une classification de ces substances a été proposée par HARBORNE en 1980 (**Tableau1**)<sup>[24]</sup>

**Tableau 1:** Principales classes de composés phénoliques<sup>[23]</sup>

Squelette carboné	Classe	Exemple	Origine
C <sub>6</sub>	Phénols simples	catéchol	Nombreuses espèces
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	Acides Hydroxybenzoïque	<i>p</i> -hydroxybenzoïque	Epices, fraise
C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>	Acides Hydroxycinnamique Phénylpropènes Coumarines Isocoumarines chromones	Acide cafféique, acide férulique Myristicin, eugenol Scopolétine Myristicine, eugénol Eugénine	Pomme de terre, Pomme, citrus
C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	Naphtoquinones Polyphenols	Juglone, plumbagine	Noix
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	Xanthonnes	Mangiferine	
C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	Stilbènes  Anthraquinones	Resvératrol  Anthraquinones	Vigne
C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>	Flavonoïdes, Isoflavonoïdes	Quercétine, cyanidine, daidzéine	Fruits, légumes, fleurs, soja, pois
(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Lignanes Néolignanes	Pinorésinol Eusiderine	Pin
(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	Biflavonoïdes Lignines	Amentoflavone	Bois, fruits à noyaux, raisin, kaki
(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> ) <sub>n</sub>	Tanins condensés		

### 3.3. Intérêts thérapeutiques des polyphénols

La principale caractéristique des polyphénols est qu'ils sont des agents antioxydants très puissants<sup>[25],[26]</sup>. En effet, ils sont capables de piéger les radicaux libres et d'activer les autres antioxydants présents dans le corps par l'existence d'un système conjugué étendu.

Cette même activité antioxydante permet aux polyphénols de réguler l'équilibre entre les radicaux libres et le système de leur destruction. Ainsi par exemple, le taux d'oxyde nitrique, favorisé par la présence des polyphénols, qui favorise une bonne circulation sanguine,

coordonne l'activité du système immunitaire avec celle du cerveau et module la communication entre les cellules de ce dernier <sup>[27],[28]</sup>, est favorisé par la présence des polyphénols

En raison de ces vertus, les composés phénoliques sont largement utilisés dans les domaines thérapeutiques et pharmaceutiques. Parmi les nombreux intérêts qu'offrent les polyphénols à la santé, nous pouvons citer les suivants :

### 3.3.1. Prévention des maladies cardiovasculaires

La consommation des polyphénols favorise la protection contre les altérations cardiaques et vasculaires <sup>[29]</sup>. Au niveau des artères, ces molécules préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) évitant ainsi l'athérosclérose (épaississement des artères qui réduit le flux sanguin et peut conduire à l'asphyxie des tissus irrigués)<sup>[30]</sup>.

Les polyphénols inhibent aussi l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose, qui correspond à l'occlusion des artères. Ainsi en prévenant l'athérosclérose et les risques de thrombose, ces composés limitent les risques d'infarctus du myocarde<sup>[31]</sup>.

### 3.3.2. Effet antiallergique :

Les polyphénols et notamment ceux de la famille des tanins qui se trouvent dans les tomates ont montré un effet bénéfique sur les patients atteints de l'eczéma atopique<sup>[32]</sup> (maladie chronique, souvent accompagnée de manifestations allergiques, notamment asthmatiques). Une autre étude a montré que la peau de la tomate contient comme composé principal la Naringénine chalcone, cette molécule inhibe la libération d'histamine avec une IC<sub>50</sub> de 68µg/ml donc pourrait inhiber des réactions allergiques<sup>[33]</sup>.

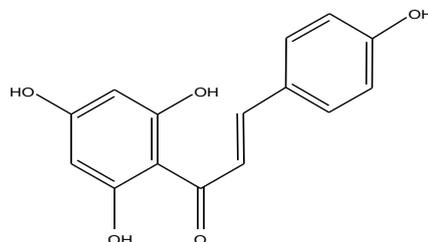


Figure 6: Structure chimique de la Naringénine chalcone.

## 3.3.3. Activités anti-inflammatoires:

L'acide arachidonique est métabolisé en prostaglandines sous l'action de la cyclogénase et en leucotriènes sous l'action de la lipoxygénase induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Une étude a montré que certains polyphénols sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes<sup>[34]</sup>. Les effets de la quercétine et de la myricétine sont dose-dépendants. A de fortes concentrations, ils inhibent la cycloxygénase et la lipoxygénase. Cependant, à de faibles concentrations, seule la lipoxygénase est affectée. En revanche, d'autres flavonoïdes tels que l'apigénine et la chrysin agissent principalement sur l'activité de la cycloxygénase.

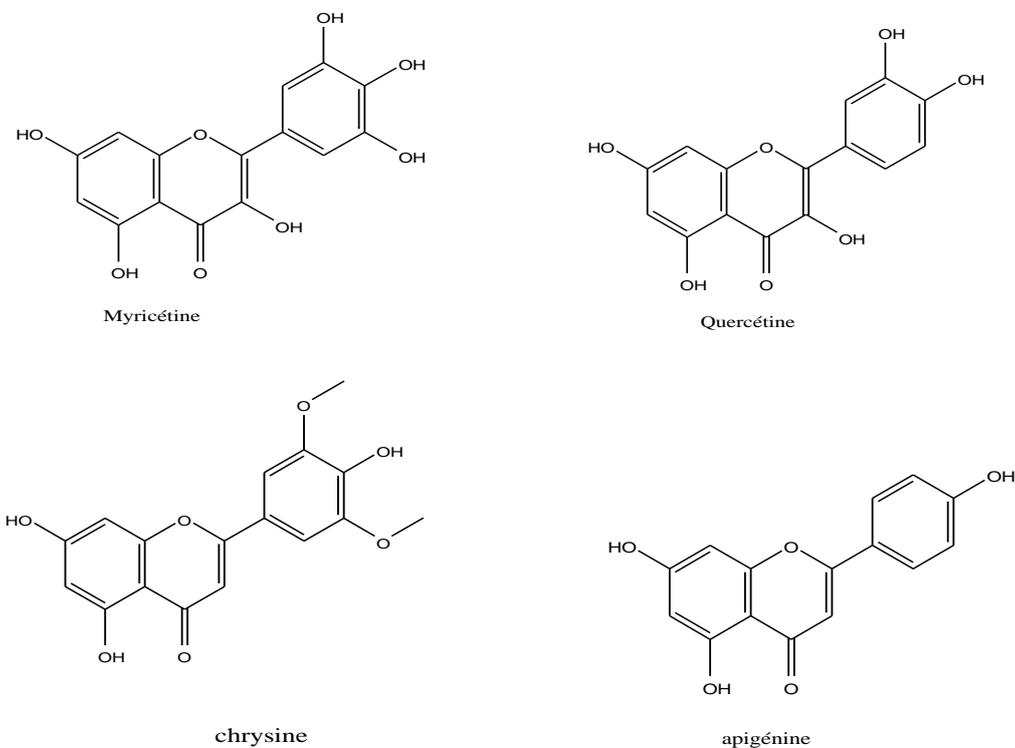


Figure 7: Exemples de molécules à effet anti-inflammatoire

## 3.3.4. Activité antioxydante.

Les antioxydants sont des molécules qui contribuent à la protection de notre corps contre des substances potentiellement dangereuses que l'on appelle radicaux libres<sup>[35]</sup>. Ces molécules sont capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS<sup>[36]</sup>. Le dommage oxydatif des cellules, de l'ADN, des protéines et

des lipides augmente avec l'âge, et contribue considérablement à la dégénération des cellules somatiques et à la pathogénie de ces maladies<sup>[37]</sup>.

Les radicaux libres sont des espèces chimiques présentant un ou plusieurs électrons libres (le radical hydroxyle  $\text{OH}\cdot$ , l'anion superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , l'oxyde nitrique  $\text{NO}\cdot$ ). Ils sont produits naturellement par l'organisme<sup>[38]</sup> :

- au niveau de la respiration mitochondriale, lorsque l'oxygène échappe à la réduction complète en  $\text{H}_2\text{O}$
- au niveau de certains organites cellulaires tels que les peroxysomes
- par diverses oxydases cellulaires
- au cours de la phagocytose.

De nombreux facteurs tels que, la pollution, le tabac, et de nombreux agents chimiques peuvent être à l'origine d'une production importante de radicaux libres. Les groupements hydroxyles des polyphénols peuvent accepter un électron pour former des radicaux phénoxyles relativement stables, rompant ainsi la cascade des réactions en chaîne d'oxydation dans les cellules<sup>[39]</sup>.

On distingue les antioxydants préventifs, qui décomposent les peroxydes (amorces de chaîne) sans formation de radicaux libres, et les antioxydants par rupture de chaîne appelés aussi capteurs de radicaux libres, qui éliminent les porteurs de chaîne d'oxydation et dont une grande partie sont des composés phénoliques. Ces derniers réagissent avec les radicaux libres et se transforment en radicaux à durée de vie très longue et peu réactifs : la réaction de propagation est inhibée voire bloquée<sup>[40]</sup>.

### 3.3.5. Activités anticancéreuses

Les substances polyphénoliques sont capables d'activer les mécanismes naturels de la défense anticancéreuse. En effet, les premiers stades de la phase d'initiation cancéreuse peuvent être bloqués par la capacité des tissus cibles à intercepter et à métaboliser les agents mutagènes. Des cellules impliquées, comme les hépatocytes, synthétisent des enzymes dites de phase I (notamment des monooxygénases, telle que les cytochromes P-450) qui peuvent oxyder les substances mutagènes hydrophobes en produits constituant le substrat des enzymes de phase II (glucoronyl transférases, sulfotransférases...). Ces dernières convertissent leurs substrats en espèces hydrolysables facilement excrétées hors des cellules. Les enzymes de phase I et II agissent également dans la muqueuse intestinale. Elles sont synthétisées sous

l'action des substances polyphénoliques trouvées dans les légumes, et aussi sous l'action des isothiocyanates (dérivés des glucosinolates)<sup>[41]</sup>.

La catéchine présente dans tous les types de thé et en particulier dans le thé vert, a montré une activité anti-tumorale<sup>[42]</sup>. Une telle activité est attribuée à la capacité de ce flavonoïde à inactiver l'action de la P-glycoprotéine qui est impliquée dans la résistance phénotypique des cellules cancéreuses<sup>[43]</sup>. La croissance cellulaire peut être inhibée également par d'autres mécanismes, à savoir<sup>[44]</sup> :

- la stabilisation du collagène
- l'altération de l'expression des gènes
- la réduction des radicaux libres.

En effet, la catéchine augmente la résistance du collagène et inhibe l'activité de la collagénase<sup>[45],[46]</sup>. Les flavonoïdes ont montré des effets protecteurs contre les cancers de la prostate, du côlon et du poumon<sup>[47]</sup>.

## II. Synthèse organique

### 1. Acide cinnamique et dérivés

#### 1.1. Acide cinnamique

L'utilisation de l'acide cinnamique par l'homme date de très longues années comme parfums et arôme d'origine végétale<sup>[48]</sup>. Il appartient à la classe d'auxine, reconnu comme hormones végétales de la régulation de la croissance cellulaire et la différenciation<sup>[49]</sup>.

L'acide cinnamique (pKa de 4,37 à 4,44) est un composé organique naturel qui se trouve dans de nombreuses épices (cannelle et clou de girofle), les canneberges, et les pruneaux, et fournit une protection naturelle contre les organismes pathogènes. La présence d'une insaturation sur la chaîne latérale conduit à l'existence de deux isomères, *cis* et *trans*, dont les propriétés biologiques peuvent être différentes. On trouve cependant dans la nature la forme *trans* de manière prépondérante tandis que la forme *cis* correspondrait à des artéfacts d'extraction. Ces acides sont très rarement retrouvés à l'état libre et sont généralement combinés à des molécules organiques<sup>[23]</sup>. L'acide cinnamique et ses dérivés sont étudiés pour ses diverses activités biologiques comme antioxydant, hépatoprotecteur, anxiolytique, insectifuge, antidiabétique et anticholestérolémique etc<sup>[50]</sup>.

