

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED SEDDIK BEN YAHIA - JIJEL

*FACULTE DES SCIENCES
EXACTES ET INFORMATIQUE
DEPARTEMENT DE CHIMIE*



*DOMAINE : Science de la matière
FILIERE : Chimie
OPTION : Chimie Organique*

Mémoire :

En vue de l'obtention du diplôme de Master en chimie

Thème :

*Etude bibliographique autour des méthodes de
synthèse des dérivés de la quinoléine et leurs
intérêts biologiques ; antioxydants et méthodes
d'évaluation de l'activité antioxydante*

Réalisé et soutenu par :

Bouhanika zineb & Boulassel khaoula

Soutenu le : **27/ 10 /2020**

Devant les membres du jury :

M ^{me} Nafila. Bouider	MCB	Université de Jijel	Présidente
M ^r Bachir. Douara	MCB	Université de Jijel	Encadreur
M ^{me} Nabila. Bouchair	MCB	Université de Jijel	Co-encadreur
M ^{me} Radia. Ayad	MCA	Université de Jijel	Examinatrice

Année universitaire : 2019 /2020



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant et miséricordieux, pour nous avoir protégé, guidé et orienté durant toute notre vie et tout en long de notre parcours universitaire, et qui nous a donné le courage, la patience et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

Nous adressons nos remerciements également au département de chimie à l'université de Jijel.

En second lieu, nous tenons à remercier vivement notre encadreur **Mr. Bachir Douara** et Co-encadreur **M^{me}. Nabila Bouchair** qui ont dirigé notre précieux travail avec volonté, sérénité et patience pour développer nos connaissances et pour leurs précieux conseils et leurs aides durant toute la période du travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements aux membres du jury **M^{me}. Nafila Bouider** et **M^{me}. Radia Ayad**, pour l'honneur qu'elles ont fait en acceptant de juger ce travail.

Nous n'oublions pas le support de l'ensemble **des ingénieurs** des laboratoires de chimie à l'université de Jijel.

Nous voulons remercier toutes les personnes qui nous ont aidé à réaliser ce travail dans de bonnes conditions, par leurs conseils, soutiens et encouragements.

Un remerciement exceptionnel à tous nos amis et à tous les étudiants de master II de notre promotion (promotion 2020).

Merci à tous

{ **Khaoula & Zineb** }



Dédicace

Cet humble travail est dédié avec un grand amour, sincérité et de fierté.

Aux être les plus chère : mes parents que dieu vous garde et à ma grand-mère que je souhaite pour-ils une longue vie pleine de bonheur, de joie et de santé.

A mon père **Mourad**, qui peut être fier de trouver ici le résultat de langues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeur nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ma mère **Salih**, ma raison de vivre, quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai pas point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté à toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mes chères sœurs **Warda, Hind** et **Lina**, et à mon cher frère **Messaoud**, qui je le sais, ma réussite est très importante à leurs yeux. Que Dieu vous garde pour moi.

A ma tout famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A mon binôme "**Zineb**" merci pour les bons moments qu'on a partagés, afin de donner naissance à ce projet.

A mes amies plus proches : **Marwa, Souhila, Rima, Rofia, Assia, Chaima, Amal, Madiha, Amani**, et **amina** pour leurs encouragements permanents, leur soutien moral et merci pour les très bons moments qu'on avait partagés ensemble, je vous aime toutes.

A mes collègues, et camarades chimistes et tout la promotion 2020 chimie organique.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Mon père et Ma mère que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

Khaoula



Dédicace

Cet humble travail est dédié avec un grand amour, sincérité et de fierté.

Aux être les plus chère: mes parents que dieu vous garde et à ma grand-mère que je souhaite pour-ils une longue vie pleine de bonheur, de joie et de santé.

A mon père **Abdel Madjid**, qui peut être fier de trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ma mère **Hafida**, ma raison de vivre, quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai pas point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté à toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mes chères sœurs **Souad**, **Messaouda** et **Wahiba** et à mon chers frères **Samir** et **Messaoud**, qui je le sais, ma réussite est très importante à leurs yeux. Que Dieu vous garde pour moi.

A mes bien-aimés **Ayoub** et **Rassim**, les enfants de mes sœurs, je leur souhaite un parcours éducatif réussi et atteignent ce que je suis aujourd'hui.

A ma tout famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A mon binôme "**Khaoula** " merci pour les bons moments qu'on a partagés, afin de donner naissance à ce projet.

A mes amies plus proches : **Hania**, **Khalida**, **Amira**, **Khadidja**, **Amina**, **Selma**, **Rania**, **Ilhame** et **Roumaissa** pour leurs encouragements permanents, leur soutien moral et merci pour les très bons moments qu'on avait partagés ensemble, je vous aime toutes.

A mes collègues, et camarades chimistes et tout la promotion 2020 chimie organique.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Mon père et Ma mère que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

Zineb

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- % Percentage.
- Δ Chauffage.
- $^{\circ}\text{C}$ Degré Celsius.
- $^1\text{O}_2$ Oxygène singulet.
- $\bullet\text{OH}$ Radical hydroxyle.
- $(\text{HCHO})_n$ Paraformaldéhyde.
- μM Micromol.
- $[\text{O}]$ Oxydation.
- **ABTS**⁺ Acide 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique).
- **ADN** Acide désoxyribonucléique.
- **AlCl₃** Chlorure d'aluminium.
- **Ary** Aryl.
- **As₂O₅** Oxyde d'arsenic.
- **BF₃** Trifluorure de bore.
- **C₆H₅NO** Nitrobenzène.
- **CF₃COOH** Acide trifluoroacétique.
- **CH₃CN** Acétonitrile.
- **CSA** Acide camphosulfonique.
- **CUPRAC** Capacité antioxydante par réduction du cuivre.
- **DPPH \bullet** Radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.
- **DPPH-H** 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine.
- **Eq** Equivalent.
- **ERO** Espèces réactives dérivées de l'oxygène.
- **Et₂O** Ether diéthylique.
- **EtOH** Ethanol.
- **Fe²⁺** Ion ferreux.
- **Fe₂O₃** Oxyde de fer (III).
- **Fe³⁺** Ion ferrique.

