

~~11/11/13~~
175401069
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
Université de Guelma
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire du Projet de fin d'étude
Master 2



Spécialité : CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

Présenté par :

**Fardjaoui nor el Hoda
Cherairia Chahrazed**

**INNOVATION MOLECULAIRE A VISEE THERAPEUTIQUE :
CONCEPTION, SYNTHESE ET EVALUATION DES
PROPRIETES ANTICANCEREUSE DE NOUVEAUX DERIVES
DU 8-HYDROXYQUINOLEINE**

Sous la Direction de :
Dr.Cheghib Nedjoud

Jun 2013





UN DES PRINCIPAUX OBJECTS DE LA RECHERCHE
EST DE DECOUVRIR LE POINT DE VUE QUI FAIT
APPARAÎTRE LE
SUJET DANS SA PLUS GRANDE SIMPLICITÉ
GIBBS



Remerciement

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de chimie appliquée, à l'université de Guelma Algérie il est le fruit de tant d'années d'étude. Il nous donne l'occasion de remercier tous les enseignants de notre département de science de la matière ayant participé d'une manière ou d'une autre à ma formation.

Mes remerciements vont particulièrement à notre directeur de mémoire Dr.Cheghib Nedjoua qui a pue aménager son temps pour me guider dans la réalisation de ce projet.

Ces mêmes remerciements vont également à l'endroit des parents, amis et camarades étudiants qui n'ont cessé de me soutenir dans toutes mes études. Que la paix du seigneur soit avec eux!

Finalement nous souhaitons exprimer notre gratitude envers les membres du jury.

Dédicace

À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

À mes chers sœurs : Assia et Rokaya sans oublier mon petit frère Abd

Arahmam

À ma adorable famille que dieu la protéger

Dédicace spéciale à ma grand mère « Yasmina » et ma tante « Akila » pour

leurs aides dans mes premiers pas de la vie

À tous les enseignants pendant les années passées d'études

Hommage respectueux

À ma binôme et intime la princesse « Chahrazed » ,

Mes amies : Nounou, Sakina, Rima, Hanen , Souad , Wafa, Khadija, Faiza

Fardjaoui nor el hoda

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de mes années d'étude :

A mon exemple supérieur dans ma vie mon cher père qui m'a toujours servi de modèle et des bons principes pour une vie idéale par sa patience, ses conseils, sa compréhension et pour m'avoir donné la possibilité de faire ce que je voulais et pour leur soutien sans faille tout au long de mes années d'étude.

A ma très chère mère qui m'a assuré un soutien inconditionnel par ses encouragements sur tous les plans, sa disponibilité, leur affection et leur grand amour aussi.

A mes frères Mohamed et Adham et mes sœurs que j'aime beaucoup et qui n'ont jamais cessé de renouveler qu'ils ont en moi, et surtout Imene et Linda, les filles de ma sœur les princesses «Nour et Nihal», sans oublier le prince «Louay»

A ma binôme et intime la princesse «Houda», mes amies Amel, Rima, Somia, Jiji, Mona, Tahani, Salma, Chahra, Nounou,

Cherairia Chahrazed

Introduction générale	1
------------------------------------	---

PREMIERE PARTIE
Etude Bibliographique

Chapitre I: Le cancer et ses traitements

I.1. Introduction	3
I.2. Définition du cancer.....	3
I.3. Types de cancer	4
I.3.1. Les tumeurs bénignes	4
I.3.2. Les tumeurs malignes (cancéreuses)	5
I.3.2.1. Les carcinomes.....	6
I.3.2.2. Les sarcomes	6
I.3.2.3. Les hémato sarcomes	6
I.4. les étapes de l'apparition d'un cancer.....	6
1ère phase : le cancer « in situ ».....	6
2ème phase : les métastases.....	7
I.5. Méthodes de traitement des cancers	7
I.5.1. La chirurgie	8
I.5.2. La radiothérapie	8
I.5.3. L'hormonothérapie	8
I.5.4. L'immunothérapie	8
I.5.5. Les ultrasons	9
I.5.6. Les thérapies ciblées.....	9

I.5.7. La Chimiothérapie.....	9
I.6.Conclusion	10

Références Bibliographiques

Chapitre II: La chimiothérapie anticancéreuse

II.Introduction	11
II.2 Définition de la chimiothérapie.....	11
II. 3 Principe	11
II.4 Buts de la chimiothérapie.....	12
II.5 Les principaux drogues anticancéreuses	12
II.5. 1. Les antis métabolites.....	12
II.5. 2. Les antibiotiques	13
II.5. 3. Molécules actives au niveau de la mitose.....	14
II.5. 4. Les agents alkylants	14
II .6. Les effets secondaires	15
II .7. Conclusion	16

Références Bibliographiques

Chapitre III: Les 8-hydroxyquinoléines

III. 1 Introduction.....	17
III. 2.La quinoléine	18
III. 3.Méthodes de synthèses des dérivés de la quinoléine	19
III. 3. 1. synthèse de skaup	19
III. 3.2.synthèse transformation d'autres hétérocycles	19

III. 3. 3. Synthèse de Friedlander.....	20
III. 4. Synthèse de la quinoléine _8ol (ou _8hydroxyquinoléine).....	21
III. 4. 1. Caractéristiques physiques et chimiques du quinoléine-8-ol.....	21
III.5 Les mono (<i>N</i> -(5-méthyl)-quinoléine-8-ol) amine <i>N</i> -substitués	22
III. 6. Conclusion	23

Références Bibliographiques

Chapitre IV: Synthèse de dérivés du mono-quinoléin-8-ol

IV.1 Introduction:.....	24
IV.2. Synthèse de dérivés du mono-quinoléin-8-ol :.....	24
IV.2.1. Chlorométhylation du quinoléin-8-ol:.....	25
a- caractéristiques physico-chimiques du 5-(chloromethyl) quinoléin-8-ol:...	25
IV.2.2.Synthèse du mono(<i>N</i> -(5-méthyl)quinoléin-8-ol)amine <i>N</i> -substitués:..	27
a- Caractérisation de dérivés du mono-quinoléin-8-ol :.....	28
IV .3 . Etude structurale du composé 3b.....	29
Spectroscopie infrarouge.....	29
Spectroscopie RMN du proton:	30
Spectrométrie de masse.....	30
IV.4 . Etude de l'activité biologique des dérivés du quinoléin-8-ol :.....	31
IV .2. Conclusion :	33

Références Bibliographiques

Chapitre V : Partie expérimentale

V .1.Conditions générales :.....	34
V .2.Chlorométhylation de la quinoléin-8-ol :.....	34

V. 3. Préparation de dérivés du mono- quinoléin-8-ol :.....	35
V. 4. Spectroscopie I.R des dérivés du mono- quinoléin-8-ol :.....	36
V.5.Spectrométrie de masse après ionisation electrospray (ESI-MS).....	37
V. 6. Points de fusion des dérivés du mono- quinoléin-8-ol:.....	37
Conclusion générale	38

Références Bibliographiques

Liste des figures

Figure 1. Prolifération anarchique des cellules.

Figure 2. Naissance de métastases.

Figure 3. Schéma simplifié l'action d'un anti métabolite.

Figure 4. Aperçu de la diversité structurale des antis métabolites.

Figure 5. Schéma simplifié l'action d'un anti métabolite.

Figure 6. Aperçu de la diversité structurale des antis métabolites.

Figure 7. Structures chimiques de pénicilline et chloramphénicol.

Figure 8. Structures chimiques de Vincristine et Paclitaxe.

Figure 9. Aperçu de la diversité structurale des agents dits alkylants.

Figure 10. Mono (N-(5-méthyl)-quinoléine-8-ol) amine N-substituée.

Figure 11. Synthèse transformation d'autres hétérocycles.

Figure 12. Chélation de deux molécules de quinoléin 8 ol.

Figure 13. Mono (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substitués.

Figure 14. Spectre RMN ^1H du composé **1a**.

Figure 15. Spectre IR du composé **2b**.

Figure 16. Spectre RMN ^1H du composé **3b**.

Figure 17. Spectre de masse en mode electrospray positif du composé **3b**.



partie théorique





Introduction générale





chapitre 01

cancer



I.1. Introduction :

Des maladies courantes comme la grippe, la fièvre, et autres peuvent facilement être guéri, mais il ya des maladies qui sont très graves et ne peut être guérie facilement, pire que cela, il ya beaucoup de maladies qui n'ont pas un remède.

Il est très triste pour les personnes qui acquièrent une telle maladie car elle réduira sa durée de vie.

Parmi de nombreuses maladies, le cancer a pris la vie de millions chaque année, il ne choisit pas sa victime, hommes ou femmes, jeunes ou vieux, riche ou pauvre, chacun de nous peut être victime du cancer.

Il attaque les différentes parties de notre corps, la plupart du temps il est sur nos organes internes.

Le cancer est actuellement une des causes fréquentes de morbidité et de mortalité, avec plus de 10 millions de nouveaux cas, 6 millions de décès recensés chaque année dans le monde et une tendance qui risque d'augmenter avec 15 millions de nouveaux cas en 2020. Qualifié par l'OMS de 'fardeau mondial', il est responsable de plus de 12% des décès, en deuxième lieu après les maladies cardiovasculaires.

I.2.Définition du cancer^{1,2,3,4} :

Le cancer dérivé du grec karkinos qui signifie crabe ou pincés, le mot latin cancer désigne le crabe ou l'écrevisse. C'est Hippocrate « père de la médecine » qui a donné la première définition de la maladie, appelée alors -carcinome- : une tumeur dure, non inflammatoire, ayant tendance à récidiver et se généraliser jusqu'à la mort.

Le cancer est le terme global pour une croissance cellulaire sans contrôle, il est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules qui se divisent anarchiquement au sein d'un tissu normal de l'organisme. C'est un processus de transformation cellulaire : il y a perte de certains caractères normaux et acquisition de nouveaux caractères qui se transmettent aux cellules filles.

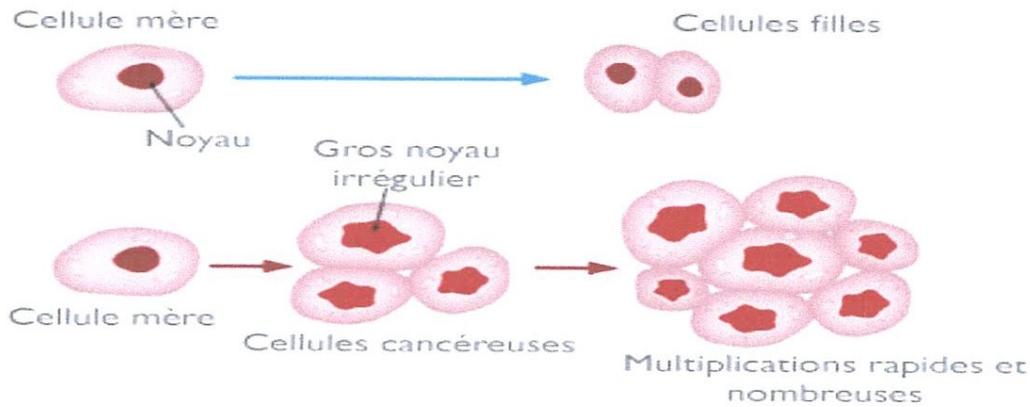


Figure 1. Prolifération anarchique des cellules.

I.3. Types de cancer ¹ :

Le mot tumeur désigne l'augmentation de volume d'une partie de l'organisme cette tumeur Composent de cellules dont la croissance et les caractéristiques morphologiques sont nettement différentes des cellules normales.

Les tumeurs sont divisées en deux catégories :

I.3.1. Les tumeurs bénignes :

C'est une néoformation tissulaire très proche des tissus normaux par sa structure, à croissance lente, grossissent peu, envahissent peu ou pas les tissus voisins, elle va croître et repousser les éléments qui l'entourent la plus part du temps, et dont l'évolution spontanée, strictement locale, n'aboutit pas à la mort du sujet, sauf complications mécaniques ou métaboliques. Une tumeur bénigne ne donne jamais de métastase.



Figure 2. Tumeur bénigne.

Une tumeur histologiquement bénigne peut avoir une évolution grave si elle altère le fonctionnement d'un organe, si elle est diagnostiquée tardivement ou si sa situation rend l'ablation chirurgicale difficile.