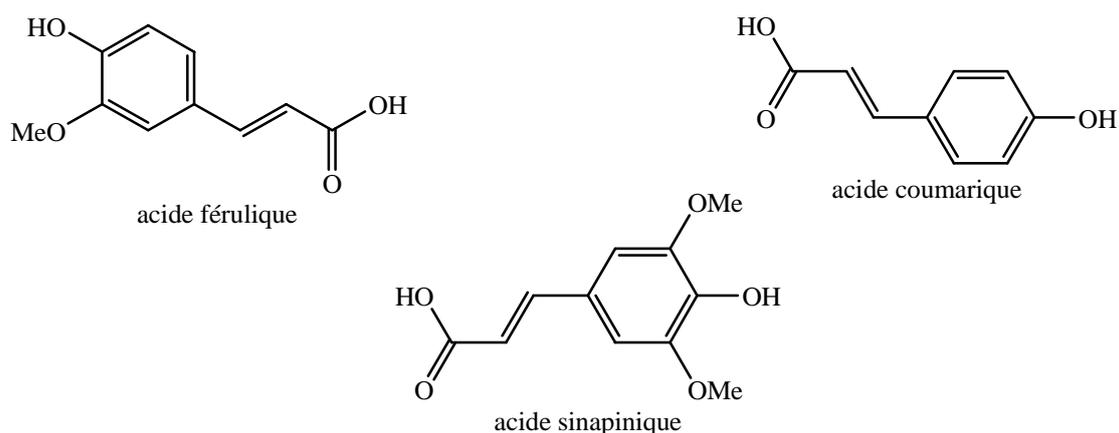


Figure 8: Quelques dérivés de l'acide cinnamique

## 1.2. Synthèse des dérivés de l'acide cinnamique <sup>[50]</sup>

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes de synthèses de l'acide cinnamique et ses dérivés on cite quelques unes :

### 1.2.1. Réaction de Perkin

L'acide cinnamique est facilement préparé par synthèse de Perkin en utilisant le benzaldéhyde dans de l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium anhydre. La réaction de Perkin est la méthode la plus fréquente pour la préparation de l'acide cinnamique et ses dérivés mais l'inconvénient principal de cette réaction est la formation de produits secondaires indésirables.

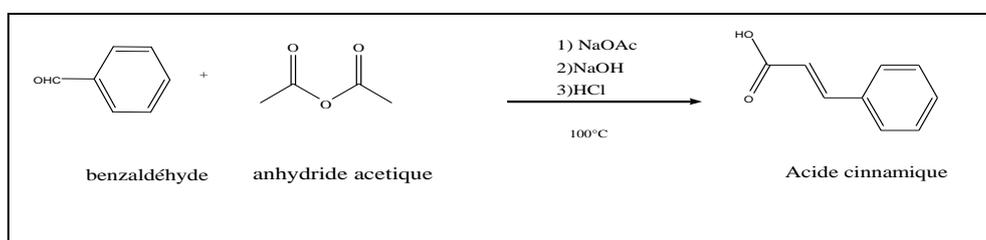


Schéma 1: Schéma réactionnel de la synthèse de Perkin

## 1.2.2. Condensation de Claisen–Schmidt

Une variété des dérivés de l'acide (*E*) cinnamique sont préparés avec des rendements élevés par la condensation de Claisen-Schmidt en partant des aldéhydes d'aryle en présence de sodium métallique et une quantité catalytique de méthanol avec du toluène comme Co-solvant.

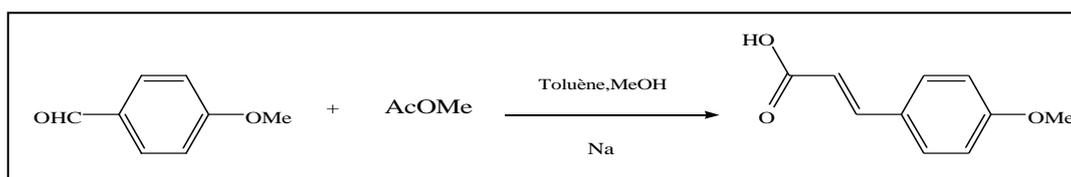


Schéma 2: Condensation de Claisen-Schmidt

## 1.2.3. Couplage de Heck

La synthèse de l'ester méthylique de l'acide cinnamique à partir de l'iodobenzène et d'acrylate de méthyle dans de la NMP (*N*-pyrrolidine de méthyle) en tant que solvant et du Pd/C comme catalyseur dans des conditions d'ultrasons.

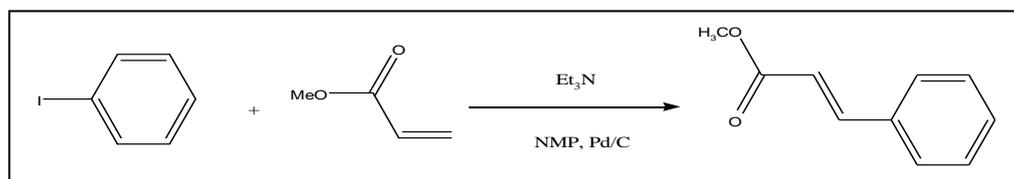


Schéma 3: Couplage de Heck

## 1.2.4. Condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde

L'irradiation par micro-onde d'un aldéhyde et l'acide malonique avec un ester polyphosphate (PPE) utilisé comme catalyseur en absence d'un solvant produit l'acide cinnamique et ses dérivés. Ce procédé est adéquat pour la synthèse de l'acide cinnamique avec un substituant donneur d'électrons, cela surmonte l'inconvénient de la réaction de Perkin. La longue durée à laquelle se déroule la réaction est son principal inconvénient.

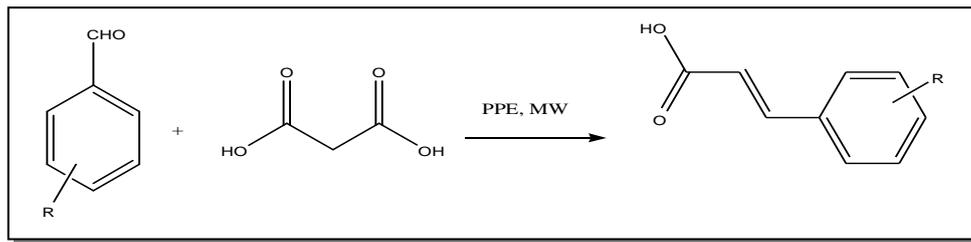


Schéma 4: Condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde

## 2. Acide cafféique et dérivés

### 1.1. Acide cafféique

L'acide cafféique (acide (*E*)-3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoïque) (Figure 3) et ses dérivés sont des composés catécholiques qui sont présents dans de nombreuses plantes. Ces composés sont présents dans des denrées alimentaires (fruits, légumes, thé et le café)<sup>[51]</sup>. Il y a un intérêt croissant dans les propriétés biologiques et pharmacologiques multiples de composés catécholiques non-flavonoïdes tels que l'acide chlorogénique, l'acide cafféique et l'acide dihydrocafféique<sup>[52]</sup>. Ils ont été rapportés pour avoir des activités anti-inflammatoires, antimutagènes et anticancérigènes<sup>[53]</sup>. L'objectif de la plupart des recherches actuelles porte sur leurs propriétés antioxydantes.

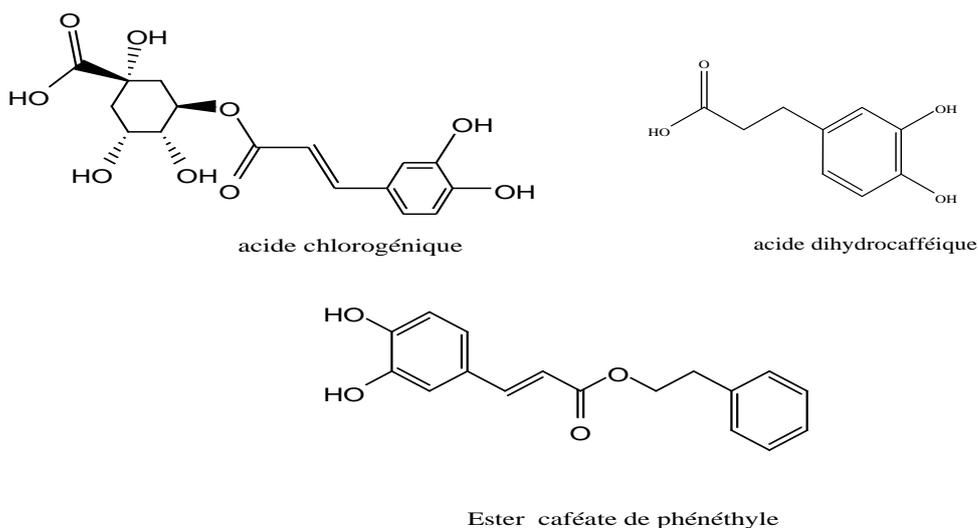


Figure 9: structure chimique de quelques dérivés de l'acide cafféique

## 2.2. Synthèse de quelques dérivés de l'acide caffeique

### 2.2.1. Ester caffeate de phénéthyle (CAPE)<sup>[54]</sup>

Le CAPE peut être synthétisé par plusieurs méthodes. Le rendement de la réaction varie d'une méthode à une autre. Une des méthodes de synthèse de cet ester fait appel à une réaction entre l'acide caffeique avec le chlorure de thionyle environ 1h sous reflux, l'intermédiaire obtenu est un chlorure d'acyle. Ce dernier réagit par la suite avec une solution d'alcool phénéthylique, la pyridine et le nitrobenzène. Le rendement de cette réaction est de 50%-80%

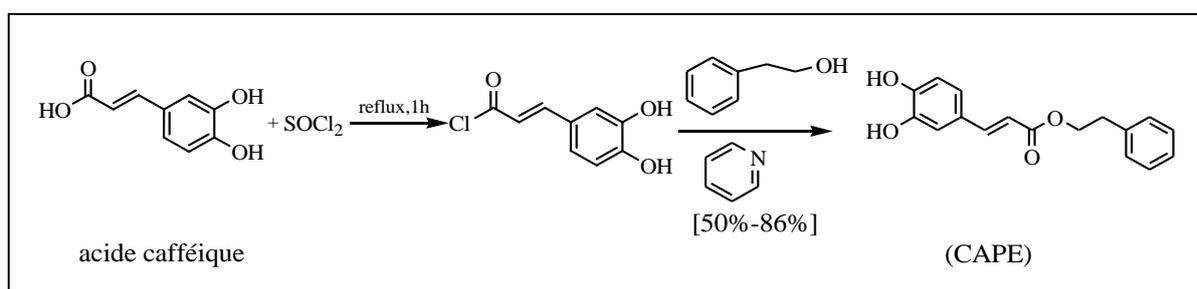


Schéma 5: Synthèse de l'ester caffeate de phénéthyle (CAPE)

### 2.2.2. $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique (ACCA)<sup>[7]</sup>

La synthèse du (ACCA) à partir de la vanilline donne un très bon rendement de 91%

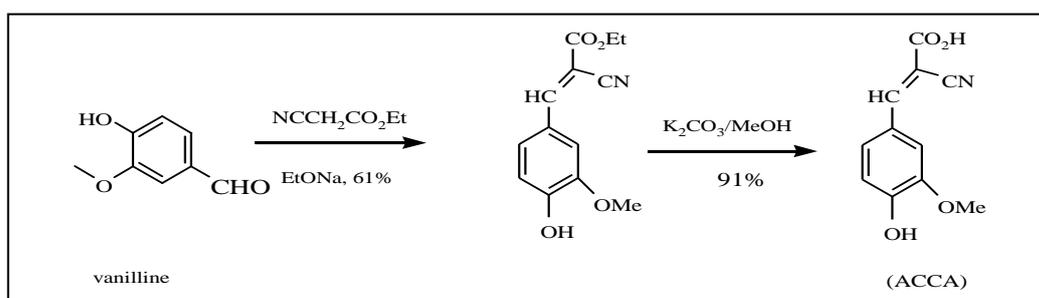


Schéma 6: Synthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique

***Chapitre 2***  
***Travail effectué***

## 1. Présentation du projet de synthèse

Toute synthèse organique est précédée par une rétrosynthèse qui permet de déterminer les réactifs les plus adaptés à la synthèse envisagée. Par conséquent, la rétrosynthèse est l'art de la planification de la synthèse d'une molécule cible. En observant la structure cible et ayant connaissance de la façon dont chacun des groupes fonctionnels, et une partie des liaisons carbone-carbone, présents dans la molécule peuvent être introduits, il est possible de disséquer la cible en de petits intermédiaires appelés synthons.