Liste des abréviations

- **Fe₃O₄** Oxyde de fer (II, III).
- **Fe₃O₄-TDSN-Bi (III)** Bi (III) immobilisé sur nanoparticules magnétiques stabilisées par dendrimère triazine-Fe₃O₄.
- **FeO** Oxyde de fer (II).
- **FeSO₄** Sulfate de fer (II).
- **FRAP** Ferric Reducing Antioxydant Power.
- **h** Heure.
- **H₂O₂** Peroxyde d'hydrogène.
- **H₂SO₄** Acide sulfurique.
- **H₃BO₃** Acide borique.
- **H₃PO₄** Acide phosphorique.
- **HCl** Acide chlorhydrique.
- **HMG Co A réductase** Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
- **I₂** Diode.
- **K₂CO₃** Carbonate de potassium.
- **KOH** Hydroxyde de potassium.
- **MCR** Multi-Component Reactions ou Réaction Multi-composant.
- **min** Minute.
- **MW** Micro-Ondes.
- **NaOH** Hydroxyde de sodium.
- **NH₄OAc** Acétate d'ammonium.
- **NO[•]** Monoxyde d'azote.
- **O₂^{•-}** Anion superoxyde.
- **OH** Groupe hydroxyle.
- **ONOOH** Nitroperoxyde.
- **Ph** Phényl.
- **Ph₂O** Diphényléther.
- **P-TSA** Acide para toluène sulfonique.

Liste des abréviations

- **ROO•** Radical peroxyde.
- **SnCl₂** Chlorure d'étain.
- **SnCl₄** Tétrachlorure d'étain.
- **SOCl₂** Chlorure de thionyle.
- **T** Température.
- **Ta** Température Ambiante.
- **TEA** Triéthylamine
- **TFE** Tétrafluoroéthylène.
- **THF** Tétrahydrofurane.
- **TsOH** Acide paratoluènesulfonique.
- **UV** Ultra-Violet.
- **V₂O₅** Oxyde de vanadium.
- **W** Watt.
- **ZnCl₂** Chlorure de zinc.

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la quinoléine.

Figure 2 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antibactériennes.

Figure 3 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-malariques.

Figure 4 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anticancéreuses.

Figure 5 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-inflammatoires.

Figure 6 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antivirales.

Figure 7 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antioxydantes.

Figure 8 : Structure des dérivés quinoléiques ayant un effet thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires.

Figure 9 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antiparasitaires.

Figure 10 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-tuberculoses.

Figure 11 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antifongiques.

Figure 12 : Passage du radical libre à l'état stable.

Figure 13 : Transfert d'électron entre l'antioxydant et le radical libre.

Figure 14 : Structure de radical DPPH[•].

Figure 15 : Réaction de radical DPPH[•] avec un antioxydant AH.

Figure 16 : Réduction du Fe³⁺ - TPTZ en Fe²⁺ - TPTZ.

Figure 17 : Réaction de CUPRAC par une molécule antioxydante.

Figure 18 : Structure du radical stable ABTS^{•+}.

Figure 19 : Réaction chimique de l'ABTS.

Liste des schémas

Liste des Schémas

Schéma 1 : Synthèses classiques à partir des amines aromatiques primaires.

Schéma 2 : Synthèse de Skraup.

Schéma 3 : Mécanisme général de la synthèse de Skraup.

Schéma 4 : Influence de substituants en position méta sur l'orientation de la cyclisation dans le cas de la réaction de Skraup.

Schéma 5 : Influence de groupements attracteurs puissants sur l'orientation de la cyclisation dans le cas de la réaction de Skraup.

Schéma 6 : Synthèse de Doebner et Von Miller.

Schéma 7 : Mécanisme général de la synthèse de Doebner et Von Miller.

Schéma 8 : Synthèse de Knorr.

Schéma 9 : Mécanisme général de la synthèse de Knor.

Schéma 10 : Synthèse de Conrad -Limpach.

Schéma 11 : Mécanisme général de la synthèse de Conrad -Limpach.

Schéma 12 : Synthèse de Combes.

Schéma 13 : Mécanisme général de la synthèse de combes.

Schéma 14 : Mécanisme de formation des dérivés de la quinoléine à partir des aldéhydes β - cétoniques.

Schéma 15 : Synthèse de Gould – Jacobs.

Schéma 16 : Mécanisme général de la synthèse de Gould – Jacobs.

Schéma 17 : Synthèses classiques de quinoléines avec les anilines ortho- substituées.

Schéma 18 : Synthèse de Friedlander.

Schéma 19 : Mécanisme général de la synthèse de Friedlander en milieu acide.

Schéma 20 : Mécanisme général de la synthèse de Friedlander en milieu basique.

Schéma 21 : Synthèse de pfitzinger.

Schéma 22 : Mécanisme général de la Synthèse de pfitzinger.

Schéma 23 : Synthèse de Niemantowski.

Schéma 24 : Mécanisme général de la Synthèse de Niemantowski.

Liste des Schémas

- Schéma 25** : Synthèse de dérivés de 4-hydroxyquinoléine selon la variante de Son et al.
- Schéma 26** : Synthèse de dérivés de 4-hydroxyquinoléine selon la variante de Reynold et Donald.
- Schéma 27** : Synthèse de Borsche.
- Schéma 28** : Voie 1 du mécanisme de la Synthèse de Borsche.
- Schéma 29** : Voie 2 du mécanisme de la Synthèse de Borsche.
- Schéma 30** : Synthèse de Riehn.
- Schéma 31** : Synthèse de Riehn à partir d'imines.
- Schéma 32** : Mécanisme général de synthèse de Riehm.
- Schéma 33** : Synthèse de Povarov.
- Schéma 34** : Mécanisme général de la synthèse de Povarov.
- Schéma 35** : Réaction de Povarov catalysée par CSA.
- Schéma 36** : Mécanisme de la réaction de Povarov catalysée par CSA.
- Schéma 37** : Réaction de Dhaval.
- Schéma 38** : Mécanisme de la réaction de Dhaval.
- Schéma 39** : Synthèse de quinoléine et de bis-quinoléine catalysés par Fe₃O₄-TDSN-Bi (III).
- Schéma 40** : Réaction de Moloji.
- Schéma 41** : Mécanisme de la réaction de Moloji.
- Schéma 42** : Condensation de Kneovengel.
- Schéma 43** : Synthèse de quinoléines-2-thiones substituées.
- Schéma 44** : Mécanisme de la synthèse de quinoléines-2-thiones substituées.
- Schéma 45** : Synthèse de Banerjee.
- Schéma 46** : Synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons.
- Schéma 47** : Mécanisme de la synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons.
- Schéma 48** : Synthèse de Devi.
- Schéma 49** : Synthèse de Zhou modifiée.