Chaque type de cellule peut donner naissance à une tumeur bénigne. On distingue deux groupes principaux de tumeurs bénignes, les tumeurs bénignes épithéliales et les tumeurs bénignes conjonctives. La tumeur porte le nom du tissu qui lui a donné naissance suivie du suffixe « ome ».

I.3.2. Les tumeurs malignes (cancéreuses) :

Sont peu différenciées, évoluent plus rapidement, la propriété la plus importante d'une tumeur maligne est sa capacité d'une part, à envahir les tissus proches d'autre part, à se disséminer dans les organes éloignés.

Macroscopiquement, les tumeurs malignes sont des tumeurs mal limitées, envahissant les tissus adjacents. Elles sont de taille et de forme variées. Leurs contours sont irréguliers. Elles sont souvent remaniées par de la nécrose et des hémorragies.

Histologiquement, il s'agit de tumeurs plus ou moins différenciées par rapport au tissu normal. Les cellules tumorales sont anormales par rapport aux cellules normales. Les rapports entre les structures épithéliales et les structures conjonctives ne sont pas conservés. Il y'a envahissement des tissus voisins.

Les tumeurs malignes envahissent les tissus avoisinants. Leur croissance est rapide. Elles récidivent même après traitement. Elles donnent des métastases. Leur pronostic spontané est défavorable.

Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus voisins

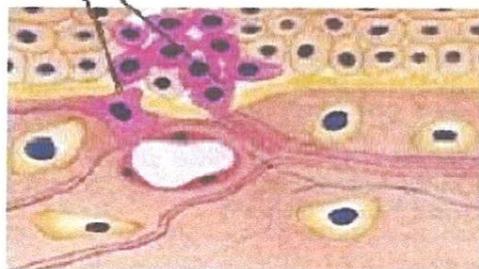


Figure3 .Tumeur maligne.

On distingue trois types de cancer :

I.3.2.1. Les carcinomes :

Les carcinomes représentent 90% des cancers de la peau, ils figurent parmi les cancers les plus fréquents. Leur incidence est probablement sous-estimée en raison d'une sous-déclaration importante. Ils surviennent généralement après 50 ans sur des zones découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, dos des mains...). On distingue les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés (anciennement dénommés spinocellulaires).

I.3.2.2. Les sarcomes :

Groupe très hétérogène de tumeurs pouvant être originaires de l'os (ostéosarcomes) dans le cas des sarcomes osseux ou des tissus de soutien non osseux dans le cas des sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs représentent environ 2 % de l'ensemble des cancers.

I.2.2.3. Les hématosarcomes :

Tumeur maligne solide se développant dans les organes hématopoïétiques (organes qui jouent un rôle dans la formation des cellules sanguines : ganglions, moelle osseuse, rate, amygdales, tube digestif) et, plus rarement, dans tout autre tissu.

I.4. les étapes de l'apparition d'un cancer ^{1, 5} :

1ère phase : le cancer « in situ »

Certaines lésions, telles que les kystes ou les polypes par exemple, peuvent devenir cancéreuses si on les traite pas.

L'expression « in situ » signifie que le cancer se développe à l'endroit même de la lésion sans envahir les tissus environnants ; il ne franchit pas ce que l'on appelle la « membrane basale », qui est une barrière séparant 2 types de tissus de l'organisme : le tissu épithélial (de revêtement) et le tissu conjonctif. 90% des cancers naissent dans le tissu épithélial.

Un cancer peut rester localisé, « in situ », pendant longtemps (jusqu'à 10 ans pour le cancer du col de l'utérus).

2ème phase : les métastases

Le cancer devient invasif grâce au réseau de vaisseaux qu'il a créé autour de lui : les cellules malignes franchissent la frontière constituée par la membrane basale. Elles vont alors non seulement s'installer dans les organes proches mais peuvent aussi migrer loin de leur zone d'origine par l'intermédiaire de la circulation sanguine ou lymphatique : c'est ce que l'on appelle les métastases (certains cancers n'en produisent pas). Une métastase est un foyer d'infection cancéreuse secondaire situé à distance du foyer initial.

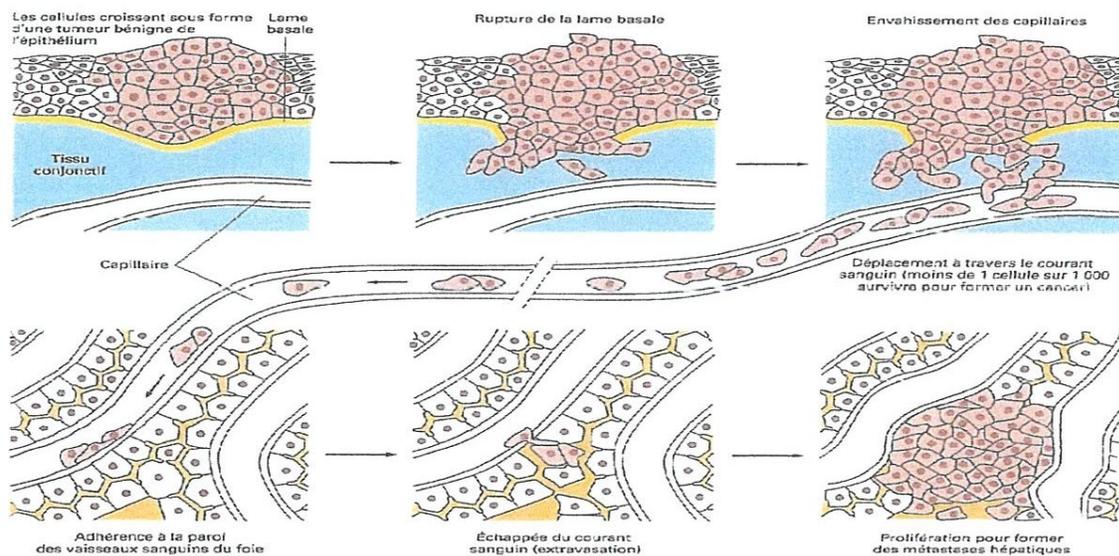


Figure 4. Naissance de métastases.

Certains cancers, comme celui de la peau, n'ont pas de métastases. D'autres, au contraire, en produisent très souvent : c'est le cas par exemple des cancers du sein, de la thyroïde, des bronches ou de la prostate.

Le temps qui sépare l'apparition du cancer de la production de métastases est très variable. Il dépend du type du cancer et de sa taille : plus sa taille est importante, plus le risque de métastases est grand.

1.5. Méthodes de traitement des cancers ⁶ :

Le choix du traitement dépend d'une part de l'organe affecté, et d'autre part de l'avancement du cancer. Plusieurs méthodes de traitements thérapeutiques sont utilisées :

I.5.1. La chirurgie :

La chirurgie reste le principal traitement du cancer. Elle est aujourd'hui largement complétée par d'autres techniques, dont principalement la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Le but de l'opération est d'enlever les cellules cancéreuses mais également d'éviter qu'elles se propagent.

I.5.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin.

I.5.3. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie est une branche particulière de la chimiothérapie. Elle s'intéresse aux cancers liés au fonctionnement hormonal normal du corps humain. Les hormones jouent un rôle important dans la multiplication des cellules et donc des cellules cancéreuses. Ce traitement a donc pour but d'empêcher les cellules cancéreuses de capter et d'utiliser les hormones dont elles ont besoin. Les cancers du sein et de la prostate sont de bons candidats pour de tels traitements. Les effets secondaires sont ceux associés à la disparition d'hormones: andropause et ménopause.

I.5.4. L'immunothérapie :

L'immunothérapie utilisée contre le cancer est un traitement qui s'inspire des mécanismes normalement utilisés par le système de défense immunitaire de notre organisme. Ce système de défense est en principe armé pour lutter contre les agents extérieurs (comme des germes), mais il agit aussi en cas de présence de cellules anormales, comme des cellules cancéreuses.

L'immunothérapie développée par la recherche médicale, elle est aujourd'hui

particulièrement au point pour lutter contre certaines tumeurs et elle continue à faire l'objet d'importantes recherches.

I.5.5. Les ultrasons⁷ :

Une étude récente réalisée sur des souris apporte des résultats encourageant pour ce type de traitement. L'exposition de tumeurs de souris à des ultrasons a permis de priver ces tumeurs d'apport sanguin via les vaisseaux nourriciers. Une tumeur développe son propre réseau sanguin qui est donc neuf et faible par rapport au réseau déjà en place. L'utilisation d'ultrasons à une puissance légèrement supérieure à celle utilisée pour l'observation d'images (échographie) mais inférieure à celle nécessaire au décollement des tissus, a permis de voir un effet profond sur l'apport de sang aux tumeurs et une diminution de celles-ci.

I.5.6. Les thérapies ciblées⁸ :

Le terme « thérapies ciblées » désigne des nouveaux traitements qui, comme leur nom l'indique, consistent à « cibler » précisément certaines caractéristiques des cellules cancéreuses. Les progrès de la connaissance en biologie des tumeurs ont en effet permis d'identifier avec précision le rôle joué par un certain nombre de molécules dans le développement d'un cancer et de ses métastases. En s'attaquant à ces molécules, les thérapies ciblées visent à une plus grande efficacité et, parce qu'elles ne sont pas dirigées vers les cellules saines, entraînent moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

I.5.7. La Chimiothérapie^{9, 10, 11, 12, 13} :

Toutes les techniques précédemment citées ont un intérêt particulier et les oncologues les utilisent en fonction de l'état du cancer. Néanmoins, la chimiothérapie est la technique la plus couramment utilisée. En effet, elle peut, avant une opération chirurgicale diminuer la taille de la tumeur et après l'ablation éviter les récives. Elle va traiter l'organe atteint mais aussi l'ensemble de l'organisme. Elle est donc souvent utilisée en traitement de fond.

La chimiothérapie est un traitement faisant intervenir des produit toxiques pour les cellules cancéreuses (on dit « cytotoxiques », de cyto = cellule). A la différence de la chirurgie, par exemple, il s'agit d'un traitement qualifié de « systémique » ou « général » parce qu'il concerne l'ensemble du corps, et non un organe particulier. Il a donc la capacité de



chapitre 02

la chimiothérapie



II.1.Introduction¹ :

Malgré de nombreux progrès réalisés dans le domaine de la recherche contre le cancer au cours de ces dernières années, cette maladie reste encore une des premières causes de mortalité dans les pays développés.

Le traitement d'un cancer comprend l'ensemble des soins médicaux destinés à combattre la maladie pour en limiter les conséquences, éviter la mort, rétablir la santé et entraîner la guérison. Le traitement requiert plusieurs stratégies : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie.

Parmi les armes thérapeutiques à notre disposition pour lutter contre le cancer la chimiothérapie, chaque année des milliers de nouvelles molécules sont élaborées et testées in vitro et in vivo.

La chimiothérapie occupe une place considérable dans le traitement des cancers, notamment pour ceux qui ne peuvent pas être traités par chirurgie ou radiothérapie, comme les lymphomes, leucémies et tumeurs métastatiques. Malheureusement, très peu parmi les patients traités auront une rémission prolongée à cause de la résistance fréquente des cellules cancéreuse à la chimiothérapie.

Ces dernières décennies les progrès considérables de la chimiothérapie anti tumorale reposent en grande partie sur les protocoles d'association de médicaments aux effets pharmacologiques complémentaires (poly thérapies).

II.2.Définition de la chimiothérapie² :

La chimiothérapie est un traitement du cancer utilisant des médicaments anticancéreux appelés des cytotoxiques. D'autres médicaments peuvent être associés à ces cytotoxiques, dans le traitement de certains cancers (traitements hormonaux, thérapies ciblées).

II. 3. Principe³ :

La chimiothérapie est un traitement du cancer à base de médicaments qui a été découvert en 1943. Ces médicaments ont pour but de détruire les cellules cancéreuses. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse ou par voie orale. Les chimiothérapies bloquent la prolifération des cellules cancéreuses tout comme des autres, en empêchant la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et en détruisant les fibres de la trame cellulaire (qui structurent la cellule).