L'objectif de notre travail est de pouvoir trouver un moyen simple, efficace et économique pour la synthèse d'un dérivé de l'acide cinnamique et précisément un dérivé de l'acide caféique, l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique par la condensation de Knoevenagel à partir de la vanilline commerciale et l'acide cyanoacétique.

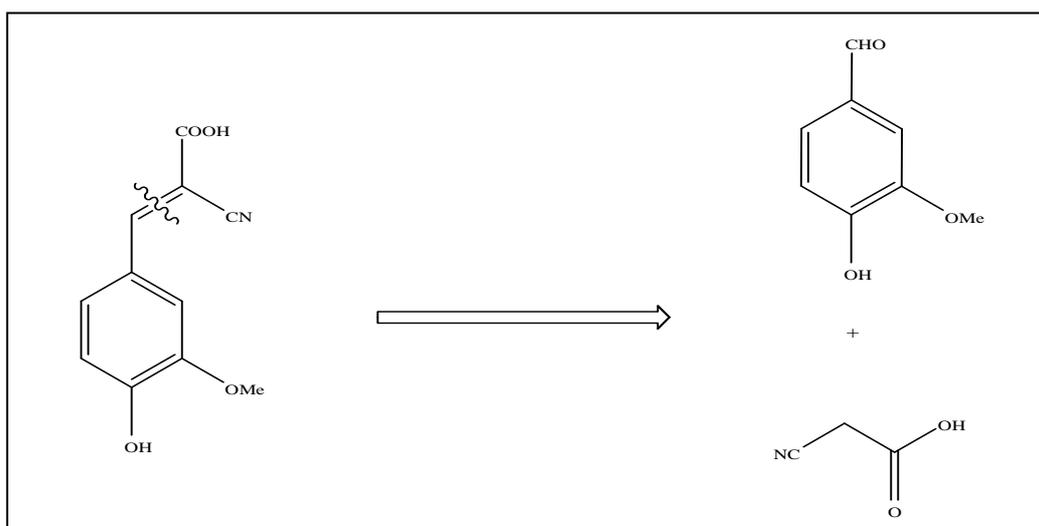


Schéma 7: Rétrosynthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-3-méthoxycinnamique

Le produit de départ de notre synthèse est la vanilline commerciale, un agent aromatisant alimentaire qui a montré de nombreux effets bénéfiques sur la santé tels que le blocage de la migration des cellules cancéreuses et les empêcher de passer à la phase de métastase<sup>[55]</sup>.

La condensation de Knoevenagel n'est au fait qu'une étape de la synthèse de la molécule cible.

### Procédé A

- Synthèse de Williamson (allylation de la vanilline)
- Estérification de l'acide cyanoacétique
- Condensation de Knoevenagel
- Hydrolyse de la fonction ester

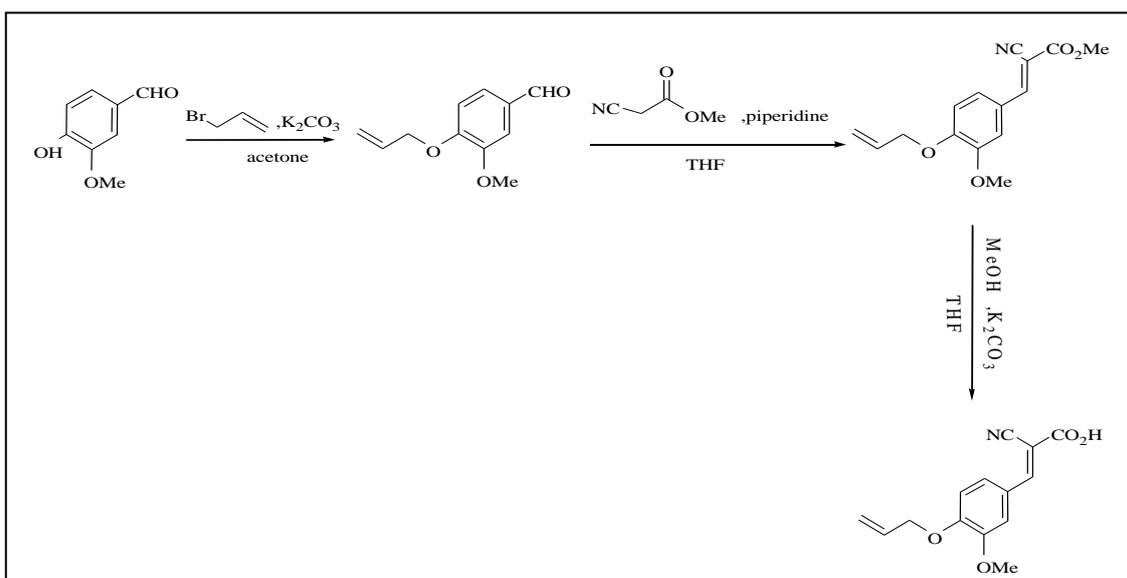


Schéma 8: Chemin réactionnel du procédé A

### Procédé B

- Synthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique
- Esterification de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique

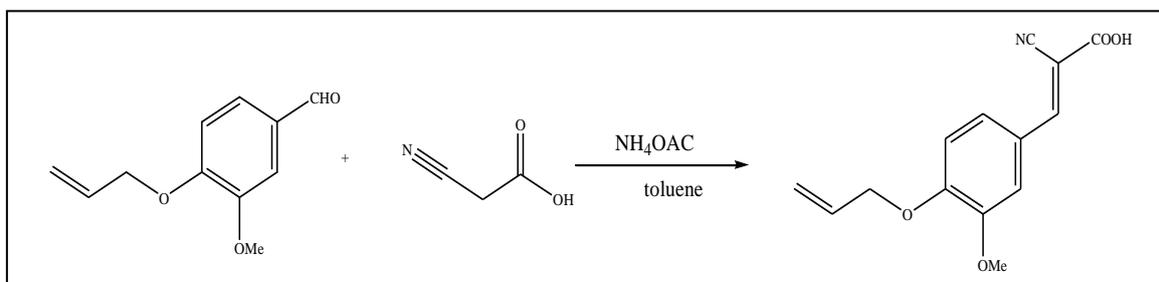


Schéma 9: chemin réactionnel du procédé B

## 2. Procédé A

### a. Le rôle des groupes protecteurs en synthèse organique

Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement à un site réactif dans un composé multifonctionnel, les autres sites réactifs doivent être bloqués temporairement. De nombreux groupes de protection ont été développés à cet effet.

Un groupe de protection doit remplir un certain nombre d'exigences. Il doit réagir sélectivement et fournir un bon rendement du substrat protégé qui est stable aux réactions projetées. Le groupe de protection doit être éliminé sélectivement avec un bon rendement, sans attaquer le groupe fonctionnel régénéré<sup>[56]</sup>.

### b. Synthèse de Williamson

La synthèse de Williamson est une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (S<sub>N</sub>2). Elle permet la préparation des éthers par réaction entre un halogénure d'alkyle (allyle, benzyle ou alkyle) avec un alkoxyde ou phénoxyde. La méthode classique consiste à faire réagir un alcool avec du sodium ou potassium pour avoir un alkoxyde. A cet effet, on peut utiliser comme alternative un hydroxyde alcalin (NaH par exemple) ou amide pour déprotoner la fonction alcool ou phénol.

Les phénols sont plus acides que les alcools (ce qui est dû au noyau aromatique qui permet une délocalisation de la charge négative de l'anion phénolate), ce qui permet leur conversion aisée en phénates par traitement avec un hydroxyde alcalin ou le carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)<sup>[57]</sup>. Cette réaction est utilisée généralement pour protéger la fonction alcool ou phénol.

De ce fait, nous avons tenté de réaliser la synthèse de Williamson en utilisant la vanilline comme produit de départ. La réaction est faite par 2 méthodes.

La première méthode repose sur la réaction entre la vanilline commerciale avec le chlorure d'allyle en présence du carbonate de potassium dans le méthanol sous reflux de 20 h. Une coloration violette apparaît et, après évaporation du solvant, on obtient un solide violet. Pour purifier le produit, des tests de solubilité ont été réalisés afin de trouver le bon solvant de recristallisation. Malheureusement ce solide n'est soluble dans aucun solvant. De ce fait on a pensé à d'autres réactifs pour faire la réaction.

La deuxième méthode consiste à faire réagir la vanilline commerciale avec le bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium dans l'acétone sous reflux pendant 20 h. Le produit est obtenu après filtration et évaporation du solvant avec un rendement de 80,59 %.

- Mécanisme réactionnel

La réaction se fait en deux étapes, la première consiste en une déprotonation du phénol avec le carbonate de potassium pour former ainsi un phénoxyde qui réagit par la suite avec le bromure d'allyle par un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire (S<sub>N</sub>2).

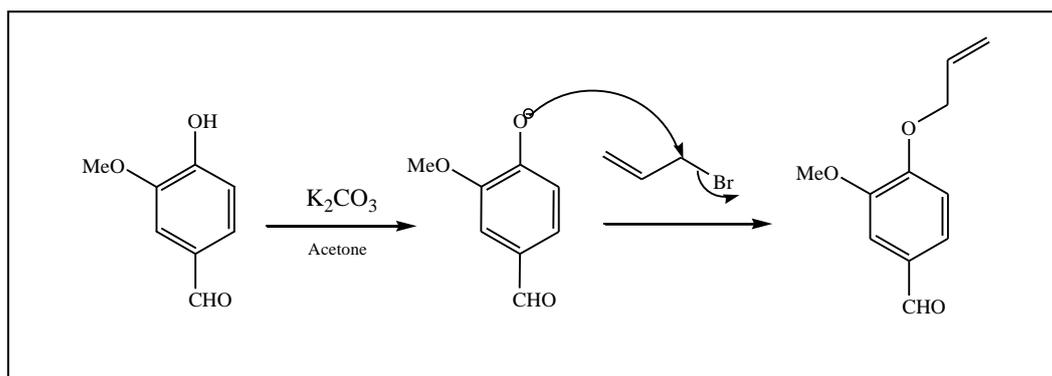


Schéma 10: Mécanisme de la synthèse de Williamson

La déprotection peut être réalisée par isomérisation de l'allyle en vinyle en utilisant le *t*-butylate de potassium (t-ButOK), suivit d'un clivage acide<sup>[56]</sup>.

**c. Estérification de l'acide cyanoacétique**

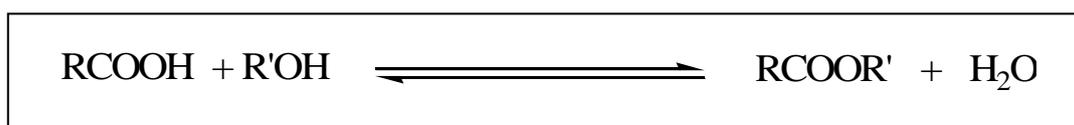


Schéma 11: Réaction d'estérification

L'estérification joue un rôle très important dans la synthèse organique. Les groupements ester cyclique ou acyclique constituent des groupes fonctionnels d'importance dans de nombreux produits chimiques, les produits naturels et les composés synthétiques. Ils jouent un rôle polyvalent temporaire en synthèse organique pour la protection des acides carboxyliques et les groupements hydroxyle<sup>[58]</sup>. La réaction d'estérification est généralement une réaction de condensation entre un acide carboxylique et un alcool<sup>[59]</sup>.