Liste des Schémas

Schéma 50 : Mécanisme de la synthèse de Zhou modifiée.

Schéma 51 : Différentes sources des antioxydants.

Table des matières

Table des matières

Table des matières

➤ Introduction générale	1
➤ CHAPITRE I : Synthèses des dérivés de la quinoléine	
I.1. Introduction	2
I.2. Généralités	2
I.3. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine	3
I.3.1. Méthodes de synthèse classiques	
1. A partir d'arylamine et de composés carbonylés α, β-insaturés	
1. a. Méthode de Skraup	4
1. b. Méthode de Doebner et Von-Miller	7
2. A partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés	
2. a. Méthode de Knorr	8
2. b. Méthode de Conrad-Limpach	9
2. c. Méthode de Combes	10
2. d. Méthode de Gould-Jacobs	11
3. A partir d'o-acylanilines et de composés carbonylés ayant un groupe méthylène en α	
3. a. Méthode de Friedländer	13
3. b. Méthode de Pfitzinger	15
3. c. Méthode de Niementowski	16
3. d. Méthode de Borsche	18
4. Autres synthèses	
4. a. Méthode de Riehm	20
4. b. Méthode de Povarov	21
I.3.2. Méthodes récentes	
1. Réactions assistées sous irradiation micro-onde	
1.a. Réaction multi composant de Povarov catalysée par CSA	23
1.b. Réaction de Dhaval	24

Table des matières

1.c. Synthèse de quinoléine et de bis-quinoléine catalysés par Fe ₃ O ₄ -TDSN-Bi (III).....	25
1.d. Réaction de Moloi	26
1.e. Condensation de Kneovengel catalysée par L-proline.....	27
1.f. Synthèse de nouvelles quinoléines-2-thiones substituées	28
2. Réactions effectuées sous irradiation ultrasons	
2. a. Synthèse de Banerjee	29
2. b. Synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons	30
2. c. Synthèse de Devi	31
3. Synthèse photo-catalytique	
3. a. Synthèse de Zhou modifiée	31
I.4. Conclusion	32
➤ CHAPITRE II : Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	
II.1. Introduction.....	33
II.2. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	
II.2.1. Dérivés quinoléiques antibactériens	33
II.2.2. Dérivés quinoléiques anti-malariques	34
II.2.3. Dérivés quinoléiques anti-cancéreux	36
II.2.4. Dérivés quinoléiques anti-inflammatoires	37
II.2.5. Dérivés quinoléiques antiviraux (virus SIDA ou VIH)	38
II.2.6. Dérivés quinoléiques ayant une activité antioxydante.....	39
II.2.7. Autres activités	40
II.3. Conclusion	43
➤ CHAPITRE III : Radicaux libres et activité antioxydant	
III.1. Introduction	44
III.2. Radicaux libres	44

Table des matières

III.2.1. Définition	44
III.2.2. La nature des radicaux libres	45
a. Espèces réactives dérivées de l'oxygène ERO	
b. Espèces libres non oxygénées	
III.2.3. Impact des radicaux libres oxygénés sur la santé	47
III.3. Stress oxydant	47
III.3.1. Définition	47
III.3.2. Conséquences du stress oxydant	48
a. Oxydation de l'ADN	
b. Oxydation des lipides	
c. Oxydation des protéines	
III.3.3. Maladies liées au stress oxydant	49
III.4. Composés antioxydants	49
III.4.1. Définition	49
III.4.2. Rôle des composés antioxydants	50
III.5. Tests d'évaluation de l'activité antioxydante	51
III.5.1. Piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH')	52
III.5.2. Piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ scavenging activity)	53
III.5.3. Réduction de fer par test de FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma)	54
III.5.4. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)	55
III.5.5. Test de la capacité antioxydante par le test ABTS⁺⁺	55
III.6. Conclusion	57
➤ Conclusion générale	58
➤ Références bibliographiques	

Introduction générale

Les composés organiques hétérocycliques sont très présents dans les produits naturels en particulier dans les alcaloïdes. Ils occupent une place importante en chimie organique [1]. Ils sont utilisés dans différents domaines particulièrement dans l'industrie pharmaceutique où ils ont trouvé des applications dans le traitement de nombreuses maladies. En effet, on les trouve comme antibactériens, anti-cancéreux, antipaludéens et antioxydants [2].

L'intérêt porté aux antioxydants naturels ou synthétiques, en relation avec leurs propriétés thérapeutiques, a augmenté considérablement car ils forment, pour notre corps, un système de défense contre les substances réactives oxygénées, ils inhibent la formation des radicaux libres et s'opposent à l'oxydation de macromolécules [3, 4, 5]. Chaque molécule d'antioxydant ne peut réagir qu'avec un seul radical libre et par conséquent, il faut constamment refaire le plein de ressources en antioxydants et évaluer leur potentiel antioxydant utilisant des méthodes regroupées selon leurs principes (DPPH[•], FRAP, CUPRAC...) [6, 7].

La demande de l'industrie chimique et pharmaceutique en nouvelles molécules hétérocycliques, aux propriétés thérapeutiques antioxydantes intéressantes et aux modes de préparation de plus en plus respectueux de l'environnement parmi lesquelles la quinoléine et ses dérivés, ne cesse de croître [8, 9, 10]. Compte tenu de l'importance de ce sujet, nous nous sommes intéressés à cette famille de molécules et en avons fait le sujet de ce projet de fin d'études.

Notre sujet intitulé ‘ **Etude bibliographique autour des méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine et leurs intérêts biologiques ; antioxydants et méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante** ’’ consiste en une étude bibliographique des méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine et sur l'évaluation de l'activité antioxydante de ces derniers. Ce travail a été réparti en trois chapitres : Le premier chapitre traite les différentes méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine par voies classiques, caractérisées par des conditions drastiques, et modernes respectueuses de l'environnement.

Le deuxième chapitre était intitulé l'intérêt biologique de ce type de composés synthétiques ou d'origine naturelle où nous avons mis l'accent sur l'activité antioxydante.

Le troisième chapitre était réservé pour l'étude de l'activité antioxydante en tenant compte les différents tests pour l'évaluer.