II.4. Buts de la chimiothérapie ⁴ :

La chimiothérapie est une option de traitement en oncologie médicale suivie les objectifs suivant

- **Destruction du cancer** la chimiothérapie utilisée seule ou associée à d'autres traitements vise à détruire les cellules cancéreuses dans le corps. de nombreux type de cancer peuvent être traités par une association de médicaments chimio thérapeutique (chimiothérapie d'association)
- **Destruction de la taille d'une tumeur avant d'autre traitement** la chimiothérapie est parfois utilisée pour réduire la taille d'une tumeur avant une chirurgie ou un radio thérapie (Chimiothérapie néoadjuvante)
- **Destruction des cellules cancéreuses après d'autres traitements** la chimiothérapie est souvent utilisée en plus d'une chirurgie ou d'une radiothérapie afin de détruire les cellules cancéreuses qui auraient échappé au bistouri ou aux rayons X (chimiothérapie adjuvant)

II.5. Les principaux drogues anticancéreuses ⁵ :

Un large spectre de cancers pourra ainsi être traité grâce aux nombreuses molécules cytotoxiques actuellement sur le marché que l'on peut regrouper en quatre catégories principales.

II.5. 1. Les antimétabolites ⁶ :

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques. Le plus souvent, ce sont des analogues de métabolites tels que les purines ou les pyrimidines, fondamentaux pour le fonctionnement de la cellule. Ils prennent la place de ces derniers mais ne peuvent s'incorporer à l'ADN lors de la phase S du cycle cellulaire, arrêtant ainsi le développement et la division cellulaire.

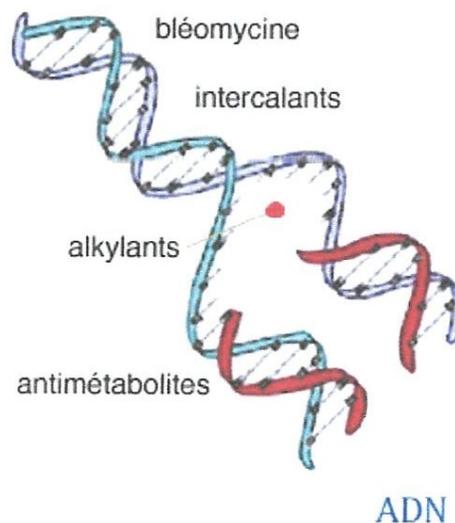


Figure 5 .Schéma simplifié l'action d'un antimétabolite.

Il existe trois groupes d'antimétabolites selon le type de cible qu'ils atteignent.

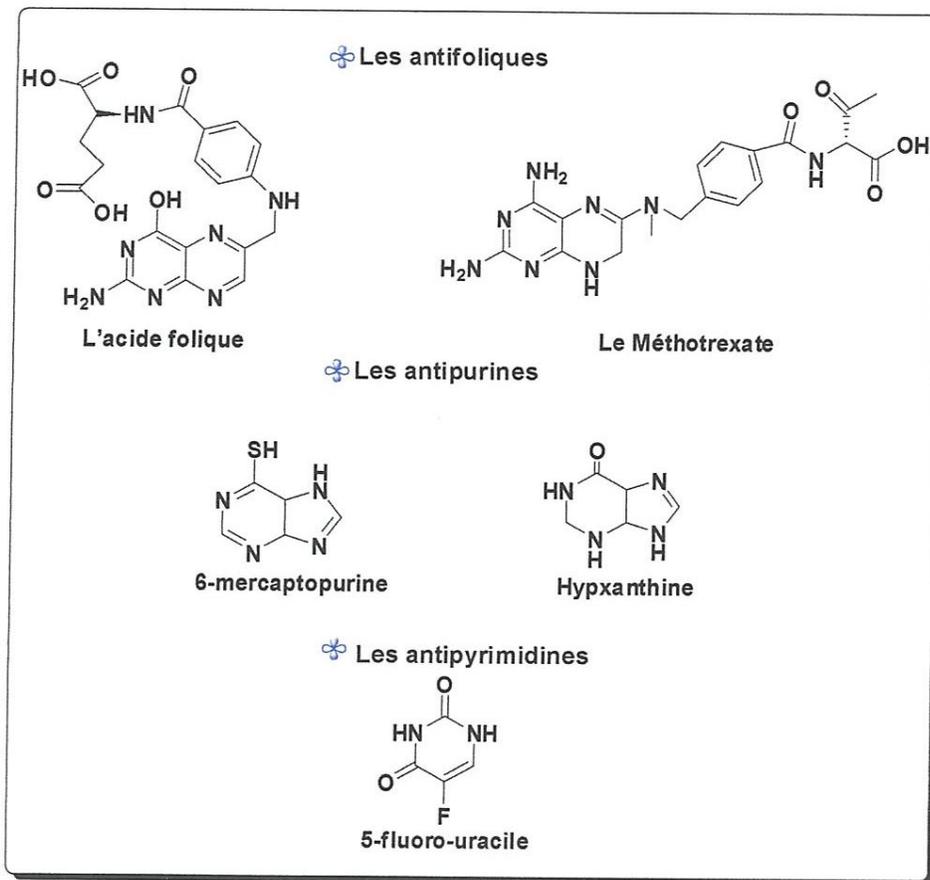


Figure 6. Aperçu de la diversité structurale des antis métabolites.

II.5. 2. Les antibiotiques ⁷:

Il existe beaucoup d'antibiotique anti tumoral différent mais en générale ils empêchant la division cellulaire par plusieurs moyens :

- ✓ Liaison à l'ADN entre deux bases de nucléotides adjacents et en les empêchant de séparer
- ✓ Inhibition de l'ARN empêchant la synthèse d'enzymes.
- ✓ Gène de la réplication cellulaire.

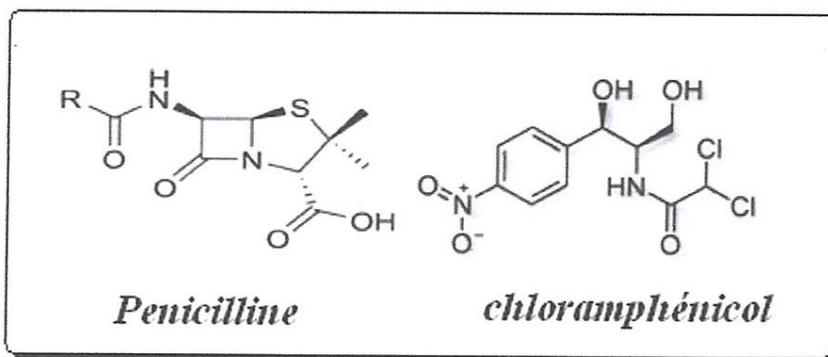


Figure7. Structures chimiques de pénicilline et chloramphénicol

II.5. 3. Molécules actives au niveau de la mitose⁸ :

Les agents antimitotiques bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ce fuseau est vital pour la division cellulaire, qui ne peut alors plus s'effectuer.

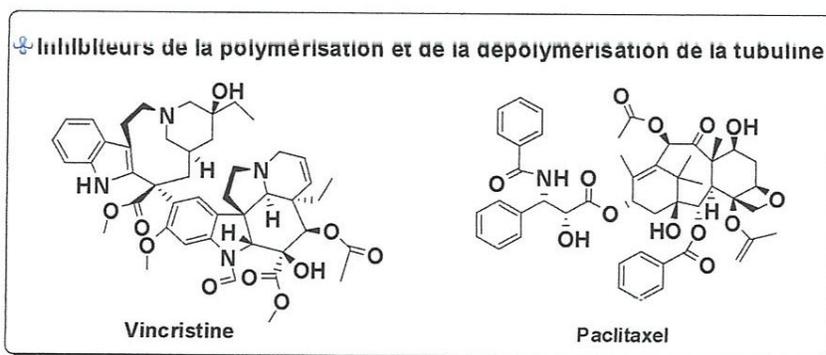


Figure 8. Structures chimiques de Vincristine et Paclitaxel.

II.5. 4. Les agents alkylants⁹ :

Cette importante classe de médicaments anticancéreux découverts après l'observation d'une diminution des globules blancs chez les militaires exposés pendant la seconde guerre mondiale aux gaz moutarde

Ces substances possédant un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles très nucléophiles interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...etc.) en établissant des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN .Ils sont bi fonctionnels.

Les alkylants provoquent aussi des cassures dans la chaîne d'ADN et des pontages ADN-protéines.

Les liaisons chimiques fortes créées et les cassures du brin d'ADN vont alors empêcher une division mitotique normale, ce qui entraîne à terme la mort cellulaire. Les agents alkylants les plus utilisés sont :

- Moutarde à l'azote : Cyclophosphamide, Ifosfamide, Busulfan, Melphalan, Chlorambucil, etc.
- Moutardes couplées à l'hormonothérapie : Prednimustine, Estramustine, etc.
- Les tétrazines : Mitozolomide, Témazolomide, Dacarbazine, etc.
- Les nitrosourées (Carmustine, Lomustine, Streptozocine, etc.

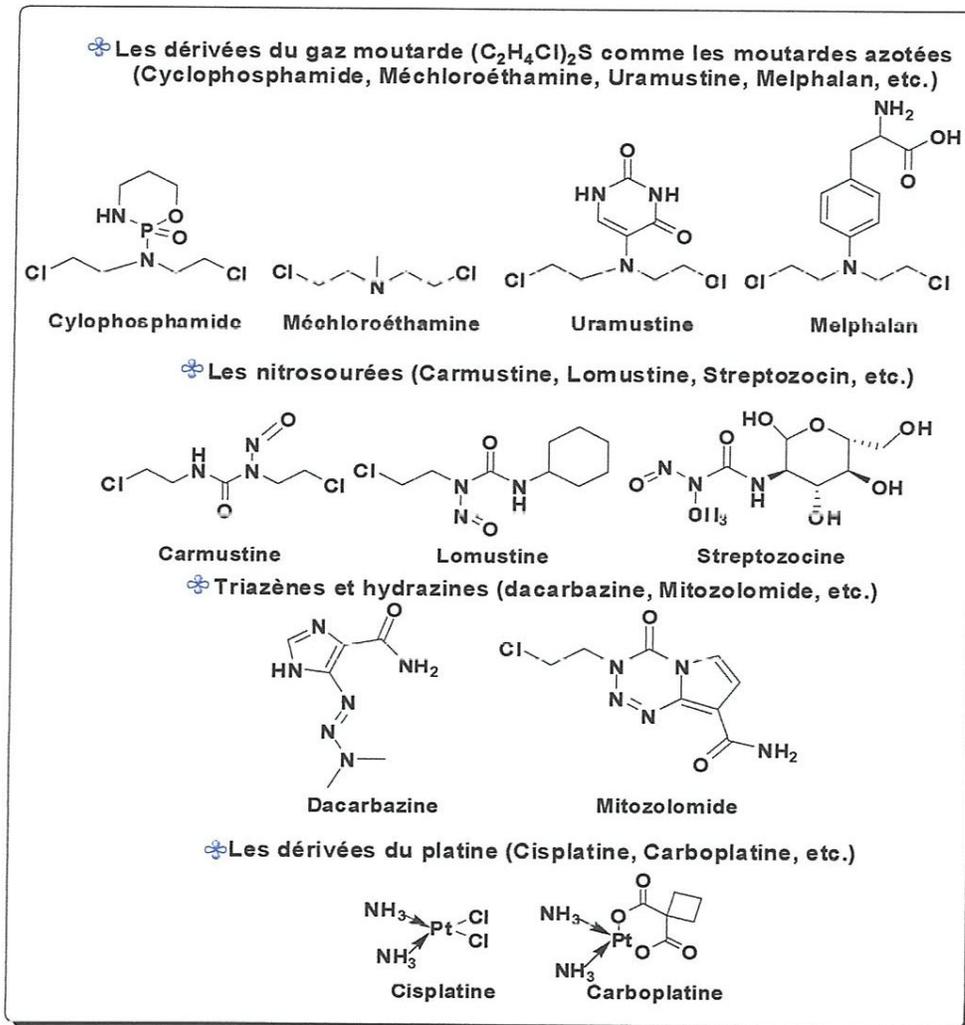


Figure 7 .Aperçu de la diversité structurale des agents dits alkylants.

II .6.Les effets secondaires¹⁰ :

Une partie des effets secondaires est commune à toutes les chimiothérapies, alors que certains effets secondaires ne se rencontrent qu'avec certaines molécules. C'est par exemple le cas de la chute des cheveux (alopécie) qui ne s'observe qu'avec quelques molécules

contrairement aux idées reçues ; on peut donc suivre une chimiothérapie sans perdre ses cheveux.