Le problème fréquemment rencontré lors de l'estérification provient de l'équilibre de la réaction. Pour déplacer l'équilibre du côté des produits, l'un des réactifs doit être utilisé en excès qui est généralement l'alcool ; sinon l'un des produits doit être constamment éliminé (l'eau ou l'ester) pendant la réaction<sup>58</sup>. Si R' est un groupe méthyle (OR'=OMe), la façon la plus courante de la conduite de l'équilibre se fait par l'ajout d'un excès de MeOH ; lorsque R' est un groupe éthyle (OR'=OEt), il est préférable d'éliminer l'eau par distillation azéotropique. Le groupe R' peut être un groupe alkyle primaire ou secondaire autres que méthyle ou éthyle, mais les alcools tertiaires donnent généralement des carbocations conduisant à des réactions d'élimination. Les réactions d'estérification sont généralement menées à l'aide de catalyseurs acides (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH, HCl...)<sup>[60]</sup>.

Cette étape dans notre synthèse consiste à estérifier l'acide cyanoacétique en ester méthylique. On introduit l'acide sulfurique dans une solution contenant l'acide cyanoacétique, le méthanol sec en excès dans le chloroforme et ce mélange réactionnel est agité sous reflux pendant 6h.

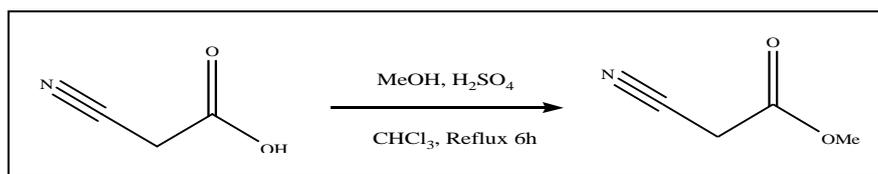


Schéma 12: Estérification de l'acide cyanoacétique

Le produit obtenu après extraction, subit un lavage avec une base, ensuite le solvant est évaporé. Un liquide incolore pur est isolé avec un rendement de 10,29%.

- Mécanisme réactionnel

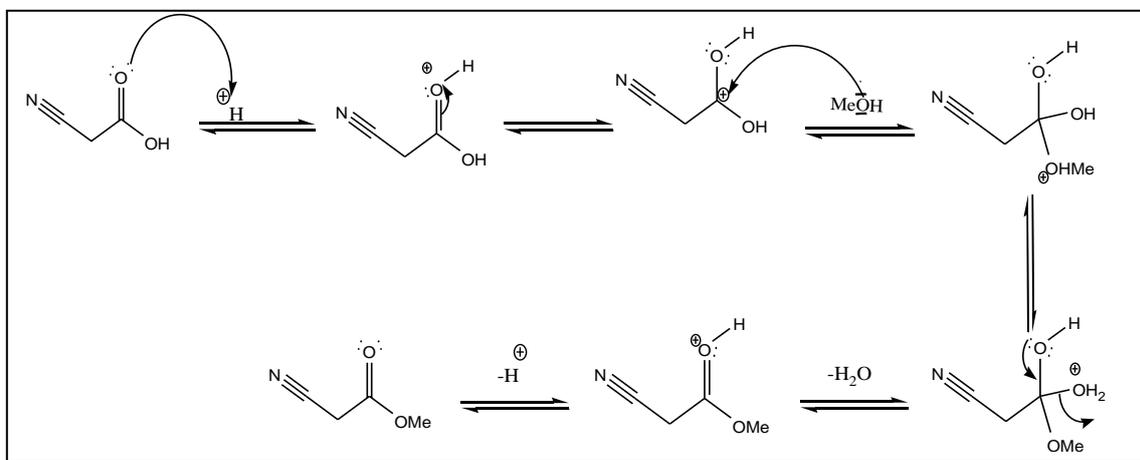


Schéma 13: Mécanisme réactionnel de l'estérification de l'acide cyanoacétique

## d. Condensation de Knoevenagel

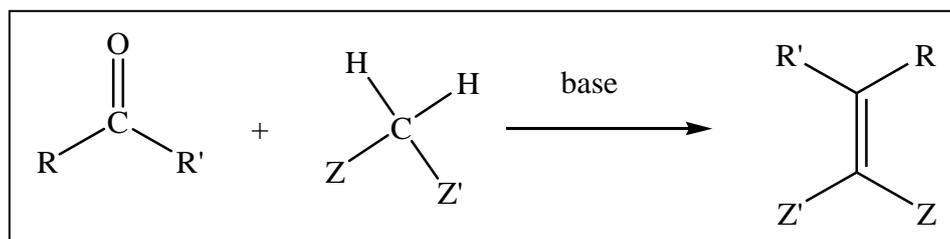


Schéma 14: Condensation de Knoevenagel

La condensation de Knoevenagel couvre la réaction des aldéhydes et des cétones avec des composés à méthylènes actifs en présence d'une base faible<sup>[61]</sup>. Z et Z' peuvent être CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R, ou des groupes similaires. Le α-proton de tels composés est acide<sup>[60]</sup>. Les bases utilisées sont la pyridine, la quinoléine, la piperidine, la triéthylamine, mais aussi certaines amines primaires ou secondaires... La réaction s'effectue dans les alcools (souvent l'éthanol), le benzène, la pyridine, le tétrahydrofurane (THF), ou le dioxane<sup>[62]</sup>. Cette réaction appartient à une classe de réactions sur les carbonyles, qui sont liés aux réactions d'aldolisation.

En raison des conditions réactionnelles douces et son applicabilité large, la réaction de Knoevenagel est un procédé important pour la synthèse des acides carboxyliques α,β-insaturés<sup>[57]</sup>.

Nous avons employé la condensation de Knoevenagel pour synthétiser le α-cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle en faisant réagir le 4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde avec le cyanoacétate de méthyle en présence de la piperidine. Le mélange est laissé reposer (sans agitation) à température ambiante pendant 72h. Le produit est obtenu après extraction, lavage et évaporation des solvants. Un solide jaune a été obtenu après recristallisation dans le méthanol avec un rendement de 64%.

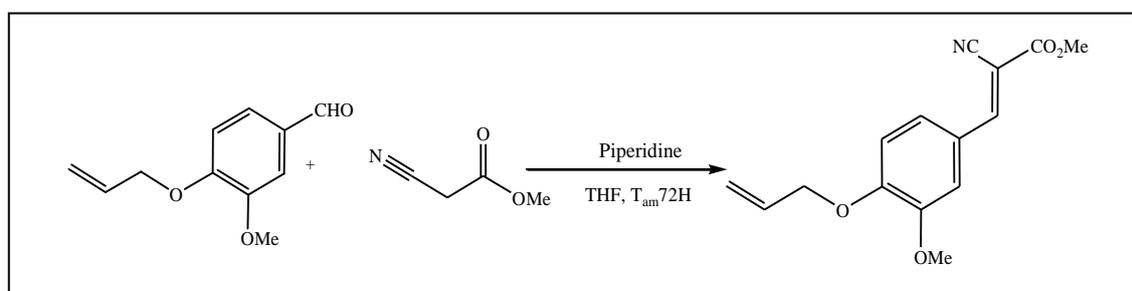


Schéma 15: Synthèse de l'ester α-cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle

- Mécanisme réactionnel

La première étape est la déprotonation du CH- acide du cyanoacétate de méthyle par la pipéridine. Le carbanion est stabilisé sous forme d'enolate grâce à la fonction ester. Le nucléophile attaque le carbonyle du substrat utilisé, le 4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde, formant ainsi une liaison C-C. La perte d'une molécule d'eau à partir de l'intermédiaire précédent conduit à un produit de condensation  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé.

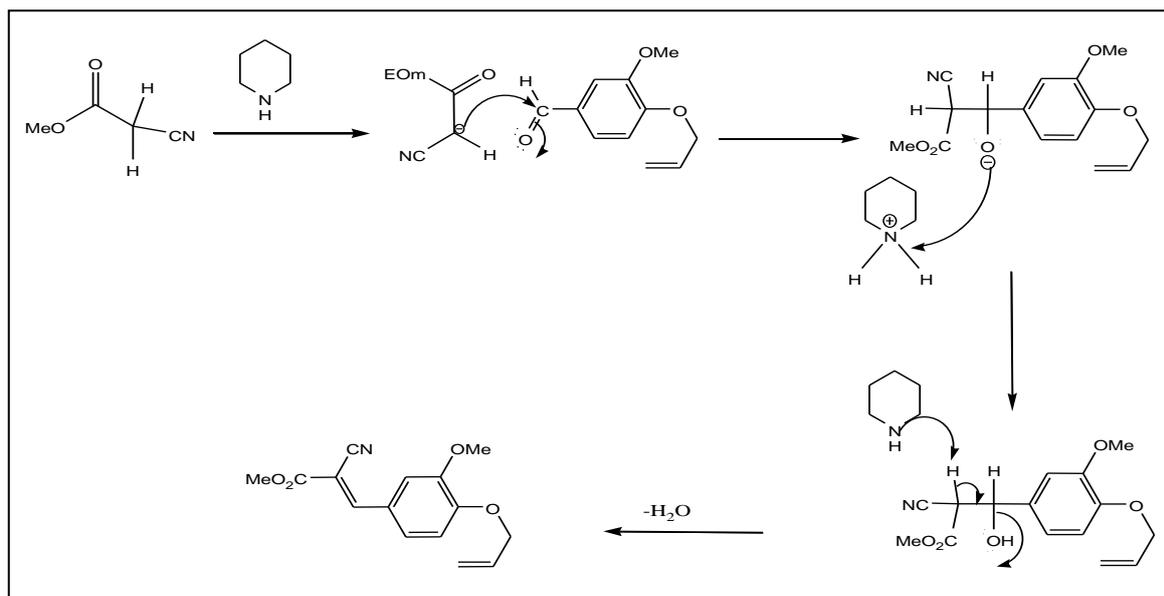


Schéma 16: Mécanisme de la condensation de Knoevenagel

### e. Hydrolyse de la fonction ester

Les esters peuvent être hydrolysés soit en solution basique ou acide. En solution acide, la réaction est réversible. La position de l'équilibre dépend de la concentration relative de l'eau et de l'alcool dans le milieu réactionnel. En solution aqueuse alcaline, l'hydrolyse de l'ester est essentiellement irréversible.

Dans cette étape de synthèse on a essayé de faire une hydrolyse en milieu basique de la fonction ester du produit de condensation. Ce dernier cristallise en présence d'eau, il est donc mis en réaction avec le carbonate de potassium dans le méthanol sec et le THF à température ambiante sous agitation pendant une nuit. Le mélange est par la suite filtré et les solvants sont éliminés par évaporation sous vide. Le produit n'a pas été purifié à cause d'un problème de solubilité.