Concernant le côté pratique, nous avons commencé à travailler en laboratoire et avons mené la réaction de *Pfitzinger* dans le but de synthétiser des dérivés de la quinoléine et évaluer leur activité antioxydante, mais dans un souci de prévention contre le Corona Virus, il nous fallait l'arrêter.

CHAPITRE I

Synthèses des dérivés de la quinoléine

I.1. Introduction

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de nombreux produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de ses propriétés biologiques [11]; par conséquent, elle est considérée comme l'une des axes de recherches les plus importantes qui ont été menées puis développées au laboratoire de chimie organique et thérapeutique durant les dernières années pour collecter et développer de nouveaux composés hétérocycliques qui contiennent un ou plusieurs hétéroatomes et évaluer ainsi leurs propriétés biologiques [12].

Diverses structures de ces unités hétérocycliques, y compris les quinoléines, constituent une classe de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée, ont été donc utilisées comme structures chimiques de base pour la création de nouveaux agents chimiothérapeutiques utilisés contre les bactéries et les champignons dans le traitement des infections urinaires, des tumeurs, de l'asthme et de beaucoup d'autres maladies [11, 13].

Des méthodes visant à améliorer l'efficacité et la polyvalence de la synthèse de la quinoléine sont étudiées depuis plus d'un siècle. Plusieurs développements récents dans ce domaine impliquent des modifications aux méthodes établies telles que les voies de synthèse Skraup, Döbner- Von Miller et Friedländer, y compris l'utilisation de divers catalyseurs et de nouveaux réactifs. En outre, des exemples de processus innovants vers ces molécules comprennent les MCR, les réactions en cascade, les réactions effectuées sous irradiations MW, UV et ultrasons, réalisables dans des conditions plus douces avec de rendements souhaités et répondant au besoin de synthétiser de structures de plus en plus complexes et diversifiées [14].

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un aperçu de la bibliographie qui portera essentiellement sur les différentes méthodes de synthèse anciennes et récentes utilisées pour la préparation de quelques dérivés quinoléiniques ainsi que sur l'intérêt biologique de ce type de composés synthétiques ou extraits de plantes et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie. Cette partie sera illustrée par quelques exemples.

I.2. Généralités

La quinoléine également nommée leucoline, 1-azanaphthalène ou 1-benzopyridine, appartient à la famille des alcaloïdes. C'est un composé N-hétérocyclique de formule C_9H_7N à une structure de benzène fusionnée avec la pyridine, (**figure I-1**) [15, 16]. Cette substance basique est présente naturellement dans le charbon et ses dérivés comme le goudron de houille,

où elle a été découverte la première fois en 1834 par *F. Runge*. Elle est aussi présente naturellement dans les rutacées poussant en Amérique du Sud [14, 17].

La quinoléine est utilisée comme catalyseur, solvant, inhibiteur de la corrosion et conservateur [18], ainsi que dans l'industrie chimique, agrochimique et principalement la fabrication de produits pharmaceutiques. On la trouve dans la structure de certains médicaments [19].

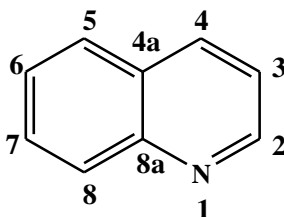


Figure 1 : Structure chimique de la quinoléine.

I.3. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine

Les quinoléines sont des hétérocycles qui se retrouvent très souvent dans la nature en tant que sous-unité structurale de nombreux alcaloïdes. C'est aussi un pharmacophore très important notamment dans le cas de médicaments antipaludéens [19].

En raison de cette importance, les méthodes de synthèse du noyau quinoléique ont fait l'objet de nombreuses recherches avec différentes approches ; certaines d'entre elles sont classiques impliquant l'utilisation de conditions opératoires drastiques et parfois violentes malgré qu'elles soient très efficaces, ce qui pousse les chimistes à s'orienter vers d'autres progrès récents réalisables dans des conditions plus douces avec des rendements souhaités [20].

I.3.1. Méthodes de synthèse classiques

Ce sont les méthodes les plus courantes pour la synthèse des dérivés de la quinoléine, utilisent souvent des réactions de condensation entre les amines aromatiques et les dérivés carbonyles, soit des composés 1,3-dicarbonylés ou bien des composés carbonyles α , β -insaturés, suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à l'hétérocycle attendu, on peut citer celles illustrées dans le schéma ci-dessous.