Les effets secondaires qui concernent pratiquement toutes les chimiothérapies sont :

- Les troubles digestifs c'est à dire les nausées, les vomissements, les diarrhées. Les diarrhées sont liées à la destruction massive et inhabituelle des cellules de l'intestin, qui se renouvellent normalement en quelques jours seulement.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche (mucite) qui devient douloureuse et entraîne une impossibilité de se nourrir en raison de la douleur.
- Une raréfaction des cellules du sang comme les globules rouges (anémie), les globules blancs (neutropénie/leucopénie), plaquettes (thrombopénie). La baisse des globules rouges mène entre autre à un essoufflement ce qui retentit sur les capacités du cœur à suivre lors d'un effort. Le manque de plaquettes crée des problèmes de coagulation, tandis que le manque de globules blancs est directement corrélé à la baisse de notre système immunitaire à nous défendre contre les microbes, d'où l'obsession des médecins pour la fièvre lors des chimiothérapies, car il va falloir réagir très vite.
- Une diminution de la fertilité en entraînant soit une disparition des règles (aménorrhée) chez la femme, soit une diminution de la quantité de spermatozoïdes (oligospermie) dans le sperme chez l'homme.
- Des cancers provoqués des années après par la chimiothérapie elle-même. Ces cancers sont des cancers du sang (leucémies) survenant le plus souvent à la 7ème année après la chimiothérapie.

A côté de tous ces effets secondaires, chaque molécule de chimiothérapie possède ses propres effets secondaires, pouvant être plus ou moins graves. Tous ces effets secondaires ne sont pas systématiques, obligatoires ; ils varient en intensité et en fréquence selon les personnes. On ne peut pas dire à l'avance comment le corps va réagir.

II.7. Conclusion :

Quand une personne a déjà le cancer, il doit subir une chimiothérapie afin de minimiser la propagation de la maladie. Une chimiothérapie pour un cancer est une méthode de traiter le patient afin de réduire son symptôme, s'il ne promet pas un remède. Cependant, il y a des cas graves où la chimiothérapie pour le cancer ne rien faire de mieux pour le patient. Lorsque quelqu'un a un cancer, le patient a besoin de tout le soutien qu'il peut avoir, parce qu'il connaît un état peur de mourir, mais quand les gens sont autour de lui manifester leur soutien, le patient continuera à lutter contre la maladie.

Références Bibliographiques

- [1].Cheghib, N., thèse de doctorant Synthèse, structure et évaluation biologique de molécules anticancéreuses : les 8-hydroxyquinolines et les nitroso-sulfamides d'acides naturels et leurs complexes d'inclusion, université 8 Mai 1945 , Guelma, Génie des Procédés, 2012.
- [2].Polyclinique Saint Côme, Livret d'accueil d'un Patient d'Oncologie, 2007.
- [3].www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/traitements/la-chimiotherapie-generale.html.
- [4].www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct03.ph.
- [6].www.fr.wikipedia.org/wiki/Chimioth%C3%A9rapie.
- [8].Cheghib, N., thèse de magister synthèse et étude structurale des 2-chloroéthylnitrososulfamide, 8 université Mai 1945 , Guelma , Génie des Procédés ,2005.
- [9].Sébastien, M ., thèse de doctorant Innovation moléculaire à visée thérapeutique : conception, synthèse et évaluation des propriétés anticancéreuses de nouveaux dérivés du (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués, méditerranée AIX-Marseille II , chimie organique, 2010.
- [10].www.lachimiotherapie-b2NYcILeRrkI_6701.PDF.
- [11].www.fr.wikipedia.org/wiki/Chimioth%C3%A9rapie.



chapitre 03

8hydroxyquinoléine



III.1. Introduction ^{1, 2, 3} :

On ne saurait trop souligner l'importance de la chimie hétérocyclique. Elle occupe en effet une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques, et son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et ils sont aussi les structures de base de nombreux alcaloïdes, à l'origine d'une grande variété de médicaments.

Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les divisions classiques de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux. Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés.

En effet, les dérivés quinoléiques ont été souvent utilisés en pharmacopée dans le traitement de la malaria et des tumeurs. Les activités anti-inflammatoires, antibactériennes, immuno-modulatrice et autres ont été également prouvées. D'autre part, les propriétés chimiques des dérivés quinoléiques ont été exploitées aussi bien dans le domaine de la synthèse organique que dans l'industrie.

On retrouve également les hydroxyquinoléines, parmi ces derniers on citera le quinosol, le Sunoxol, le vioforme, etc., utilisés comme antiseptiques.

Certains aldéhydes quinoléiques sont également doués de propriétés antiseptiques et sont des inhibiteurs de radicaux libres, donc potentiellement anticancéreux.

Pour notre travail on s'intéresse plus précisément à la préparation d'un dérivé de la quinoléine : dérivés mono (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8- ol) amine *N* substitués».

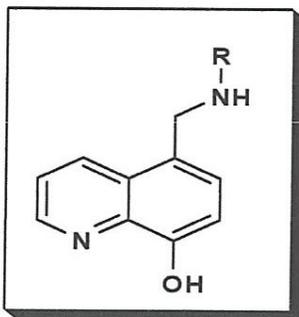


Figure 10. Mono (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée.

Ce motif quinoléin-8-ol a été choisi en tant que motif privilégié à la suite d'études préliminaires dans le cadre de la synthèse de dérivés inspirés du Clioquinol (ou 5-Chloro-7-iodoquinoléin-8-ol).

III. 2. La quinoléine^{4,5}:

Les quinoléines sont des hétérocycles qui se retrouvent très souvent dans la nature (faune et flore) en tant que sous-unité structurale de nombreux alcaloïdes. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

La quinine, introduite en Europe en 1643, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine, principe actif extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique de sud. La quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé dans le traitement de la malaria.

La quinoléine est peu soluble dans l'eau mais sa solubilité dans les solvants organique est bonne. Lorsqu'elle est exposée à la lumière, elle devient jaune puis brune. C'est une base très faible de $Pka=4,94$

Les méthodes de synthèse de dérivés de quinoléine ont fait l'objet de nombreuses recherches.

III. 3. Méthodes de synthèses des dérivés de la quinoléine :**III. 3.1. Synthèse de Skraup (1880) ⁶ :**

Consiste à faire réagir de l'aniline, de l'acide sulfurique et du glycérol et un oxydant doux, à une température supérieure à 100 °C. c'est une réaction qui peut devenir très violente. Le mécanisme se fait selon la figure ci-dessous :

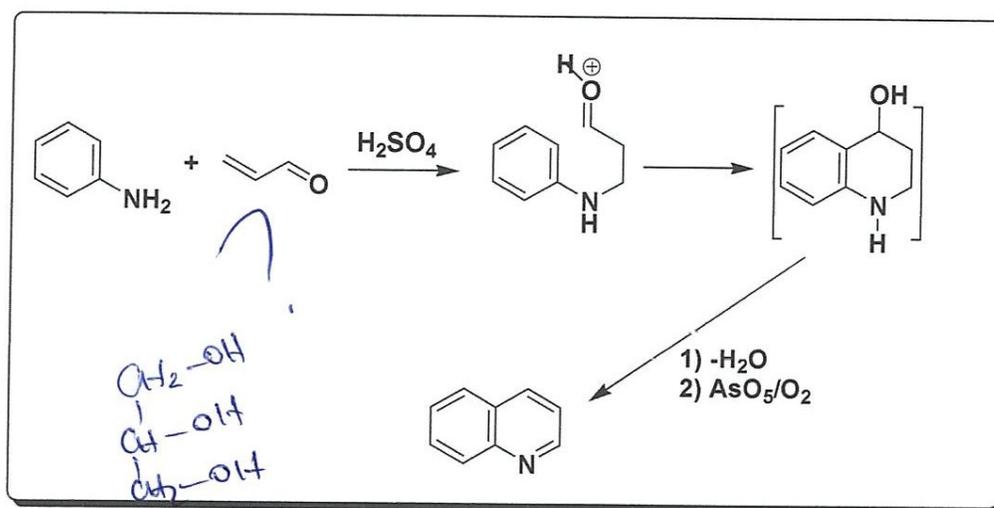


Schéma 1. Synthèse de Skraup.

III. 3.2. Synthèse par transformation d'autres hétérocycles ⁴ :

Il existe de nombreux exemples de transformation d'hétérocycles quinoléines ; le chauffage du 2-méthylindole conduit à la quinoléine (A). Une 2-quinolone est produite lorsqu'un 3,3-diméthylindole N-substitué est chauffé à haute température (B). le mécanisme de cette réaction serait radicalaire. elle s'accompagne de l'élimination d'une molécule de méthane. enfin, certains phénylazides substitués en ortho par un groupe cyclopropyle fournissent des quinoléines via la formation d'un nitrène (C).

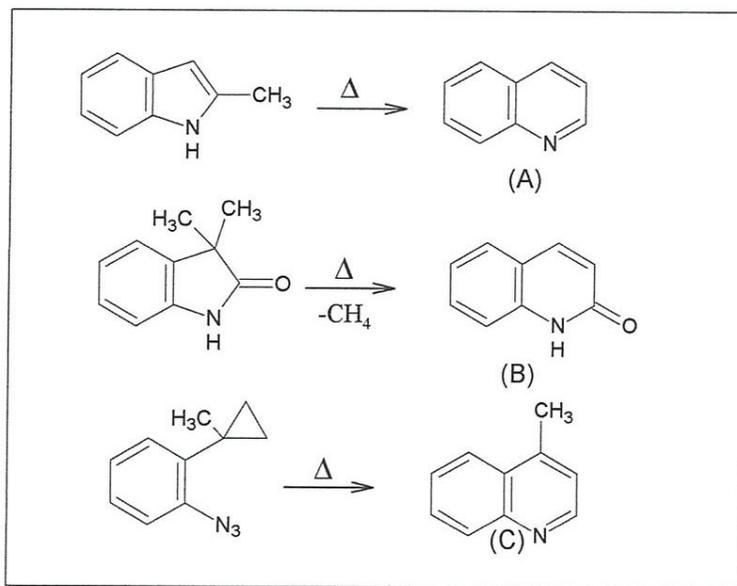


Figure 11. Synthèse par transformation d'autres hétérocycles.

III. 3. 3. Synthèse de Friedländer ⁷ :

Cette réaction est étendue à la condensation d'o-aminobenzaldehyde et de composés contenant un groupe à méthylène actif comme les aldéhydes, cétones, acides carboxyliques, esters, amides voire nitriles ou aldoximes.

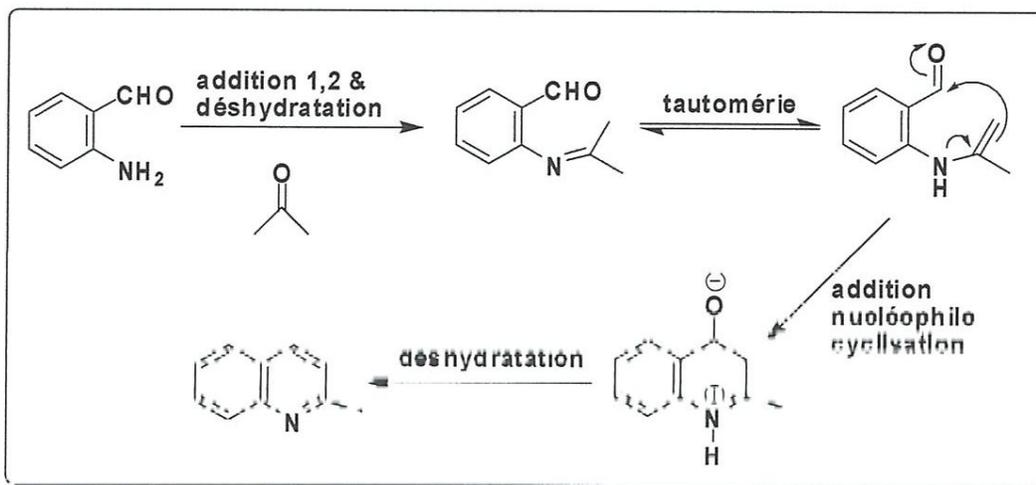


Schéma 2 : Synthèse de la quinoléine selon Friedländer.

Le groupe méthylène étant plus ou moins activé, il est parfois nécessaire d'utiliser des catalyseurs (acides ou bases) ou bien d'augmenter la température de réaction. L'énamine formé, riche en électron, réalise une addition nucléophile sur l'aldéhyde (ou la cétone) pour donner un produit de cyclisation intramoléculaire. Ce produit, non isolable, se transforme en quinoléine par déshydratation.