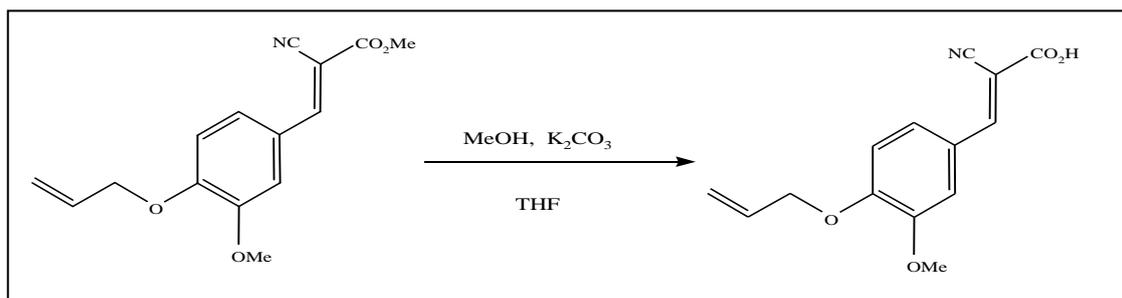
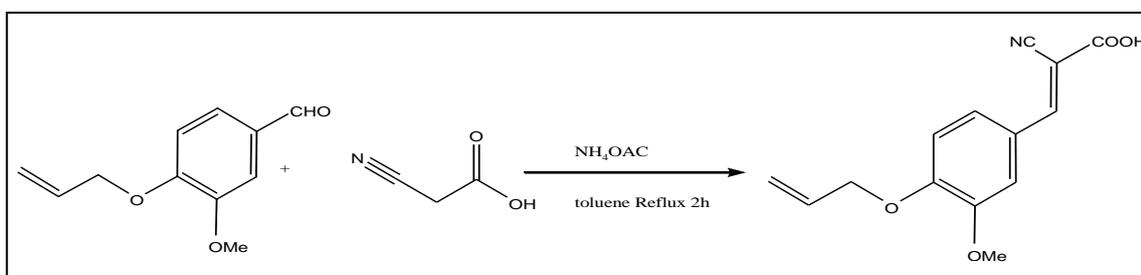


Schéma 17: Hydrolyse de la fonction ester

### 3. Procédé B

#### a. Synthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique.

La synthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique fait appel à la réaction de condensation de Knoevenagel en utilisant l'acétate d'ammonium comme base. Pour cela, le 4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde, l'acide cyanoacétique et l'acétate d'ammonium sont dissous dans le toluène et portés à reflux pendant 2h dans un montage Dean-Stark afin d'éliminer l'eau générée au cours de la réaction. 1 h supplémentaire de reflux est ajoutée. A la fin du reflux, on procède à une filtration, le résidu est extrait avec le DCM, lavé avec l'eau, et les solvants sont éliminés par évaporation pour conduire à un solide jaune.

Schéma 18: Synthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique

#### b. Esterification de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique

Afin de confirmer la présence du groupement fonctionnel acide carboxylique dans la structure finale, nous avons essayé de faire un couplage entre l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique avec le *N*-phtalimido ester méthylique de la L-tyrosine.

Une autre méthode d'estérification d'un acide carboxylique consiste à traiter ce dernier avec un alcool en présence d'un agent déshydratant, comme le dicyclohexylcarbodiimide (DCC). L'acide est converti en un composé portant un bon groupe partant<sup>[60]</sup>.

L'utilisation de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) en tant que promoteur représente une des méthodes les plus polyvalentes d'estérification. La réaction se déroule habituellement à température ambiante, sous des conditions douces, même les substrats comportant d'autres groupes fonctionnels peuvent être utilisés. La réaction n'est pas sensible à l'encombrement stérique des réactifs, ce qui permet la production des esters et d'alcools tertiaires<sup>[58]</sup>.

Nous avons tenté de faire un couplage entre l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique et le *N*-phtalimido ester méthylique de la L-tyrosine. Les produits sont mélangés dans le dichlorométhane sous agitation de 0°C jusqu'à température ambiante. Ensuite, une solution de DCC dans le dichlorométhane est ajoutée. La réaction est agitée pendant 48h. A la fin, on filtre la dicyclohexylurée DCU. Le solvant est chassé par évaporation sous vide. Le produit est précipité dans l'éther de pétrole et recristallisé dans l'éthanol. D'après le spectre IR la réaction n'est pas totale à cause de la présence de la bande caractéristique de la liaison O-H phénolique .

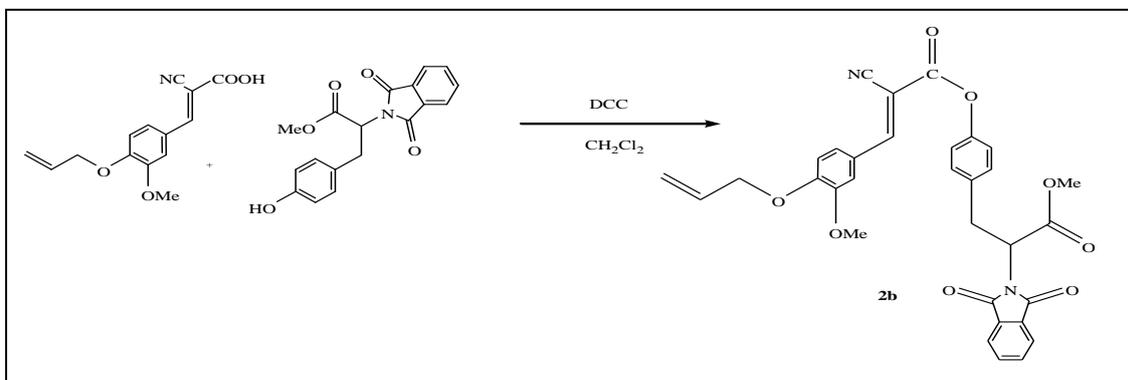


Schéma 19 : Estérification de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique

• Mécanisme réactionnel

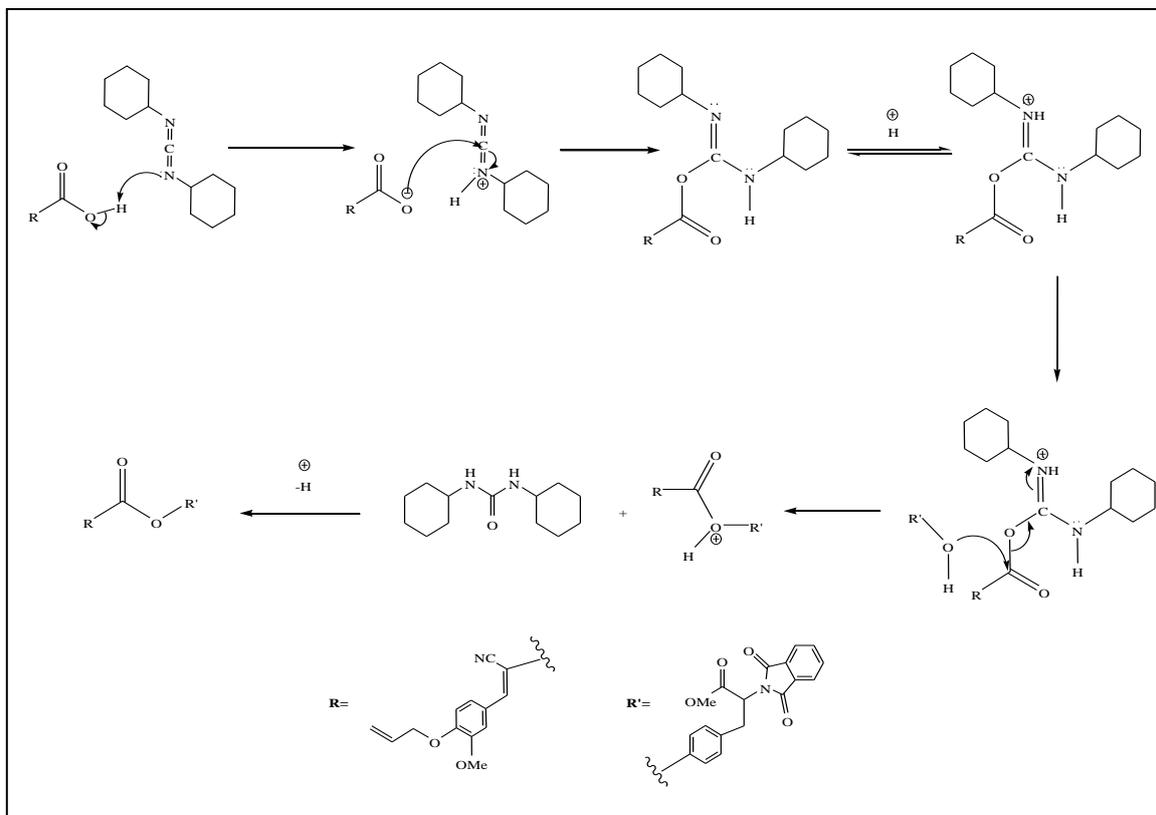


Schéma 20: Mécanisme de l'estérification de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique

## *Conclusion et perspectives*

### Conclusion et perspectives

La nature est une source d'inspiration pour la synthèse de différentes molécules biologiquement actives. L'acide cinnamique ainsi que ses dérivés ont montré de nombreux effets thérapeutiques. En se basant sur les vertus qu'offrent les dérivés de l'acide cinnamique, nous avons tenté de synthétiser l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique, qui est à l'origine de nombreux effets antiprolifératifs observés *in vivo* et *in vitro* sur les cellules tumorales.

La première partie de notre mémoire présente des généralités sur l'intérêt thérapeutique de la famille de composés à laquelle notre produit appartient, ainsi que différentes réactions intervenant dans la synthèse de l'acide cinnamique et ses dérivés.

La deuxième partie décrit les différentes étapes de la synthèse de l'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique. Nous avons essayé de synthétiser ce dernier par deux méthodes différentes. Dans la première méthode, nous nous sommes arrêtés à l' $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle avec un rendement de 64%. La deuxième méthode nous a permis d'arriver à un produit avec un rendement de 50,62% dont le spectre infrarouge confirme l'absence de l'acide carboxylique dans le produit de réaction.

Au cours de ce travail, les différentes manipulations effectuées ainsi que les difficultés rencontrées nous ont permis de mettre nos connaissances théoriques en pratique et les enrichir.

Ce travail ouvre des perspectives destinées à optimiser la synthèse des dérivés de l'acide cinnamique, permettant d'arriver à long terme à développer des substances thérapeutiques utiles à mettre à la disposition des populations et dans le but d'améliorer leurs effets bénéfiques.

# *Partie expérimentale*

## Généralités

- **Purification des solvants**

Le méthanol (MeOH) utilisé est purifié par traitement avec l'iode et le magnésium, distillé et recueilli sur tamis moléculaire 3Å.

Le dichlorométhane (DCM) est porté à reflux pendant 2h en présence du pentoxyde de phosphore (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).il est par la suite distillé.

Le tétrahydrofurane (THF) et le toluène sont conservés sur sodium effilé.

- **Point de fusion**

Tous les points de fusion des solides recristallisés et des poudres amorphes ont été déterminés par un fusionomètre digital de la série IA 9000 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

- **Méthodes d'analyse**

### Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des produits synthétisés est vérifiée par chromatographie sur couche mince en utilisant des *plaques* CCM en *aluminium* recouvertes d'une couche de *gel de silice* ; .la révélation a été réalisée sous éclairage UV.

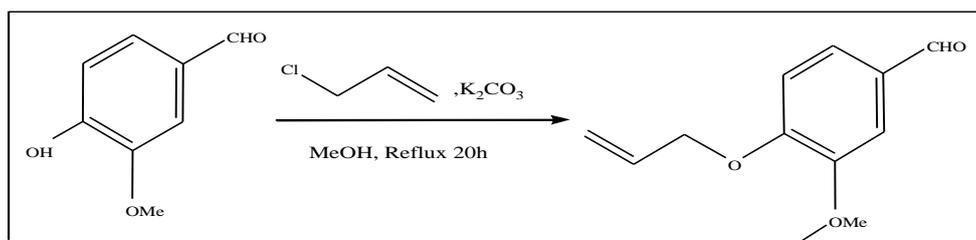
### Spectrométrie Infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été effectués au Centre de mesures du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO) à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer L1600300 SPECTRUM TWO » en utilisant des pastilles KBr, les valeurs de fréquences sont exprimées en cm<sup>-1</sup>.