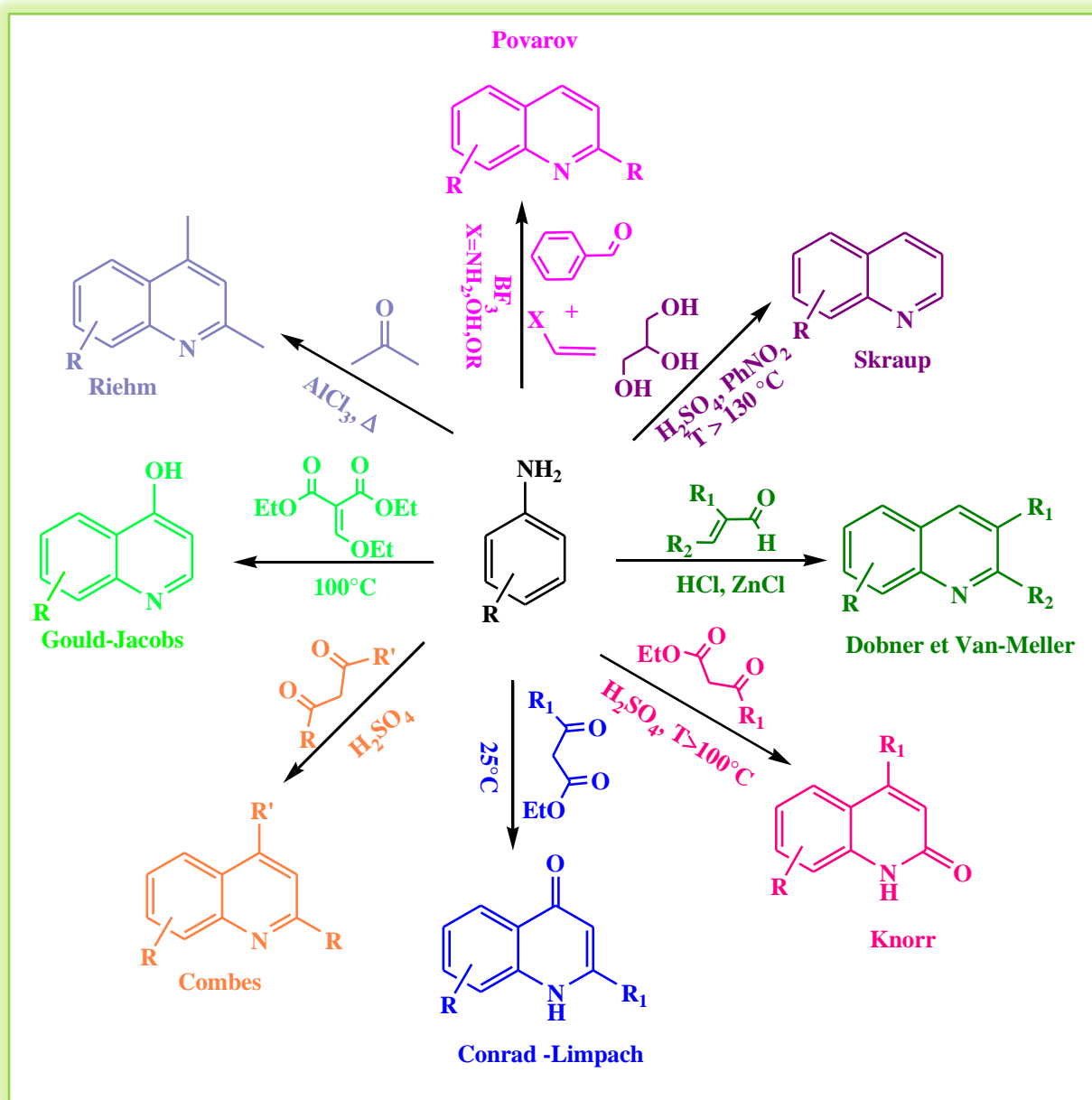


Schéma 1 : Synthèses classiques à partir des amines aromatiques primaires.

1. Synthèses à partir d'arylamines et de composés carbonylés α , β -insaturés :

1. a. Synthèse de Skraup :

Une méthode de synthèse couramment utilisée dans l'industrie pour la préparation de quinoléines non substituées sur le cycle piridinique. Elle a été décrite par le chimiste **Z. H. Skraup** en 1880 et consiste à faire réagir l'aniline avec l'acroléine générée in situ à partir de glycérol, en milieu acide fort (H_2SO_4 concentré) et d'un agent oxydant doux (nitrobenzène $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$). Le mélange réactionnel est chauffé à une température de 120-150°C pendant 6 heures [21, 22].

Dans ces conditions opératoires, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant, il peut être remplacé par l'oxyde d'arsenic (As_2O_5) ou le tétrachlorure d'étain (SnCl_4). Aussi l'acide phosphorique (H_3PO_4) et l'acide borique (H_3BO_3) peuvent être employés à la place de l'acide sulfurique [23, 24].

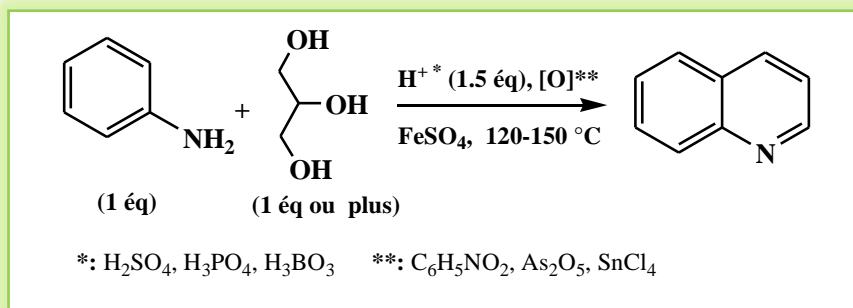


Schéma 2 : Synthèse de Skraup.

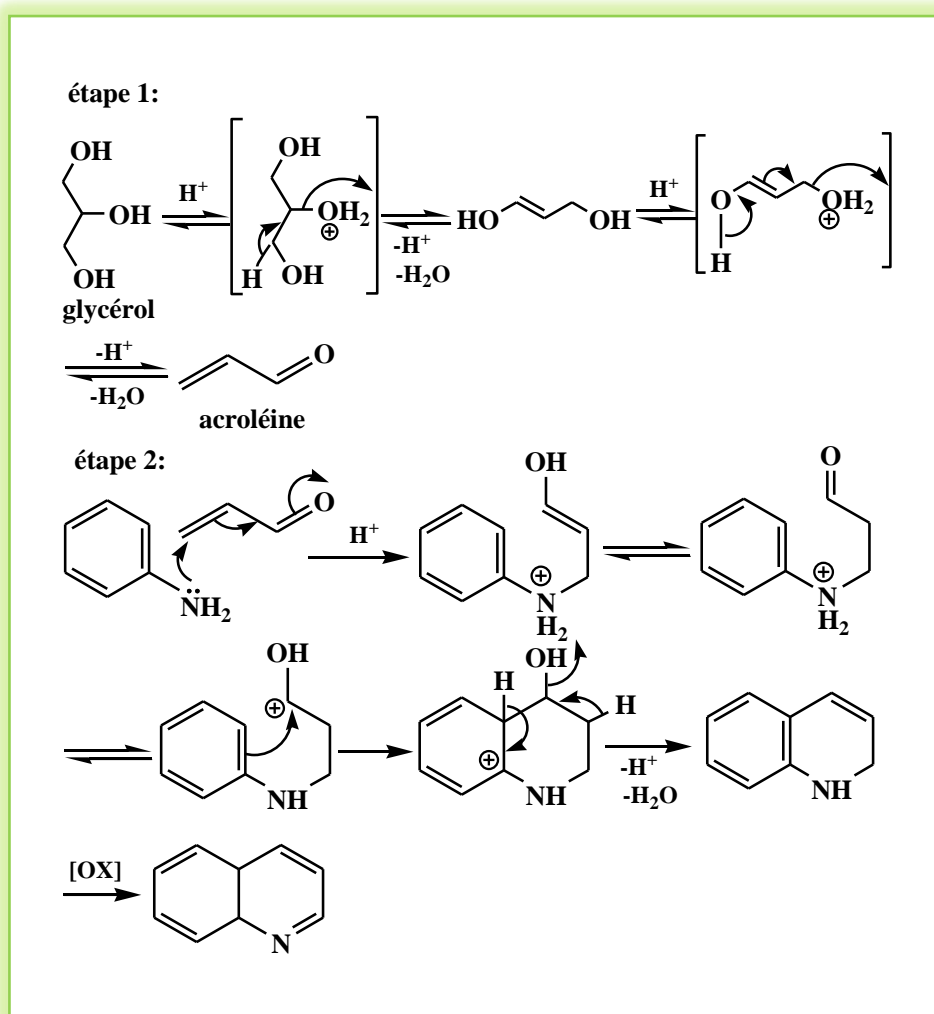


Schéma 3 : Mécanisme général de la synthèse de Skraup.