III. 4.Synthèse de la quinoléine - 8ol (ou 8hydroxyquinoléine) ⁸ :

Le quinoléin -8-ol ou hydroxquinoléine est un hétérocycle qui a prouvé leur efficacité en tant que bactéricides ou antifongique ; la méthode de synthèse du quinoléin -8ol la plus ancienne et la plus utilisée est la synthèse de Skraup (1880) elle consiste à faire réagir le 2-aminophénol en présence de l'acide sulfurique, de propane-1, 2,3-triol (glycérol) et d'un oxydant doux en quantité catalytique (2-nitrophénol) à plus de 100 °C.

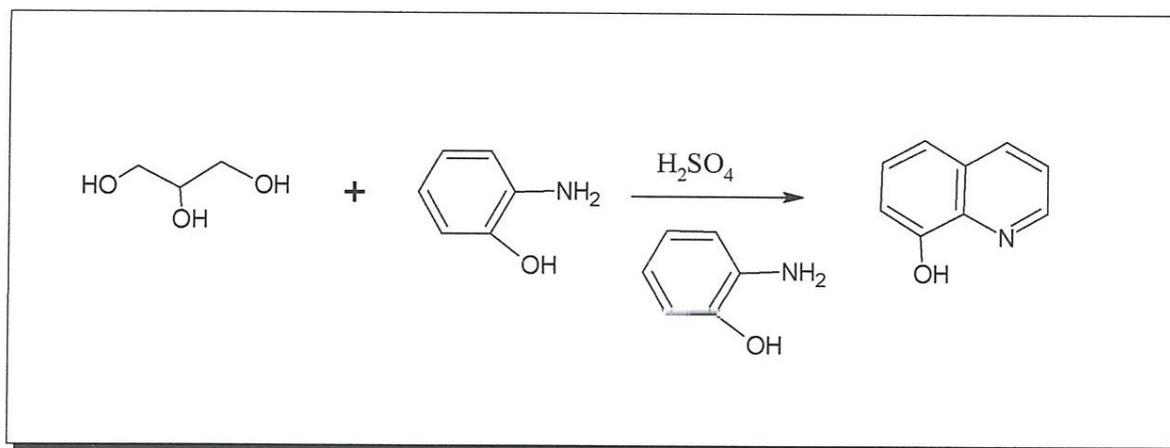


Schéma 3 : synthèse du 8-hydroxyquinoléine.

III. 4.1. Caractéristiques physiques et chimiques du quinoléin-8-ol ⁹ :

La présence d'une pyridine liée à un phénol offre au quinoléin-8-ol à la fois des capacités basique et acide, il s'agit donc d'une molécule amphotère capable de perdre ou gagner un proton selon le pH ambiant. L'aromaticité du quinoléin-8-ol augmente le caractère acide (via la stabilisation par mésomérie de l'ion phénate) et réduit le caractère basique (via une délocalisation partielle de la charge de l'azote) des fonctions alcool et amine, les pKa sont respectivement de 5.13 et 9.89.

Le quinoléin-8-ol a la capacité de créer des liaisons intermoléculaires et intramoléculaires. Ce sont des liaisons faibles de type liaison hydrogène qui se forment entre l'alcool et l'azote des quinoléin-8-ols. En effet, l'effet inducteur $-I$ de l'oxygène entraîne la création d'une charge partielle positive sur l'atome d'hydrogène d'où le caractère acide des alcools. Cette charge partielle positive donne la possibilité à l'hydrogène de former des associations moléculaires inter ou intramoléculaires de type liaisons hydrogènes avec des hétéroéléments porteurs de charges partielles négatives azote, oxygène ou fluor. De plus, il a été démontré dans des études antérieures que les quinoléin-8-ols ont une forte affinité avec de nombreux métaux, affinité due à la création de liaisons métalliques et à la chélation des métaux. Le « chélate » se distingue du simple « complexe » par le fait que le cation métallique est fixé au chélateur par au moins deux liaisons de coordination définissant un cycle avec le métal, à la manière d'une pince.

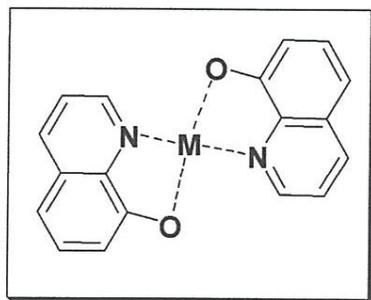


Figure 12. Chélation de deux molécules de quinoléin 8 ol.

III.5. Les mono (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués⁸ :

La réalisation de cette série de molécules focalisées sur la quinoléin-8-ol s'est faite en deux étapes : une première étape de chlorométhylation de la quinoléin-8-ol et une deuxième étape où le dérivé chloré est mis en réaction pour une substitution nucléophile avec des dérivés aminés.

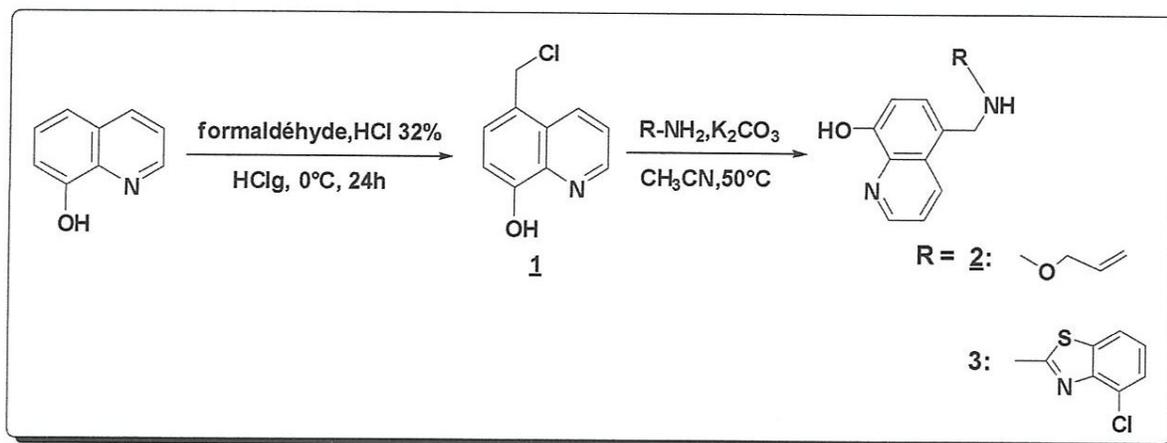


Figure 13. mono (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substitués.

Lors de l'étape de chlorométhylation, la quinoléin-8-ol réagit avec le formaldéhyde en présence d'acide chlorhydrique à 0°C pour conduire au 5-chlorométhylquinoléin-8-ol. Après une nuit sous agitation le produit attendu précipite et est récupéré par simple filtration avec 90% de rendement.

Lors de la deuxième étape de la synthèse, l'amine (nucléophile) va attaquer l'atome de carbone électrophile portant le chlore de la 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol et déclencher le départ de l'halogène. Comme le carbonate de potassium est une base faible, la déprotonation a lieu après la substitution nucléophile et se réalisera sur l'intermédiaire ion ammonium dont le pKa est significativement plus acide que celui de l'amine d'origine.

III. 6. Conclusion :

Les composés appartenant à la famille de la quinoléine sont utilisés dans divers domaines et en particulier dans celui de la pharmacie comme antibiotiques, antalgiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires, etc.

Dans ce chapitre nous avons présenté l'intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés, un aperçu des différentes méthodes de synthèse décrites dans la littérature a été également décrit.

Références Bibliographiques

- [1]. Alanga, N., Thèse de doctorat, Synthèse de la Quinolobactine, de L'Entérobactine et leurs dérivés Etudes de la complexation du fer, université Joseph Fourier, Grenoble, chimie, 2007.
- [2]. Ghalem, W., Thèse de magister, Synthèse des molécules d'intérêt biologique. Acides Carboxyliques .amides et dihydropyridnes quinoléiques, Université M'entouré, Constantine, chimie organique, 2007.
- [3]. Sébastien, M., thèse de doctorat, Innovation moléculaire à visée thérapeutique : conception, synthèse et évaluation des propriétés anticancéreuses de nouveaux dérivés du (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués, Université de la méditerranée AIX-Marseille II discipline chimie organique, 2010.
- [4]. Milcent, R., livre de chimie organique hétérocyclique, ed EDP sciences, 2003.
- [5]. www.fr.wikipedia.org/wiki/Quinol%C3%A9ine.
- [6]. www.fr.wikipedia.org/wiki/Skraup_reaction.
- [7]. www.fr.wikipedia.org/wiki/Friedl%C3%A4nder_synthesis.
- [8]. Cheghib, N., Thèse de doctorat, Synthèse, structure et évaluation biologique de molécules anticancéreuses : les 8-hydroxyquinolines et les nitroso-sulfamides d'acides aminés naturels et leurs complexes d'inclusion, université 8 Mai 1945, Guelma, Génie des Procédés, 2012.
- [9]. Mokhtar, A., thèse de magister, synthèse d'une pyrrolidine et de quinoléine, université 8 mai 1945, Guelma, Chimie, 2010.



Resultats et discussion



IV.1 Introduction:

Faire varier le nombre et la position des fonctions organiques à une influence directe sur les capacités de ces molécules organiques à se lier à des récepteurs ou des enzymes. La diversité structurale influe sur le transport, l'excrétion et la sélectivité tandis que le pharmacophore génère l'activité biologique.

Depuis l'apparition de cette terminologie, de nombreux groupes¹ ont présenté des structures répondant à ces caractéristiques et appartenant à des composés biologiquement actifs. Pour notre travail nous avons sélectionné la structure privilégiée mono (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée.

IV.2. Synthèse de dérivés du mono-quinoléin-8-ol :

Le choix des substituant fixés sur la partie aminée de la molécule (Figure 14) a été établi en tenant compte de la nécessité d'avoir une balance entre l'hydrophobicité et l'hydrophilie, ainsi l'hydrophobicité est nécessaire pour qu'une molécule soit capable d'établir des liaisons hydrophobes avec sa cible et puisse passer la membrane cellulaire mais une certaine hydrophilie est obligatoire pour que la molécule thérapeutique puisse être soluble dans le milieu aqueux (sang, liquide interstitiel et cytoplasme). l'intégration de ces règles associées au choix d'une structure privilégiée permet d'optimiser les chances pour une molécule d'être biodisponible.

Dans le but de pouvoir établir de nouvelles corrélations structures-activités, une série de composés de type mono-quinoléin-8-ol ont été synthétisés.

Les composés auxquels nous nous sommes intéressés concernent les mono-quinoléin-8-ol; il s'agit en l'occurrence des composés suivants:

1a = 5-(chlorométhyl) quinolin-8-ol.

1b = 5-(((1r, 4r)-4-hydroxycyclohexyl) méthylamino)méthyl)quinolin-8-ol.

2b = 5-(((6-fluorobenzo[d]thiazol-2-yl) méthylamino)méthyl)quinolin-8-ol.

3b = 5-((phenylamino)méthyl)quinolin-8-ol.

La réalisation de cette série de molécules focalisées sur le quinoléin-8-ol s'est faite en deux étapes.

IV.2.1. Chlorométhylation du quinoléin-8-ol:

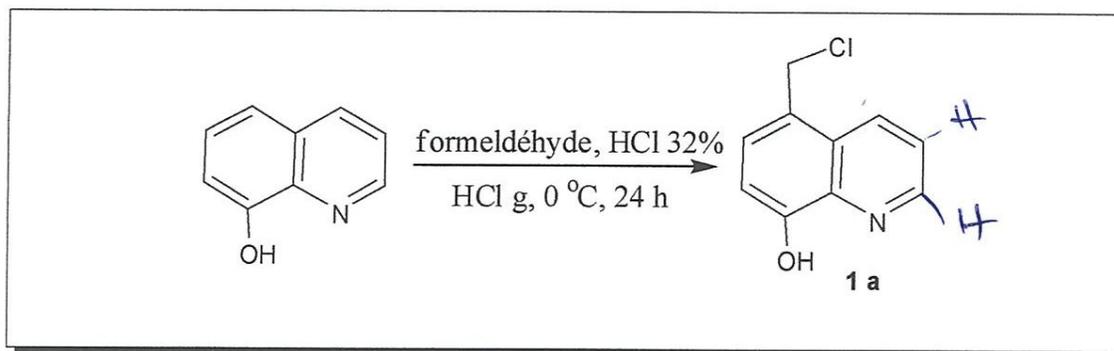


Schéma4. Synthèse du 5-(chlorométhyl) quinoléin-8-ol.