## Méthodes et résultats

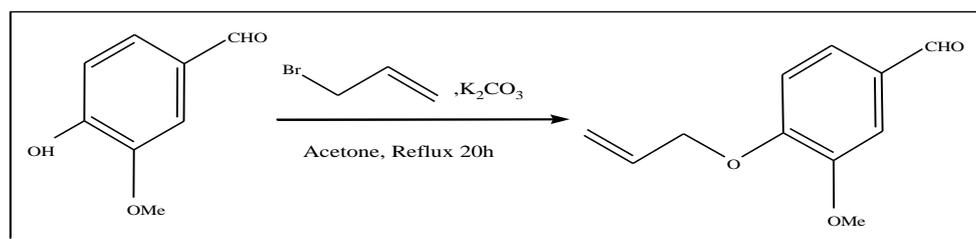
## Procédé A :

## 1. Synthèse de Williamson

Protocole A

## Mode opératoire

La vanilline commerciale (4g ; 26,29mmol) est dissoute dans 50ml de MeOH sec dans un bicol de 250ml surmonté d'un réfrigérant avec une garde à chlorure de calcium ( $CaCl_2$ ). On ajoute le carbonate de potassium (7,19g ; 52,06mmol) et le chlorure d'allyle (2,76ml ; 39,84mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h. Le mélange est refroidi et filtré. Le solvant du filtrat est éliminé par évaporation sous vide. Un solide de coloration violet apparaît. Ce dernier ne se dissout dans aucun solvant.

Protocole B

## Mode opératoire :

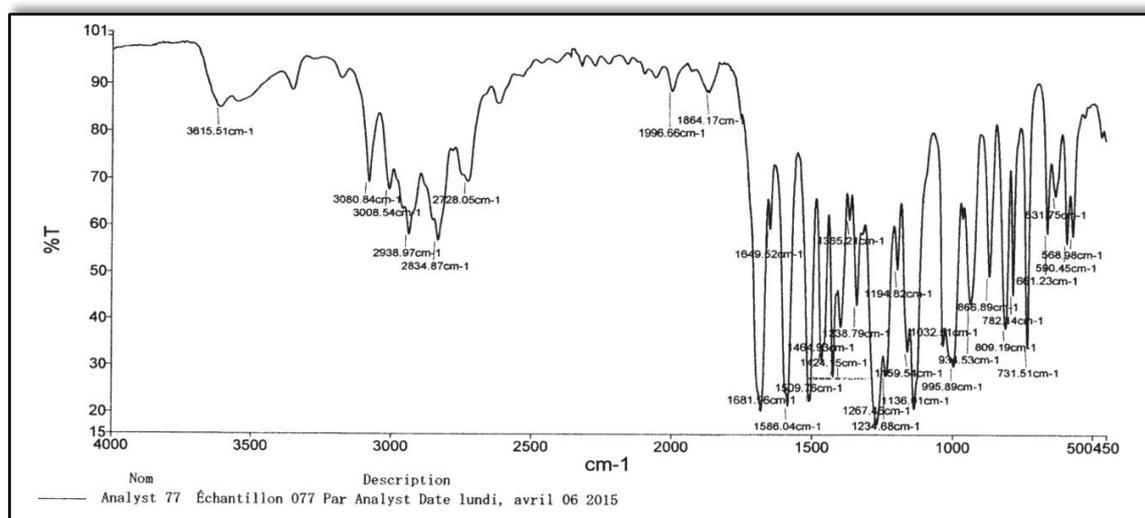
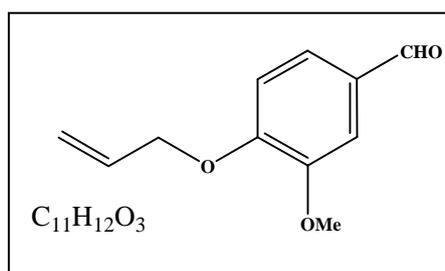
Dans un bicol de 250mL équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde de  $CaCl_2$ , on introduit la vanilline commerciale (4g ; 26,29 mmol) dissoute dans 50mL d'acétone, suivie de carbonate de potassium (5,45g, 26,29mmol) et de bromure d'allyle (3,41 mL, 26,29mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h, la température du bain est maintenue à 60°C. À la fin du reflux, le système est refroidi ;

le mélange est, par la suite, filtré et le résidu est lavé 2 fois avec l'acétate d'éthyle. Le solvant est éliminé par évaporation du filtrat. On obtient un gel d'une coloration jaunâtre. On procède à une cristallisation avec l'éther de pétrole. On vérifie la pureté du produit par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) en utilisant le mélange éther/éther de pétrole [1 :1] comme éluant.

Caractéristiques physico-chimiques

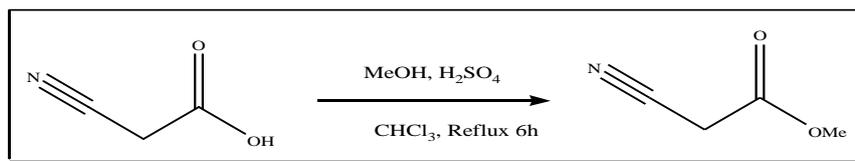
Produit	Aspect	T <sub>fus</sub> (°C)	Masse molaire (g/mol)	Rendement(%)	Rapport frontal
4-allyloxy-3-méthoxybenzaldehyde	Solide blanchâtre	43	192,2	80,6	0,90

Données spectrales



IR (cm<sup>-1</sup>) : 1681.96 (C=O) ; 2728.05 (C-H de l'aldéhyde) ; 1649.52 (C=C allyle) ; 1136.01 (C-O éther) ; 1424,93-1586.04 (C=C aromatique)

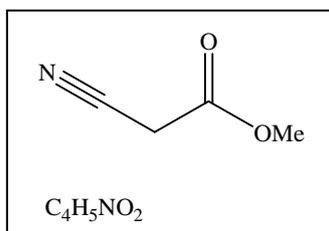
## 2. Estérification de l'acide cyanoacétique

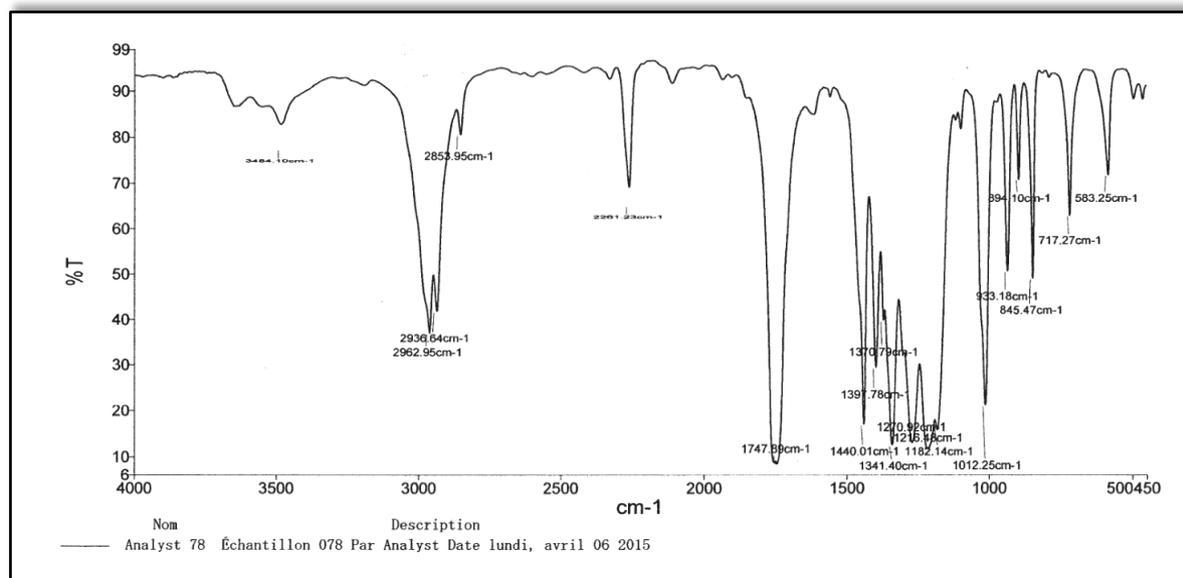
Mode opératoire :

L'acide cyanoacétique (6, 0.07mol) est dissous dans le chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ) (50 mL) ; on y ajoute du méthanol absolu (4,28ml ; 0,10mol) et la réaction est catalysée par ajout de quelques gouttes de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré. Le tout est porté à reflux pendant 6h. Au bout de ce temps, l'excès d'alcool est éliminé par évaporation sous vide. Un liquide d'aspect huileux est obtenu. Le liquide est refroidi à température ambiante, neutralisé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de calcium et le solvant est éliminé sous vide. On obtient un liquide incolore, correspondant à l'ester. La pureté de l'ester est vérifiée par CCM en utilisant le mélange éther/ acétate d'éthyle [1 :1] comme éluant.

Caractéristiques physico-chimiques

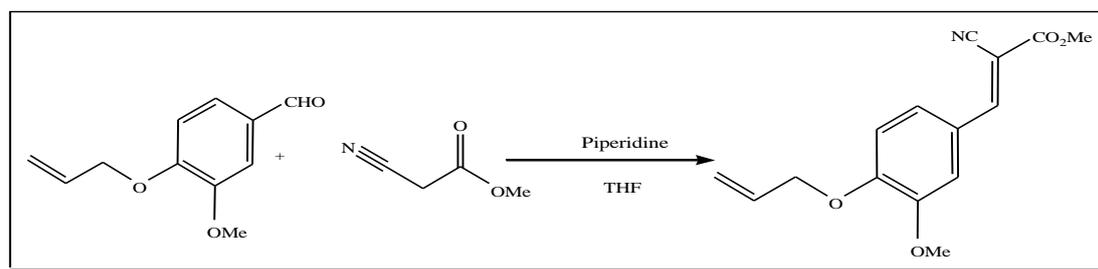
Produit	Aspect	Masse molaire (g/mol)	Rendement(%)	Rapport frontal
Cyanoacétate de méthyle	Liquide incolore	99,1	10,30	0,8

Données spectrales



IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1747.89(C=O) ; 1397.78 ,1440.01 (C-O) ; 2261.23 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

### 3. Condensation de Knoevenagel

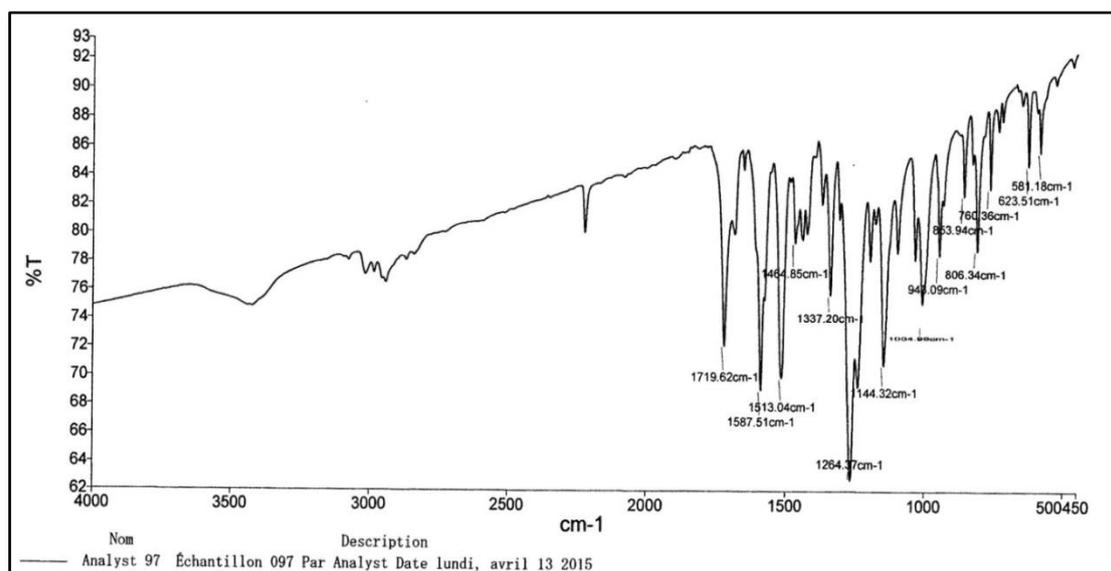
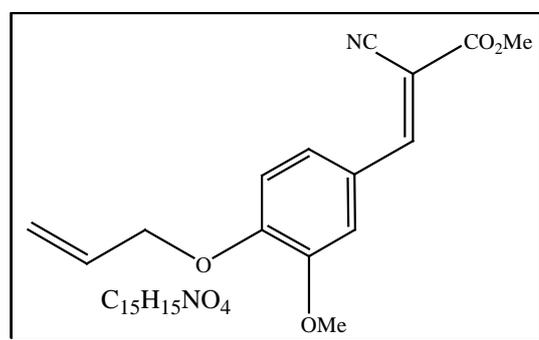


#### Mode opératoire

Dans un bicol, on fait réagir du 4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde (0,90g ; 47mmol) avec le cyanoacetate de méthyle (0,40g,47mol) dans 30ml de THF en présence de la pipéridine (0,01ml, 0,17mmol) pendant 72h sans agitation ni reflux. Le mélange est par la suite porté à reflux pendant 2h. Après refroidissement, une extraction avec l'éther est faite, suivie d'un lavage de la phase organique 2 fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 5%, puis un lavage à l'eau. Cette dernière est séchée sur sulfate de calcium. Le solvant est éliminé par évaporation sous vide. La recristallisation est faite par méthanol avec reflux. On ajoute de l'eau froide à la fin de reflux, un solide précipite. Des cristaux jaunes apparaissent après filtration. La pureté du produit final est vérifiée par CCM en utilisant un mélange éther/éther de pétrole comme éluant.