Cette réaction s'effectue en deux étapes :

La première est la double déshydratation catalysée par l'acide sulfurique du glycérol in situ en acroléine. Cette dernière réagit avec l'aniline par une addition 1,4 de Michael suivie d'une cyclisation électrophile intramoléculaire puis une déshydratation et une oxydation pour former le motif quinoléine. Le rendement de cette méthode peut aller jusqu'à 91% [25, 26].

Les anilines méta-substituées sont converties en un mélange de quinoléines avec des substituants aux deux positions 5 et 7 [27, 28].

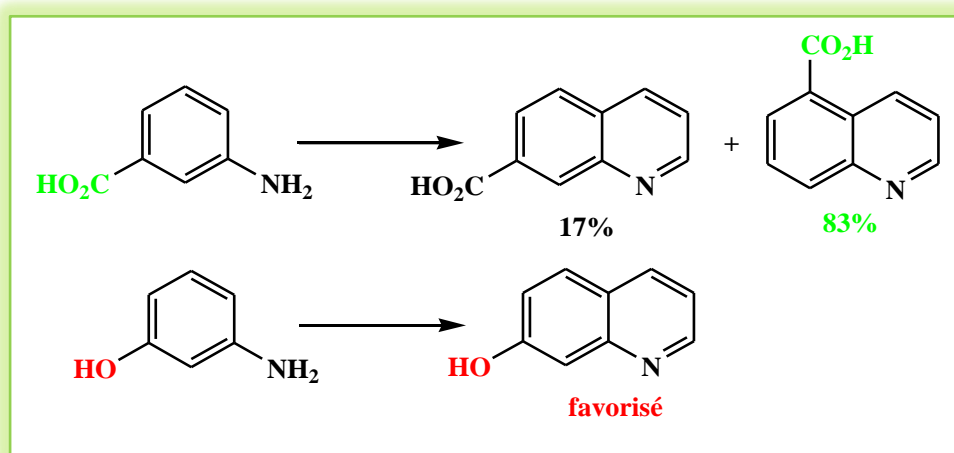


Schéma 4 : Influence de substituants en position méta sur l'orientation de la cyclisation dans le cas de la réaction de Skraup.

De puissants groupes attracteurs d'électrons (NO₂, CN, SO₂R, COOH) favorisent la cyclisation en position 2 avec formation de quinoléines 5-substituées comme produits principaux avec un rendement de 78% [27].

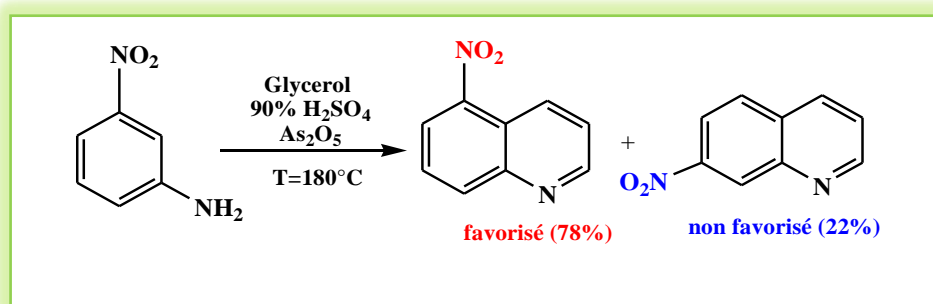


Schéma 5 : Influence de groupements attracteurs puissants sur l'orientation de la cyclisation dans le cas de la réaction de Skraup.

1. b. Synthèse de Döebner et Von Miller :

En 1881, les scientifiques Allemands *O. Döebner* et *W. V. Miller* ont réussi à modifier et à généraliser la méthode de Skraup permettant la synthèse des quinoléines substituées en position 2 et/ou 3 (et 4 dans le cas d'une cétone), où ils ont remplacé l'acroléine par un composé carbonyle α, β insaturé en présence de l'acide chlorhydrique (HCl) et le chlorure de zinc (ZnCl_2) dans l'éthanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Le mélange réactionnel est chauffé à une température de 100°C .

Cependant, ils ont utilisé l'acide borique (H_3BO_3), l'oxyde de vanadium (V_2O_5), oxydes de fer (FeO , Fe_2O_3 , Fe_3O_4) ou sulfate ferreux pour accélérer la réaction et la rendre plus productive et donc améliorer le rendement mais aucun agent oxydant n'est utilisé contrairement à la quinoléine de Skraup [29, 30, 31].

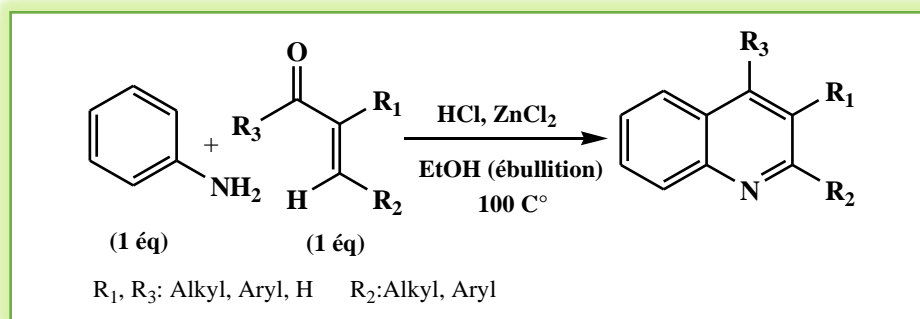


Schéma 6 : Synthèse de Döebner et Von Miller.