Le quinoléin-8-ol réagit avec le formaldéhyde en présence d'acide chlorhydrique à température ambiante pour conduire au 5-chlorométhylquinoléin- 8-ol (composé 1a). Après une nuit sous agitation le produit attendu précipite et est isolé sous forme de poudre de couleur jaune après une simple filtration avec 95 % de rendement.

a- caractéristiques physico-chimiques du 5-(chlorométhyl)quinoléin-8-ol:

La synthèse est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) qui a été réalisée sur plaque de silice, révélée à la lampe UV et à la ninhydrine. Les caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau suivant:

Tableau 1. Propriétés physico chimiques

Réf.	Masse (g/mol)	Rd (%)	R _f (*)	PF (°C)	IR(v cm ⁻¹)			RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ ppm)
					OH	CH ₂	C=C	
1a	229.01	95	0.42	138-140	3031	2726	1578	9.33 (d, 1H, Ar-H), 9.13(d, 1H, Ar-H), 8.11 (m, 1H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, Ar-H), 4.93(s, 2H, CH ₂)

(*) : (CH₂Cl₂/MeOH: 95/ 5)

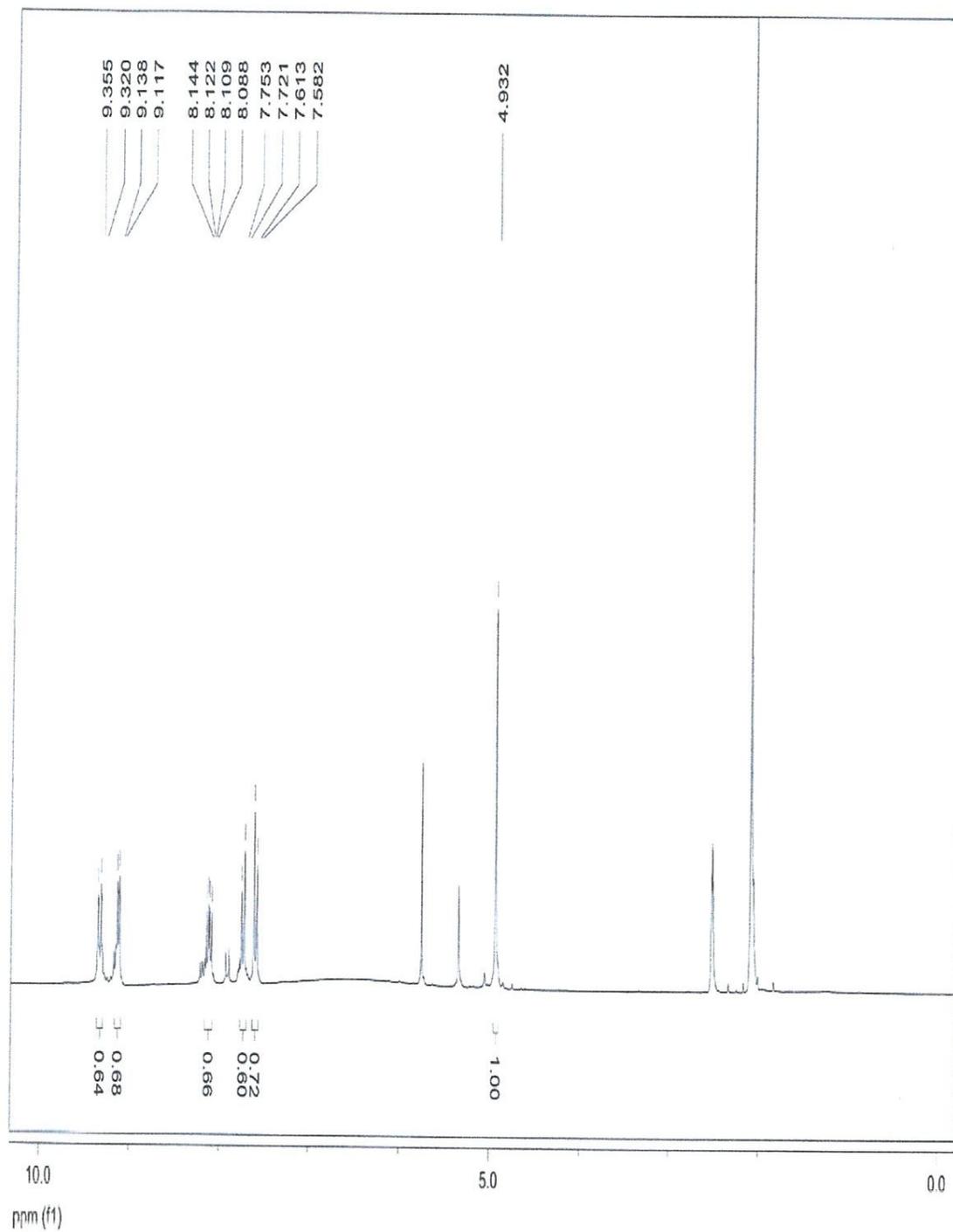


Figure14. Spectre RMN ^1H du composé 1a.

IV.2.2.Synthèse du mono (N-(5-méthyl)quinoléin-8-ol)amine

N-substitués:

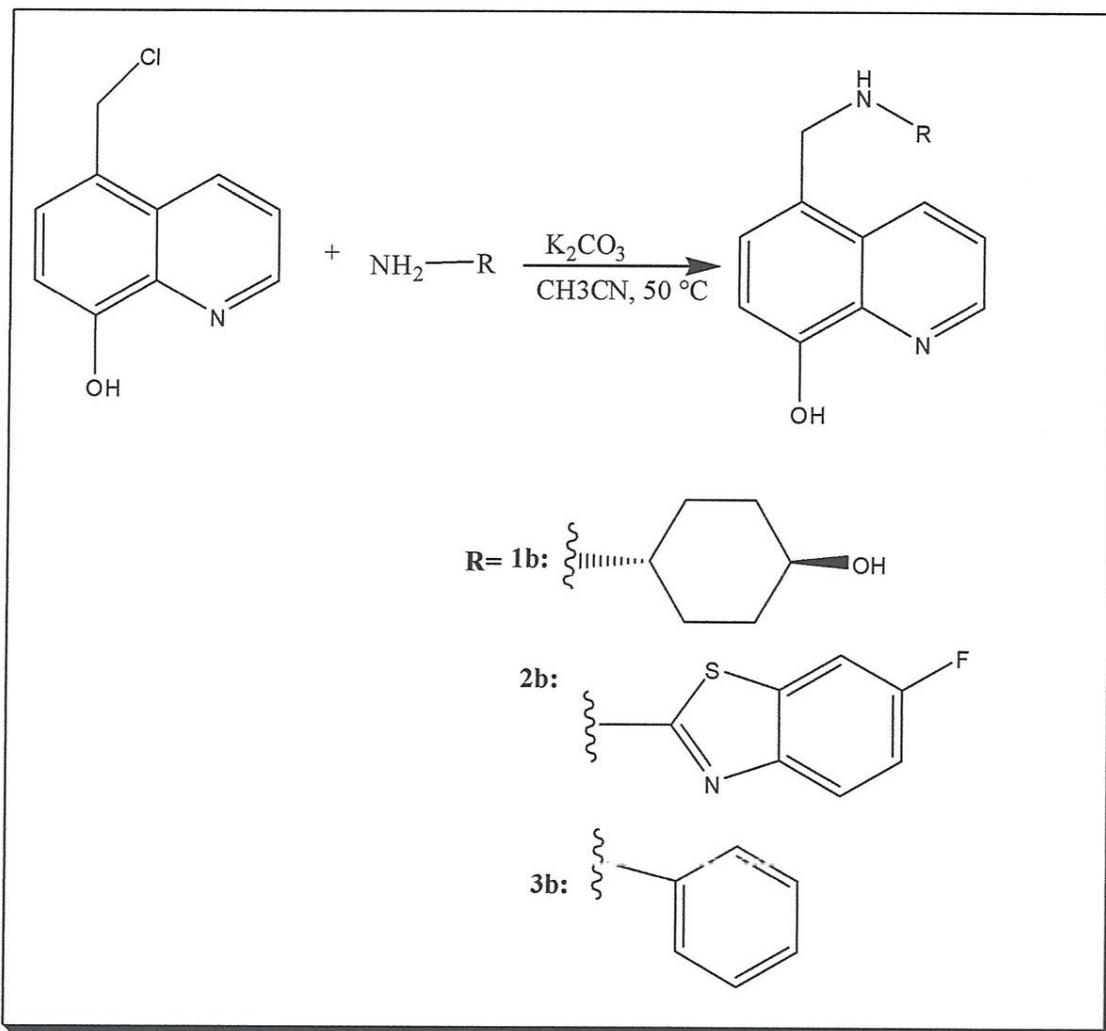


Schéma5. Synthèse du mono (N-(5-méthyl) quinoléin-8-ol)amine N-substitués

Le dérivé chloré est mis en réaction pour une substitution nucléophile avec des dérivés aminés. Lors de la synthèse, l'amine (nucléophile) va attaquer l'atome de carbone électrophile portant le chlore de la 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol (composé **1a**) et déclencher le départ de l'halogène.

La synthèse a consisté à créer des molécules possédant un motif 5-méthylquinoléin-8-ol, reliés via un azote. Le deuxième groupement fixé sur l'atome d'azote variera au fil des

Chapitre IV Synthèse de dérivés du mono 8-hydroxyquinoléine

synthèses. C'est cette variation qui engendrera des différences d'activités biologiques et qui permettra d'optimiser au mieux les capacités thérapeutiques de nos molécules.

a- Caractérisation de dérivés du mono-quinoléin-8-ol :

Toutes les réactions en été contrôlées par chromatographie sur couches minces (CCM) qui montre à chaque fois la disparition progressive des taches des composés de départ. Les produits obtenus sont fortement révélées à laninhydrine et très visibles en UV.

Tableau 2. Propriétés physico chimiques de dérivés du mono-quinoléin-8-ol

Réf	Masse (g/mol)	Rd (%)	R _f (*)	Pf (°C)	IR(v cm ⁻¹)		
					NH +OH	CH ₂	C=C
1b	286,37	50.05	0.86	poudre amorphe	3700 3450	1480	1550
2b	339,08	56.84	0.65	190	3400	1470	1500
3b	250.3	81.00	0.26	poudre amorphe	3500	1450	1530

(*) : (CH₂Cl₂/MeOH: 25/ 5)

C'est des composées qui se présentent sous forme de poudre amorphes (sauf le composée **2b** qui se présent sous forme de poudre) et de ce fait leurs points de fusion ne sont pas significatifs.

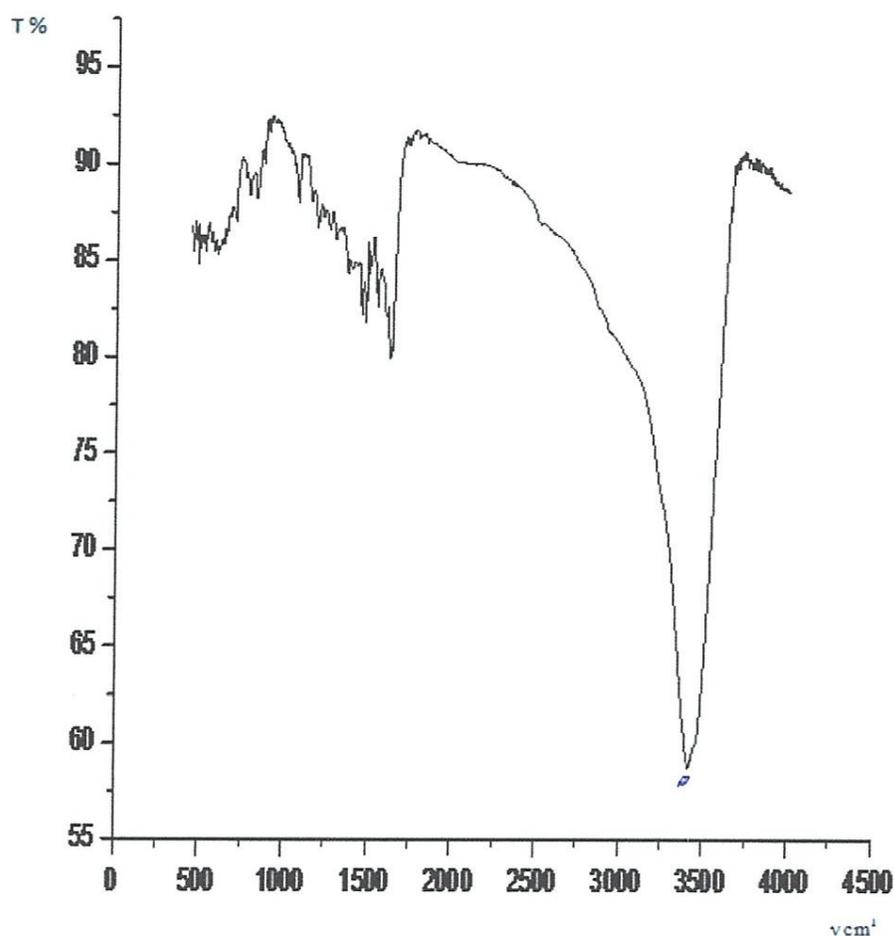


Figure15. Spectre IR du composé 2b.