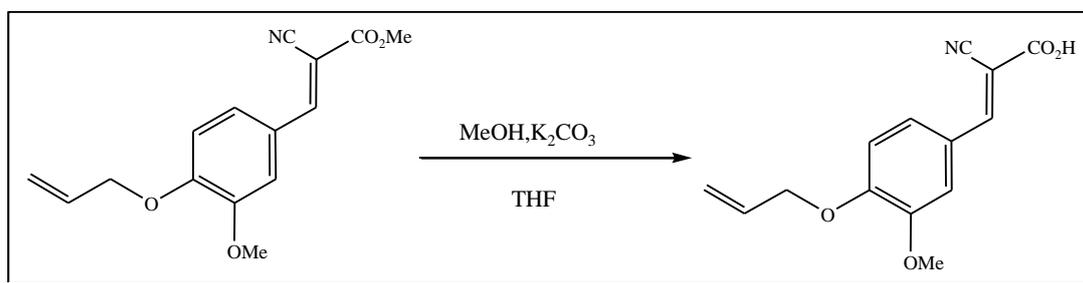
Caractéristiques physico-chimiques

Produit	Aspect	T <sub>fus</sub> (°C)	Masse molaire (g/mol)	Rendement(%)	Rapport frontal
Ester α-cyan-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle	Cristaux jaunes	103	273,3	64	0,53

Données spectrales

IR ( $cm^{-1}$ ): 1719,62(C=O) ; 1144,32-1264,37(C-O) ; 1004(C-O-C éther) ; 1337-1587 (C=C aro) ; 2380 (C≡N).

#### 4. Hydrolyse de la fonction ester

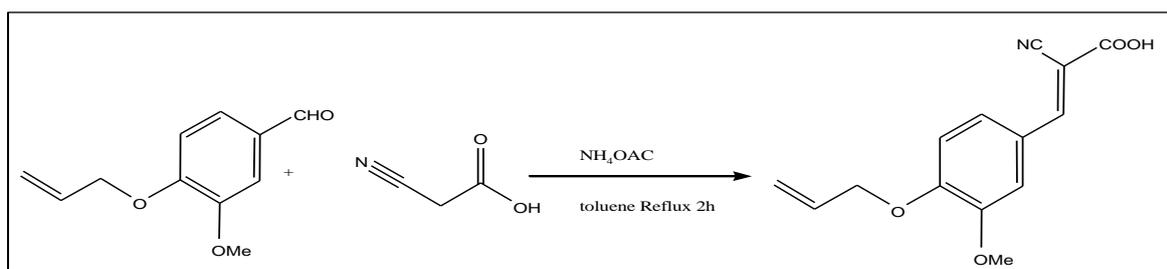


##### Mode opératoire

Dans un bicol sec muni d'une agitation magnétique, l'ester  $\alpha$ -cyan-4-allyloxy-3-méthoxycinnamate de méthyle (0.50g ; 1,8mmol) est dissous dans le méthanol (15ml) et le THF (10ml). On y ajoute le carbonate de potassium en poudre (0,25g, 1,8mmol). La réaction se déroule pendant une nuit à température ambiante. Au bout de 24h, le MeOH et le THF sont éliminés sous vide. L'extraction et le lavage ne sont pas effectués car le solide obtenu après évaporation n'est soluble dans aucun solvant. Le spectre InfraRouge montre que la réaction n'a pas eu lieu.

#### Procédé B

##### 1. Synthèse de l'acide $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique



##### Mode opératoire

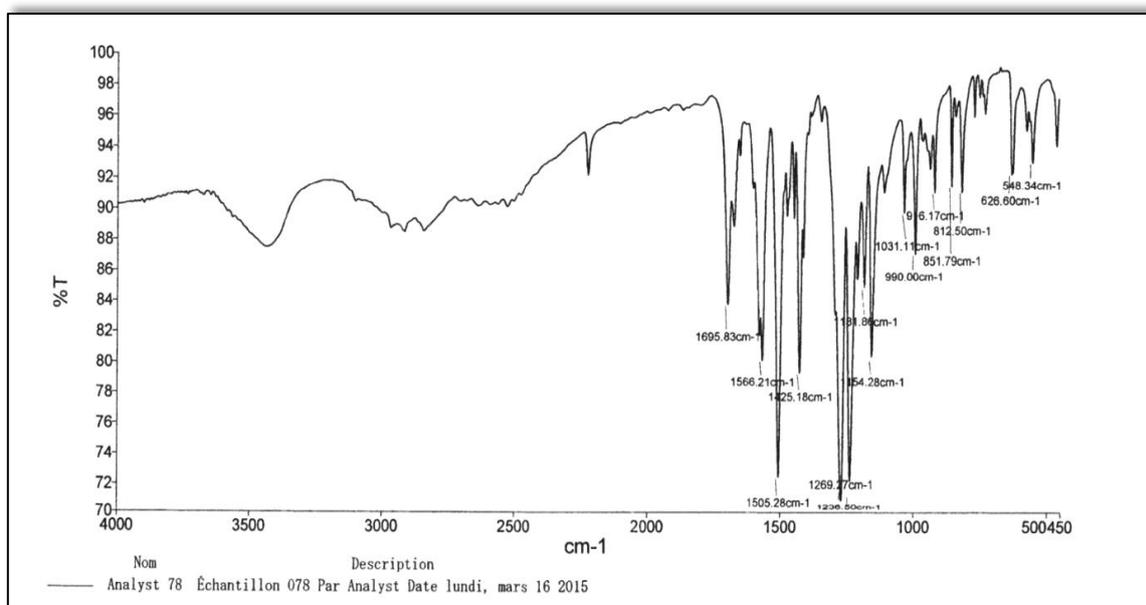
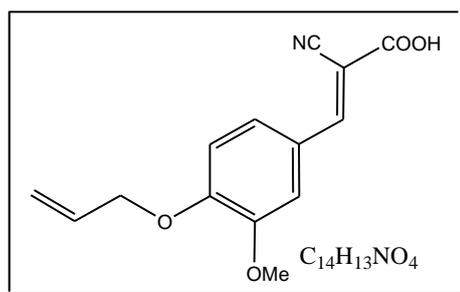
Le 4-allyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde (3g ; 15,6mmol), l'acide cyanoacétique (1,20g.14mmol), l'acétate d'ammonium (43mg) et le toluène (100 mL) sont introduits dans un montage de Dean-Stark. Le mélange est porté à reflux pendant 2h en maintenant la température du bain à environ 100°C. L'eau qui se condense dans le séparateur (environ 1ml)

est enlevée après 2h. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h supplémentaire. Au bout de 3h on filtre sous vide. Le résidu est extrait avec le DCM et lavé 2 fois avec l'eau froide, une émulsion apparaît. On procède à une filtration simple et le produit final est obtenu sous forme de solide. On vérifie la pureté du produit final CCM en utilisant le mélange éther/acétate d'éthyle comme éluant.

Caractéristiques physico-chimiques

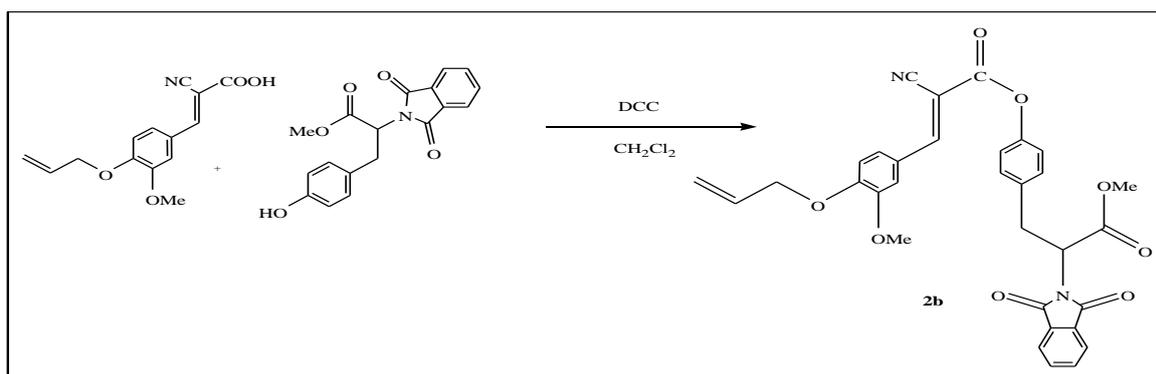
Produit	Aspect	T <sub>fus</sub> (°C)	Masse molaire (g/mol)	Rendement(%)	Rapport frontal
Acide α-cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique	solide jaune	170	259,25	50 ,6	0,27

Données spectrales



IR (cm<sup>-1</sup>) : 1695,83(C=O) ; 2400-3000(O-H) ; 2200(C≡N).

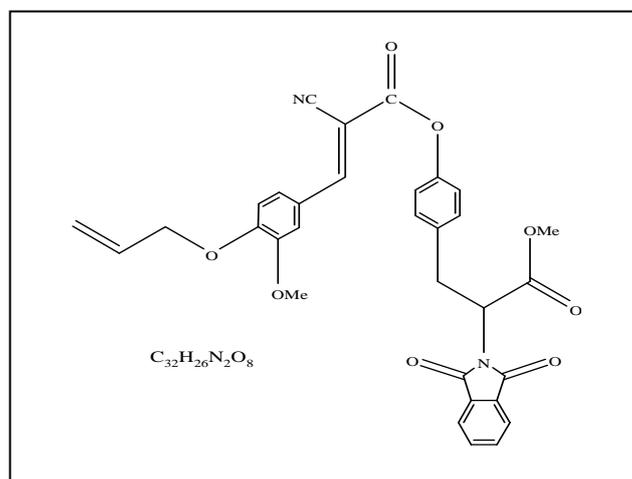
## 2. Couplage entre le fragment cyanocinnamique et la L-tyrosine