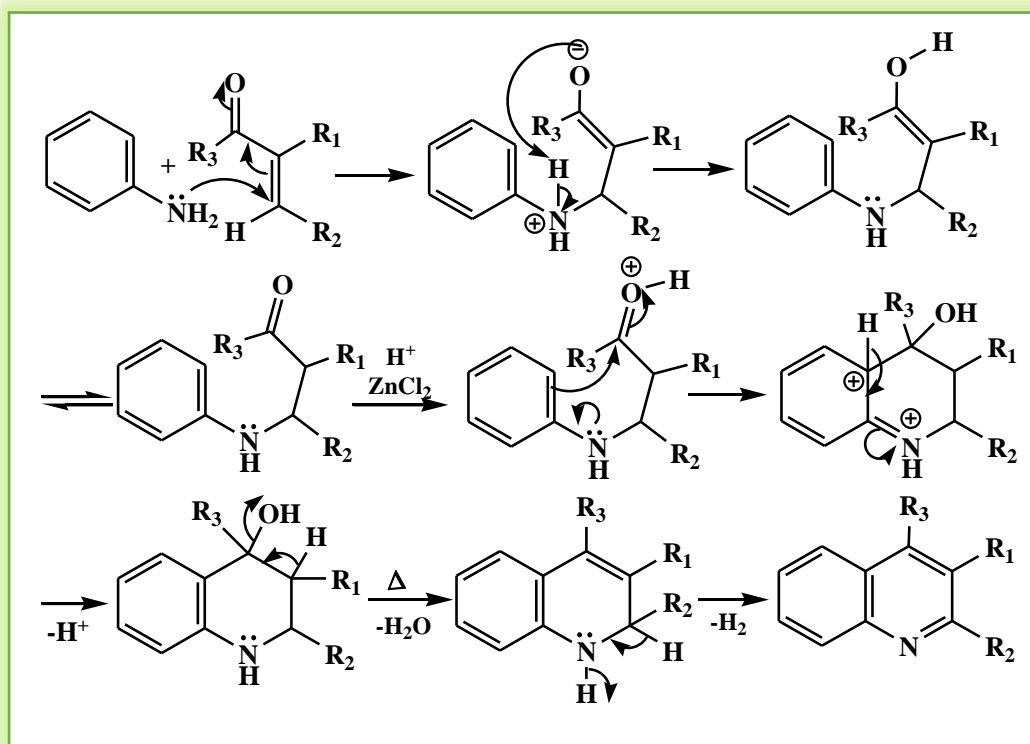


Schéma 7 : Mécanisme général de synthèse de Döebner et Von Miller.

La réaction de Döebner et Von Miller a le même mécanisme réactionnel que la réaction de Skrapu où le composé carbonylé α, β -insaturé réagit avec l'aniline selon une addition 1,4 de Mickael, ce qui indique la formation du premier intermédiaire qui pourrait être l'étape critique, entre-temps, une cyclo-condensation intramoléculaire va donner la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine. Ensuite, l'élimination acido-catalysée d'une molécule d'eau produit la 1,2-dihydroquinoléine qui est facilement oxydée en quinoléine [32].

2. Synthèses à partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés :

2. a. Synthèse de Knorr

Elle a été réalisée en 1886 pour synthétiser les 2-quinolones ou les 2-hydroxy-quinoléines à une température de 100°C à 150°C, à partir d'une condensation entre l'aniline et le β -cétoesters, comme agent de cyclisation, en milieu acide fort. Ces conditions opératoires favorisent l'obtention des produits thermodynamiquement stables [33].

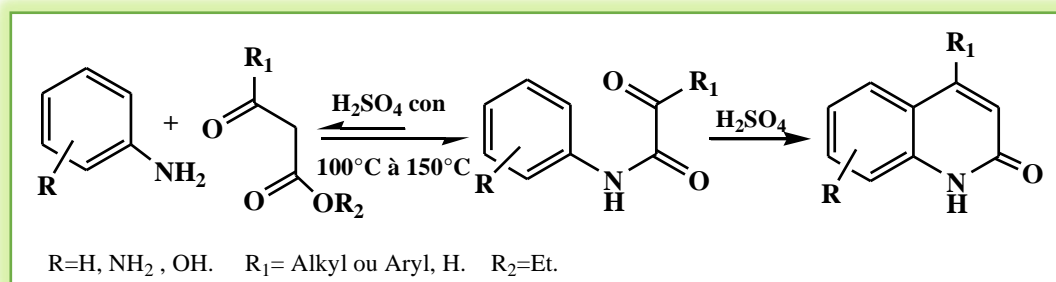


Schéma 8 : Synthèse de Knorr.

Le mécanisme de cette synthèse est comme suit :

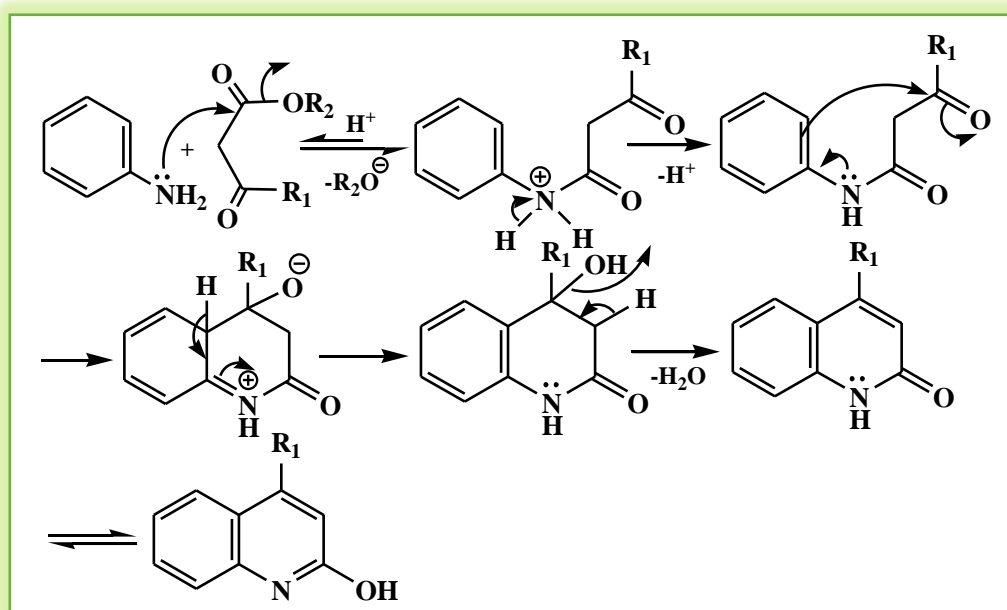


Schéma 9 : Mécanisme général de la synthèse de Knorr.