IV.3 . Etude structurale du composé 3b:

✓ Spectroscopie infrarouge:

Le composé est caractérisé par l'apparition d'une part d'une large bande d'absorption à 3500 cm^{-1} attribuée au groupement OH et d'autre part par deux absorption moyenne à 1470 cm^{-1} et 1500 cm^{-1} attribuées respectivement au groupement C=C du cycle aromatique et au groupement CH₂.

✓ Spectroscopie RMN du proton:

- Les deux protons de CH₂ apparaissent sous forme d'un singulier à 4.69 ppm.
- Les protons des cycles aromatiques sont sous forme de d'un doublets à 6.52 ppm (2H), d'un multiplet à 6.98 ppm (5H) et 7.56 ppm (1H) et d'un doublets à 8.46 ppm (1H) et 8.88 ppm(1H).
- Le proton de la fonction hydroxyle apparaît sous forme d'un singulier à 9.67ppm.

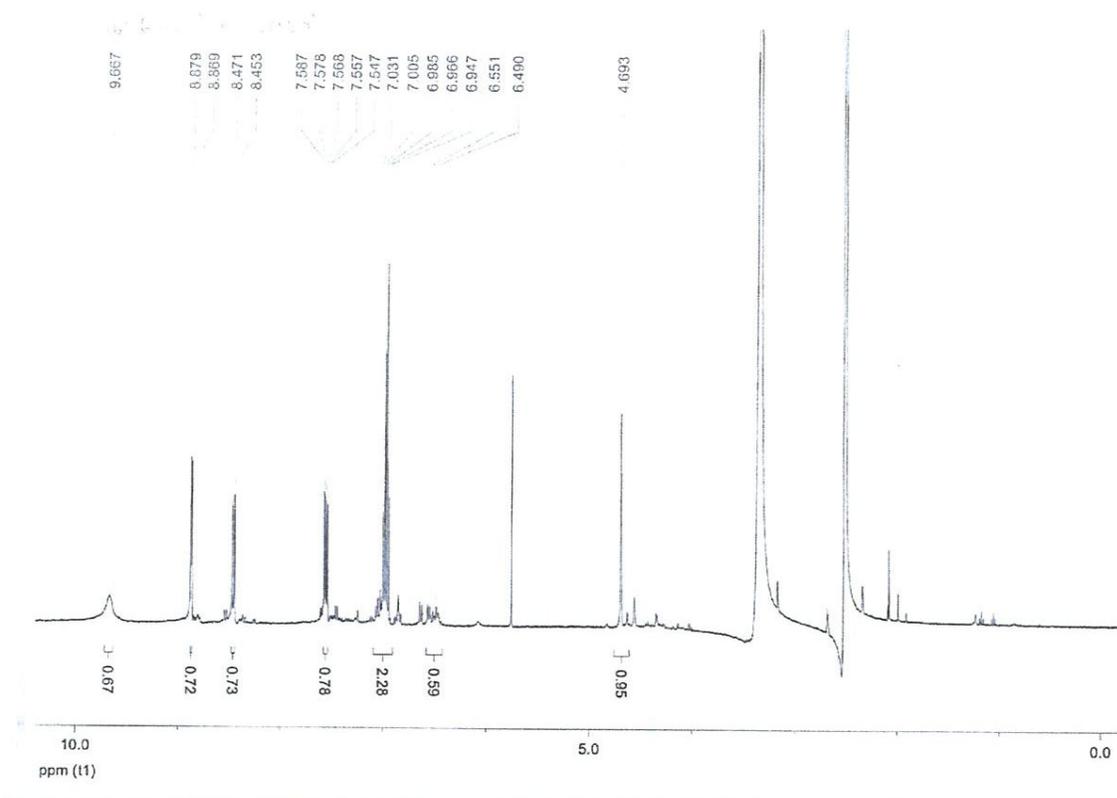


Figure16. Spectre RMN ¹H du composé **3b**.

✓ Spectrométrie de masse:

Les signaux observés lors de l'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **3b** permettent de conclure qu'il existe en solution un composé de masse molaire 250 g/mol et possédant un H à caractère acide.

Par conséquent il pourrait donc s'agir du composé **3b** recherché.

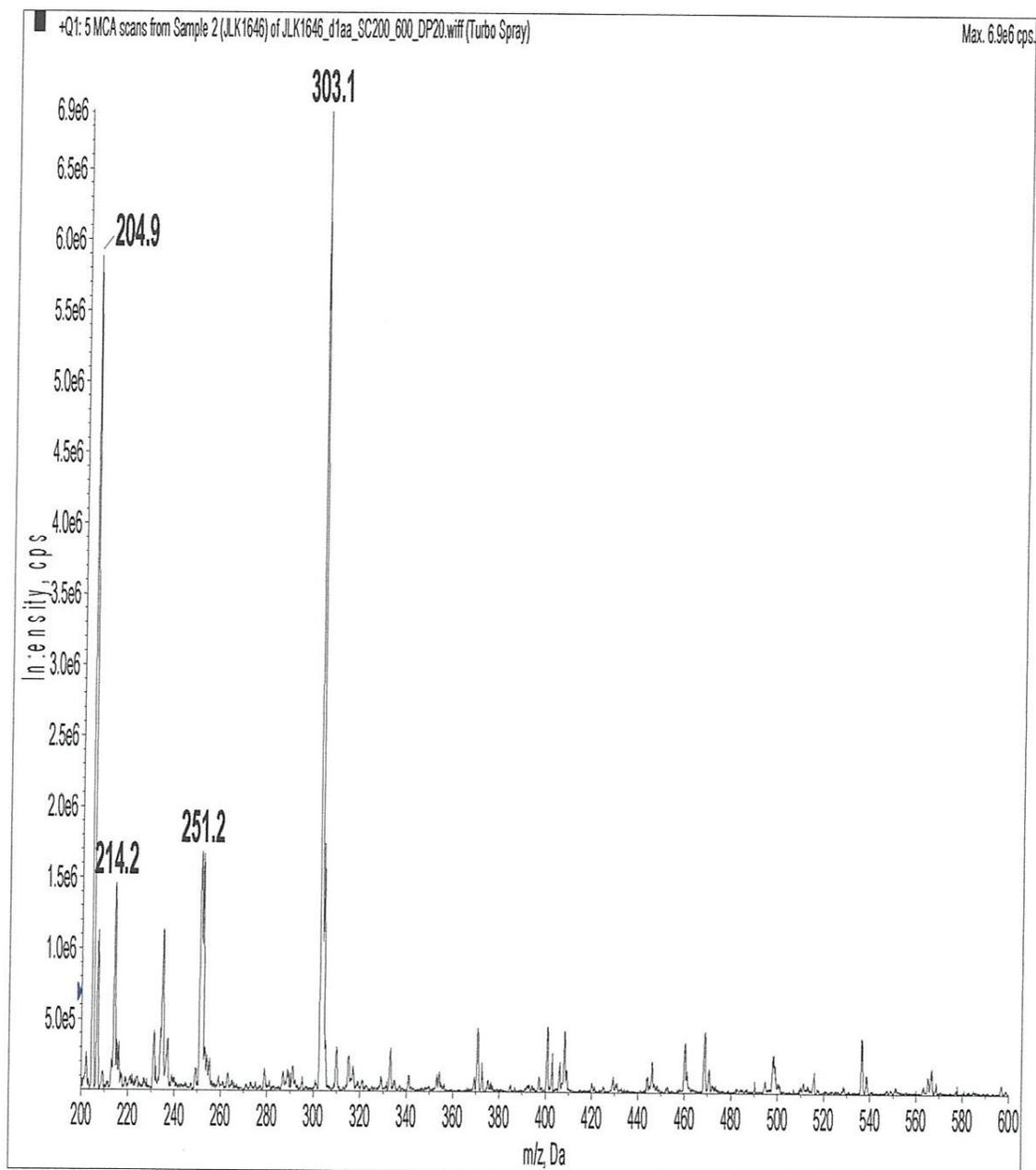


Figure17. Spectre de masse en mode electrospray positif du composé **3b**.

IV.4. Etude de l'activité biologique des dérivés du quinoléin-8-ol :

L'évaluation de l'activité anti-tumorale in vitro en termes d'inhibition de la croissance cellulaire a été réalisée à l'aide du test colorimétrique² au bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium (sels de tetrazolium MTT) qui permet indirectement de mesurer l'effet de composés potentiellement anti-cancéreux sur la

Chapitre IV Synthèse de dérivés du mono 8-hydroxyquinoléine

croissance globale de lignées cellulaires issues de différentes origines. Il est basé sur la capacité d'une cellule vivante à réduire les sels de tetrazolium MTT, produit jaune, en formazan, produit bleu, grâce à une réaction de réduction ayant lieu au sein des mitochondries (Schéma6). La quantité de formazan est alors évaluée par spectrophotométrie UV-Visible.

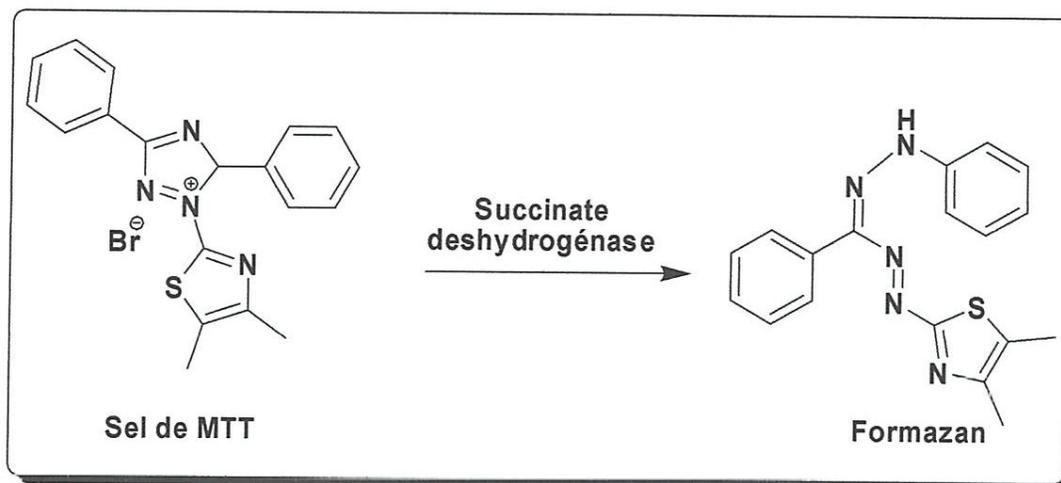


Schéma6. Réaction ayant lieu au sein de la mitochondrie.

On peut ainsi quantifier la croissance cellulaire en fonction de la concentration en produit à tester. Pour chaque composé, à une concentration donnée, la quantité de cellule viable est rapporté à celle de l'expérience contrôle réalisée dans les mêmes conditions mais sans le produit à tester. En rassemblant les valeurs obtenues en fonction de la concentration on peut déterminer l'IC₅₀, concentration en produit qui réduit de 50 % la croissance de la population cellulaire.

Les valeurs sont obtenues au moyen de l'analyse colorimétrique de MTT sur la lignée KB3 adénocarcinome à 10⁻⁵M. Les cellules cancéreuses ont été cultivées pendant trois jours en présence du composé **3b**.