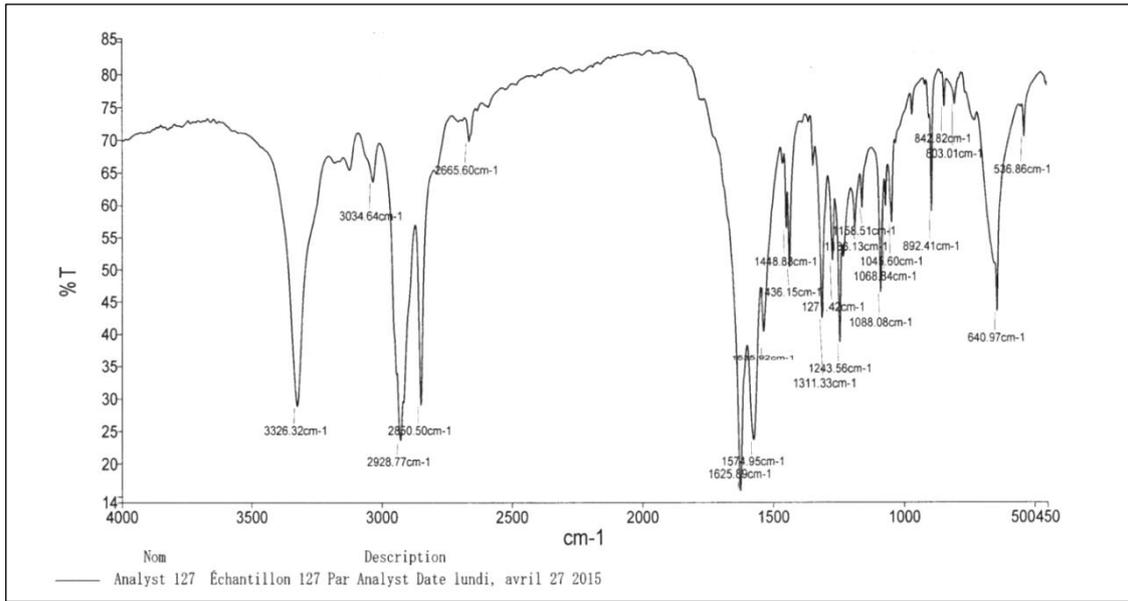


### Mode opératoire

L'acide  $\alpha$ -cyano-4-allyloxy-3-méthoxycinnamique (0,70g, 3,1mmol) est dissous dans 20ml de DCM dans un erlenmeyer de 50ml. On y ajoute le *N*-phtalimido ester méthylique de L-tyrosine (1g, 3,1mmol) et une agitation est maintenue à 0°C et on laisse remonter jusqu'à température ambiante. Le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (0,62g, 3,1mmol) est dissous dans 10ml de DCM et ajouté goutte à goutte au mélange précédent. Le système est maintenu sous agitation pendant 48h. Au bout de 48 h le mélange est filtré, le solvant du filtrat est éliminé par évaporation sous vide. Un produit d'aspect pâteux est obtenu. Ce dernier est cristallisé dans l'éther de pétrole et subit une recristallisation dans l'éthanol. La pureté du produit est vérifiée avec CCM en utilisant le mélange hexane-éthanol [1 :1] comme éluant. La CCM et la spectroscopie ont montré que la réaction n'est pas totale ; il y a présence de la bande caractéristique du OH phénolique.

### Données spectrales





# *Références*

---

**Références**

- [1]. Terrasse, V ; Gaudin, N. « Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 :L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses ». *IARC, GLOBOCAN*, **2013**, 223.
- [2]. Petit Larousse Illustré. *Larousse*, **1991**, Cancer, 171.
- [3]. Autier, P. ; Boffetta, P. ; Boniol, M. ; Boyle, P. ; Ferlay, J. “Attributable causes of cancer in France in the year 2000”. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, **2007**, 172.
- [4]. Friedman, M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**. 61,10626-10641.
- [5]. Nakagawa, H.; Kiyozuka, Y.; Uemura, Y.; Senzaki, H.; Shikata, N.; Hioki, K.; Tsubura, A. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* **2001**, 127, 258.
- [6]. LeBlanc, L.M. ; Paré, A.F. ; Jean-François, J. ; Hébert, M.J. ; Surette, M.E. ; Touaibia, M. *Molecules* **2012**, 17, 14637-14650.
- [7]. Hamdan, L. Arrar,Z . Kajima,J.M. Boukerche,H. « Alpha Cyano-4-Hydroxy-3-Methoxycinnamic Acid Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Human Breast CancerCells ». *International Symposium of Chemistry for Life (ISCL)*, March **2013**, Tlemcen, Algeria.
- [8]. Dictionnaire médical avec atlas anatomique. *Elsevier Masson*. Cancer, **2006**,151.
- [9]. Nouveau Larousse Médical. *Larousse*. Cancer, **1980**, 169-175.
- [10]. Larra, F. « Les soins de support Pour mieux vivre les effets du cancer ». *La Ligue contre le cancer*, **2009**.
- [11]. TROUTET, L. Impact social du Cancer. *La Ligue Contre le Cancer*,**2012**.
- [12]. Terrasse, V. ; Gaudin, N. « La bataille mondiale contre le cancer ne pourra se gagner avec les seuls traitements Il faut mettre en œuvre d'urgence des mesures de prévention efficaces pour éviter une crise du cancer ». *CIRC, GLOBOCAN*. **2014**.

- [13]. Blay, J. ; Ray-Coquard, I. « Épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification ». *La Revue du Praticien*. **2004**,17, 1935- 1941.
- [14]. MEDJAHED, W. «*Synthèse et Evaluation de l'Activité Biologique des Isosteres de Peptides* ». Thèse de doctorat à l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. **2009**.
- [15]. DELEHEDDE, M. « Que sait-on du cancer ? ». *EDP Sciences*, **2006**.
- [16]. Pecorino, L. « Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics», 3rd ed. *OUP Oxford*, Apoptosis, 2012, 149.
- [17]. Walter M. Stadler, M.D. «Cancer Biology Review: A Case-Based Approach ». *Demos Medical Publishing*, **2013**, Cancer Stroma. p139.
- [18]. Stummer, W. ; Pichlmeier, U. ; Meinel, T. ; Wiestler. ; Zanella, F. ; Reulen, HJ, *Lancet Oncol*. **2006**. 7( 5 ), 359-360.
- [19]. Yusuf, Y., *Trends Food Science Technology*. **2006**, 17,64-71.
- [20]. Bloor S. J., *Methods Enzymol*. **2001**,335,3-14.
- [21]. Hagerman, A.E.; Riedl, K.M.; Jones, G.A.; Sovik, K.N.; Ritchard, N.T.; Hartzfeld, P.W.; Riechel, T.L. *J. Agric. Food Chem*. **1998**,46,1887-1892.
- [22]. Urquiaga,I. ; Leighton F. *Biol Res*. **2000** ,33 (2) ,55-64.
- [23]. Macheix J J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand, C. « Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique ». *Presses polytechnique et universitaires romandes (PPUR)*. **2005**, p4-5.
- [24]. Harborne, J.B. « Encyclopedia of Plant Physiology ». *New series*, **1980**,8, 329-402.
- [25]. Frei, B. ; Higdon, J.V. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: Evidence from animal studies. *J. Nutr*. **2003**, 133, 3275-84.
- [26]. Oszmianski, J. ; Wojdylo, A. ; Lamer-Zarawska, E. ; Swiader, K. *Food Chem*. **2007**, 100 (2): 579-83.

- [27]. Srivastava, R.C. ; Husain, M.M. ; Hasan, S.K. ; Athar M. *Cancer Lett.* **2000**, *153*, (1-2), 1-5.
- [28]. Kenny, T.P. ; Keen, C.L. ; Schmitz, H.H. ; Gershwin, M.E. *Exp. Biol. Med.* **2007**, *232*, 293-300.
- [29]. Martin, S. ; Andriantsitohaina, R. *Ann. Cardiol. Angéiol.* **2002**, *51* (6), 304-15.
- [30]. Yamanaka, N. ; Samu, O. ; Nagao, S. *FEBS Lett.* **1996**, *401*, 230-4.
- [31]. Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R, Keen CL. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 30-5.
- [32]. Kojima T et al. *Allergology International*, **2000**, *49*: 69–73.
- [33]. Yamamoto, T. ; Yoshimura, M. ; Yamaguchi, F. ; Kouchi, T. ; Tsuji, R. ; Saito, M. ; Obata, A. ; Kikuchi, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68* (8), 1706–1711.
- [34]. Landolfi, R. ; Mower, R.L. ; Steiner, M. *Biochem Pharmacol.* **1984**, *33*, 1525-1530.
- [35]. Sang, S. ; Hou, Z. ; Lambert, J.D. ; Yang, C.S. *Antioxid. Redox Sign.* **2005**, *7*, 1704-1714.
- [36]. Favier, A. « Le stress oxydant: intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique ». *L'Actualité chimique*. **2003**, 108-117.
- [37]. Scalbert, A. ; Manach, C. ; Morand, C. ; Rémésy, C. ; Jiménez, L. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **2005**, *45*, 287-306.
- [38]. Hadi, M. « La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres, études et applications thérapeutiques ». *Thèse de doctorat à l'université Louis Pasteur. Strasbourg*. **2004**.
- [39]. Kehrer, J.P. ; Smith, C.V. « Natural Antioxidants in Human Health and Disease ». *Academic Press, Free radicals in biology: sources, reactivities and roles in the etiology of human diseases*, **1994**, 25-62.

- [40]. Diouf, P.N. « *Étude comparative de méthodes de mesure de l'activité antioxydante. Applications aux extractibles de bois. Liens avec la stabilité de la couleur du bois* ». Thèse doctorat à l'université Henri Poincaré. France. **2003**.
- [41]. Ames, B.N. ; Gold, L.S. ; Willett, W.C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1995**, 92,5258-65.
- [42]. Bracke, M. ; Vyncke, B. ; Opdenakker, G. ; Foidart, J.M. ; De Pestel, G. ; Mareel, M. *Clin Exp Metastasis*. **1991**, 9,13-25.
- [43]. Jodoin, J. ; Demeule, M. ; Beliveau, R. *J. Biochim Biophys Acta*. **2002**, 1542, 149-159.
- [44]. Landolfi, R. ; Mower, R.L. ; Steiner, M. *Biochem Pharmacol*. **1984**, 33,1525-1530.
- [45]. Scutt, A. ; Meghji, S. ; Canniff, J.P. ; Harvey, W. *Experientia*. **1987**, 43, 391- 393.
- [46]. Makimura, M. ; Hirasawa, M. ; Kobayashi, K. ; Indo, J. ; Sakanaka, S. ; Taguchi, T. ; Otake, S. *J Periodontol*. **1993**, 64,630-6.
- [47]. Duthie, G.G. ; Duthie, S.J. ; Kyle, J.A. *Nutrition Research Reviews*. **2000**, 13, 79- 106.
- [48]. Hoskins, J.A. *J. Appl. Toxicol.*, **1984**, 4, 283-292.
- [49]. De, P. ; Baltas, M ; Bedos-Belval, F. *Current Medicinal Chemistry*, **2011**, 18, 1672-1703.
- [50]. Sharma P. *J. Chem. Pharm. Res*. **2011**, 3, 403-423.
- [51]. Buren, J. V. ; Vos, L. D. ; Pilnik, W. *Journal of Food Science*. **1973**, 38,656-658.
- [52]. Laranjinha, J. A. ; Almeida, L. M. ; Madeira V. M. *Biochemical Pharmacology*, **1994**, 48,487-494.
- [53]. Challis, B.C. ; Bartlett, C.D. *Nature*. **1975**, 254,532-3.
- [54]. Zhang, P. ; Tang, Y. ; Li, N.G. ; Zhu, Y. ; Duan, J.A. *Molecules*, **2014**, 19, 16458-16476.
- [55]. Lirdprapamongkol, K. et all ; *J. Agric. Food Chem* ; **2009**, 57,3055-3063

- [56]. Greene, T. W. ; Peter G.M. « PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS », p1, 68 .3<sup>rd</sup> ed. Wiley & Sons: New York, **1998**.
- [57] Laue, T. ; Plagens, A. « Named Organic Reactions »,2<sup>nd</sup> ed, p291,178 . John Wiley & Sons. **2005**
- [58] Otera, J. ; Joji, N. « Esterification: Methods, Reactions, and Applications », 2<sup>nd</sup> ed, p1, 21.Wiley. **2009**
- [59] Solomons, T, W.Graham. « chimie organique », 7th ed, p 734.MODULO.**2000**
- [60]. Michael B. Smith ; March, J. « marche's advanced organic chemistry », 6th ed, p1358, 1414, .**2005**.
- [61 ]. Barry, M. Trost. « Comprehensive organic synthesis »,volume, p 341.Elsevier. **1991**
- [62 ]. MILCENT, R.« Chimie organique entité réactivité : Stéréochimie, entités réactives et réactions », p 573.