Le tableau **3** ci-dessous rassemble les évaluations des propriétés anticancéreuses sur les cellules KB3 du composé **3b**. Les valeurs des activités anti-tumorales du Clioquinol et du Docétaxel (pour les lignées KB3) à été aussi incluses dans le tableau à titre de comparaison

Tableau 3. Effets cytotoxiques de dérivé du quinoléin-8-ol (**3b**) sur les lignées cellulaires KB3.

Composés	CC ₅₀ (μM)* KB3
3b	0.07/0.08
Clioquinol	1
Docétaxel	0.00025

*La concentration cytotoxique (CC₅₀) d'inhibition de la croissance cellulaire. Les valeurs d'inhibition de l'évolution reportées dans ce tableau sont obtenues sur 4 valeurs distinctes.

La molécule **3b** possède une activité cytotoxique (entre 0.07-0.08μM) *in vitro* significative, soit moins actif que l'anticancéreux Docétaxel dont la valeur est de 0.00025 μM et plus actif que l'anticancéreux Clioquinol dont la valeur est de 1 μM.

IV .5.Conclusion :

Le motif 5-méthyl-quinoléin-8-ol a servis de pharmacophore de base pour l'élaboration de cette nouvelle famille d'agents anticancéreux.

La réalisation de cette nouvelle série de molécules s'est faite en deux étapes : une première étape de chlorométhylation de la quinoléin-8-ol et une deuxième étape où le dérivé chloré est mis en réaction pour une substitution nucléophile avec des dérivés aminés.

Les produits intermédiaires de synthèse et les produits finaux sont caractérisés par leurs R_f, spectres infra- rouges, RMN du proton, SM en mode Electrospray ionisation (ESI), et isolés via une chromatographique sur colonne.

Les tests pharmacologique qui ont été effectués en collaboration avec une équipe spécialisée en cancérologie expérimentale, ont montrés que ces dérivés présentent une activité oncostatique particulièrement encourageante sur deslignées cellulaires KB3.



partie pratique



V.1. Conditions générales :

Les composés synthétisés, décrits dans ce travail ont été identifiés suivant des techniques classiques d'analyse, les principales étant l'IR, la RMN ^1H et la spectrométrie de masse.

Les spectres de l'IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer minuscules d'une cellule chauffante les échantillons sont analysés en pastilles de KBr par le laboratoire de chimie appliquée université de Guelma.

Les spectres de la RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AMX-250 par le laboratoire de chimie biomoléculaire université de la méditerranée Aix-Marseille II. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées (δ) en parties par million (ppm) avec le TMS (tétraméthylsilane) comme valeur de référence.

Les spectres de masse ont été effectués avec un spectromètre de masse 3200 QTRAP (Applied Biosystems SCIEX) par le laboratoire de Mesures Physiques de l'université d'Aix-Marseille Fédération des sciences chimiques de Marseille.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées avec du silicagel 60F254 Merck sur des plaques d'aluminium de 0,2 mm d'épaisseur.

En plus de l'irradiation via les ultraviolets à (254 nm et 365 nm), des révélateurs ont été utilisés pour affiner la détection des produits formés :

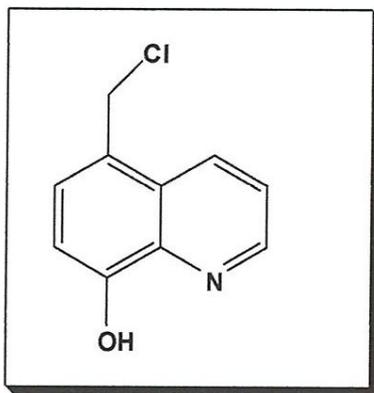
Ninhydrine : 12 ml d'acide acétique concentré + 400 ml de butan-1-ol + 1,2 g de Ninhydrine.

Les modes opératoires des molécules synthétisées au cours de cette mémoire sont décrits ci-dessous avec leurs nomenclatures IUPAC et leurs structures chimiques.

V.2. Chlorométhylation de la quinoléin-8-ol :

Un mélange de 10 g de quinoléin-8-ol (ou 8-hydroxyquinoléine), 10 ml de formaldéhyde à 37 % et 10 ml d'acide chlorhydrique à 32 % a été traité par ajout de chlorure d'hydrogène gazeux pendant 30 min sous agitation et dans un bain eau- glace. La solution a ensuite été laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 h. Le mélange a été ensuite filtré et le composé **1a** a été obtenu sous forme d'un solide jaune, lavé à l'eau puis séché.

Composé 1a : 5-(chlorométhyl) quinoléine-8-ol



Poids moléculaire: 229, 01 g/mol

Formule chimique: C₁₀H₉Cl₂N

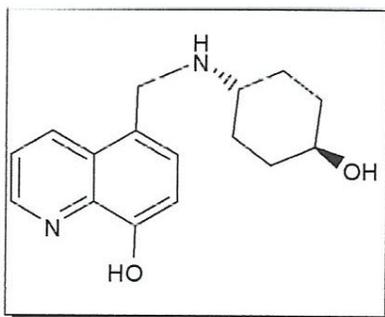
IR (cm⁻¹): 3031, 2726, 1578, 1522, 1430, 1338, 1000.

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ= 9.33 (d, 1H, Ar-H), 9.13(d, 1H, Ar-II), 8.11 (m, 1H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, Ar-H), 4.93(s, 2H, CH₂).

V. 3. Préparation de dérivés du mono-quinoléin-8-ol :

1eq. de dérivés aminés, 2eq. du composé **1a** et 3 eq. De K₂CO₃ ont été solubilisés dans 20 ml de CH₃CN. Les réactifs ont été chauffés à 70 °C. Après 24 h, le mélange a été refroidi puis filtré, le lavage a été réalisé avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Le filtrat a été récupéré et évaporé. Le produit a ensuite été purifié par une chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 90 : 10).

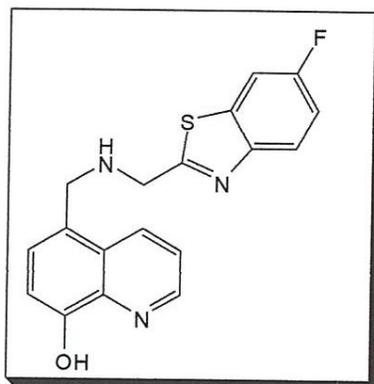
Composé 1b: 5-(((1r, 4r)-4-hydroxycyclohexyl)méthylamino)méthyl)quinolin-8-ol.



Formule chimique: C₁₇H₂₂N₂O₂

Poids moléculaire: 286,37g/mol

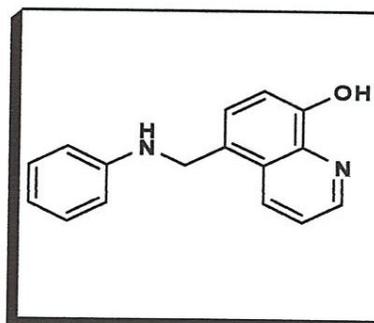
Composé 2b: 5-(((6-fluorobenzo[d]thiazol-2-yl) methylamino)methyl)quinolin-8-ol.



Formule chimique: $C_{18}H_{14}FN_3OS$

Poids moléculaire: 339,08g/mol

Composé 3b: 5-((phenylamino)methyl)quinolin-8-ol



Formule chimique: $C_{16}H_{14}N_2O$

Poids moléculaire: 250.3 g/mol

RMN 1H (DMSO- d_6 , ppm): δ = 4.69(s, 2H, CH_2), 6.52 (d, 2H, Ar-H), 6.98 (m, 5H, Ar-H), 7.56(m, 1H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, Ar-H), 8.88 (d, 1H, Ar-H), 9.67 (S, 1H, OH).

SM (ESI/ESI $^+$) : m/z = 251.2 [M + H] $^+$

V. 4. Spectroscopie I.R des dérivés du mono-quinoléin-8-ol :

On mélange une faible quantité de dérivés du mono-quinoléin-8-ol à analyser avec le KB_r (support non absorbable dans l'IR). Après broyage, le mélange solide est rendu homogène à l'aide d'un mortier.

La poudre obtenue est ensuite placée dans une matrice d'acier inoxydable soumise à une très forte pression à l'aide d'une pression hydraulique spéciale, pour former une pastille de KBr .

Les spectres infra rouges ont été enregistrés sur un spectromètre muni d'un enregistreur.

V.5.Spectrométrie de masse après ionisation electrospray (ESI-MS):

L'échantillon (le dérivés du mono- quinoléin-8-ol) est dissout dans 300 μL de méthanol puis dilué au 1/100 dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium. La solution est introduite dans la source d'ionisation par infusion (pompe pousse-seringue Harvard Apparatus) à un débit de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$.

V. 6. Points de fusion des dérivés du mono- quinoléin-8-ol:

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc de kofler par une méthode simple :

- ✓ On place quelques cristaux de la substance **2b** sur le banc.
- ✓ On fait déplacer un cristal le long de l'appareil à l'aide du curseur.
- ✓ On détermine ensuite l'intervalle de températures renfermant le point de fusion
- ✓ On refait une deuxième l'essai pour plus de précision.
- ✓ Finalement on note la température de fusion du composé **2b**.

Références bibliographiques

1. Günther, B.; Armin, M.; Joachim, N. K., *Journal of Separation Science* 1993, 16, 254–257.
2. Winstein, J.; Kohn, K.; Grever, M.; Viswanadhan, V.; Rubinstein, L.; Monks, A.; Scudiero, D.; Welch, L.; Koutsoukos, A.; Chiausa, A., A. *Science* 1992, 258, 447-451.



Conclusion générale



Conclusion Générale

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de recherche de chimie appliquée (LCA) de l'université de Guelma, avait pour but de proposer de nouvelles perspectives dans le domaine de la chimiothérapie cancéreuse.

Nous avons cherché à développer un nouveau type de molécule anticancéreuse à partir de l'étude des relations entre la structure chimique et l'activité biologique ainsi que la compréhension des mécanismes d'action chimique et biologique des composés. La complexité et la diversité structurale ont une grande importance car faire varier le nombre et la position des fonctions organiques a une influence directe sur les capacités de ces molécules organiques à se lier à des récepteurs ou des enzymes.

Dans cette optique, à partir de modifications structurales variées, nous avons cherché à développer un nouveau type de molécule anticancéreuse autour d'une structure privilégiée.

Ce concept a émergé comme une approche complémentaire pour la recherche de nouvelles molécules bioactives¹. Ce sont des structures sélectionnées pour la présence de fonctionnalités chimiques particulières, qui leur confèrent leur réactivité chimique et par conséquent induisent de possibles activités biologiques.

notre travail qui consiste à concevoir et développer des composées focalisées sur les cancers, nous avons sélectionné la structure privilégiée mono(N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol)amine N-substituée.

Ce motif a été choisi en tant que motif privilégié à la suite d'études préliminaires dans le cadre de la synthèse de dérivés inspirés du Clioquinol (ou 5-Chloro-7-iodoquinoléin-8-ol). Cette molécule a été utilisée en premier lieu en tant qu'antiparasitaire avant que des publications fassent état de son activité dans le cadre de maladies neurodégénératives tel Alzheimer^{2,3}.

L'ensemble des composés synthétisés ont été identifiés, caractérisés sur le plan structural par RMN¹H et par SM, et isolés via une chromatographie sur colonne. Au niveau chimique, nous avons atteint notre objectif. Nous avons réussi à mettre au point des molécules simples.

Ces composés contiennent tous un pharmacophore 8-hydroxyquinoline couplé à une partie amine.

Les premiers résultats obtenus avec cette famille de composés, en collaboration avec l'ICSN (Institut de chimie des substances naturelles, Gif / Yvette sous la responsabilité du Dr T.Cresteil) montrent que certains des composés synthétisés ont une activité antitumorale sur des cellules KB3.

Références Bibliographiques

[1]. DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A., Comb. Chem. High Throughput Screen, 7(5), 473-493,2004.

[2]. Ji, H. F.; Zhang, H. Y., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(1), 21-24,2005.

[3]. Moret, V.; Laras, Y.; Pietrancosta, N.; Garino,C.; Quelever, G.; Rolland, A.; Mallet, B.; Norreel, J. C.; Kraus, J. L., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(12), 3298-3301,2006.