2. b. Méthode de Conrad -Limpach :

En 1887, *M. Conrad* et *L. Limpach* ont condensé le β -cétoesters avec l'aniline à une température de 25°C pour obtenir le produit cinétique, β -arylaminoacrylate, qui subit par la suite une cyclisation intramoléculaire à 250°C pour conduire au 4-quinolone (ou bien 4-hydroxyquinoléine) [34, 35].

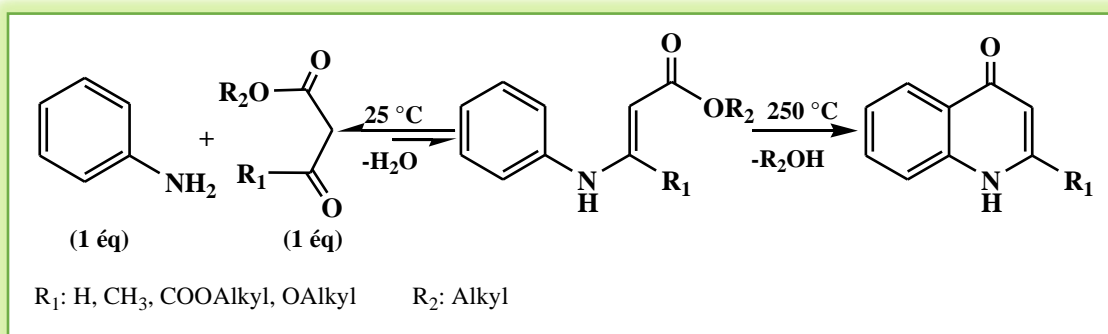


Schéma 10 : Synthèse de Conrad -Limpach.

Le mécanisme commence par une attaque de l'aniline sur le groupe céto du β -cétoester pour former un intermédiaire β -arylaminoacrylate qui se cyclise par la suite conduisant au produit désiré [35].

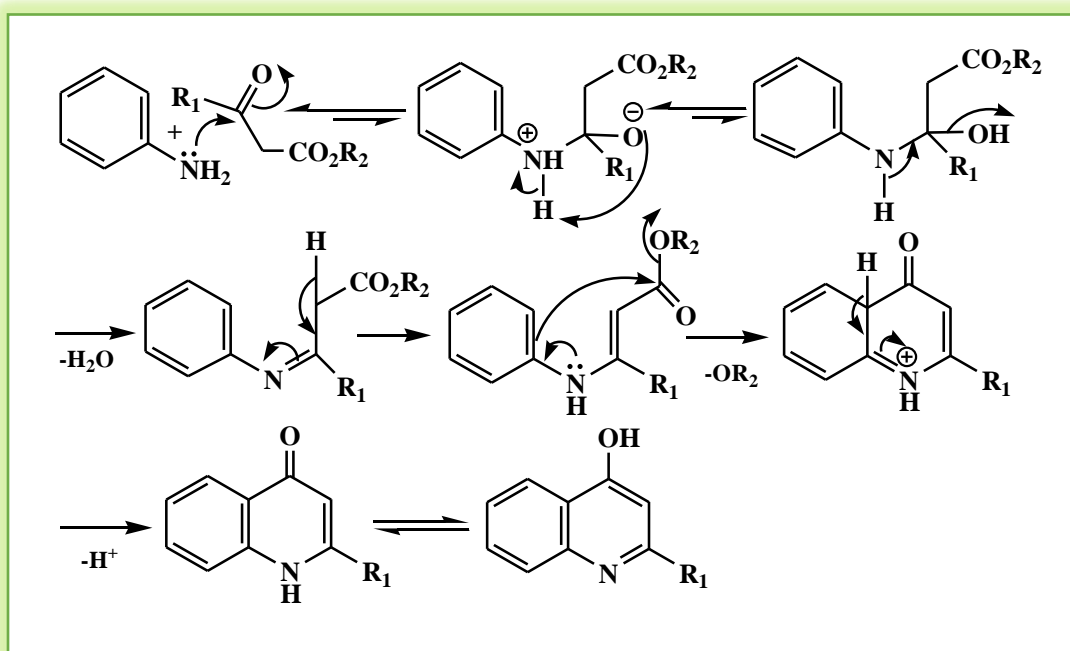


Schéma 11 : Mécanisme général de la synthèse de Conrad -Limpach.

2. c. Méthode de Combes :

En 1888, **Combes** décrit une méthode de préparation des quinoléines substituées impliquant la condensation de quantités équivalentes d'aniline avec un β -dicétone (ou un aldéhyde β -cétonique), puis une cyclisation ultérieure de β -aminoénone, catalysée par un acide fort (H_2SO_4) et un chauffage à 100°C .

Cette méthode est souvent utilisée pour préparer le squelette de quinoléine substitué en 2 et/ou 4 et est unique en ce qu'elle utilise un substrat de β -dicétone [36, 37].

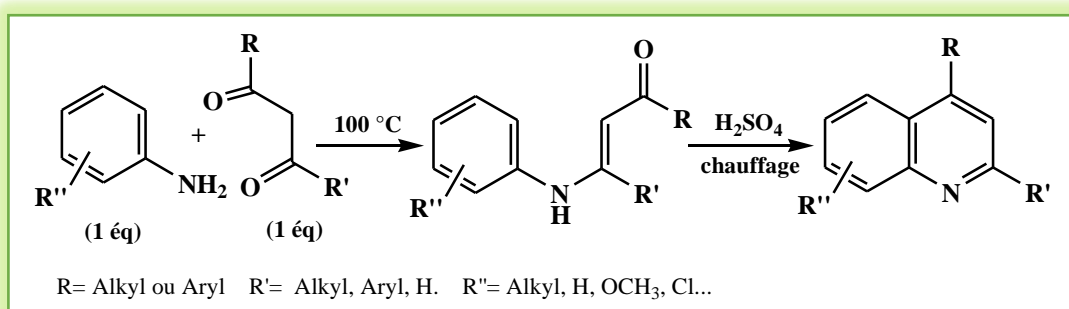


Schéma 12 : Synthèse de Combes.

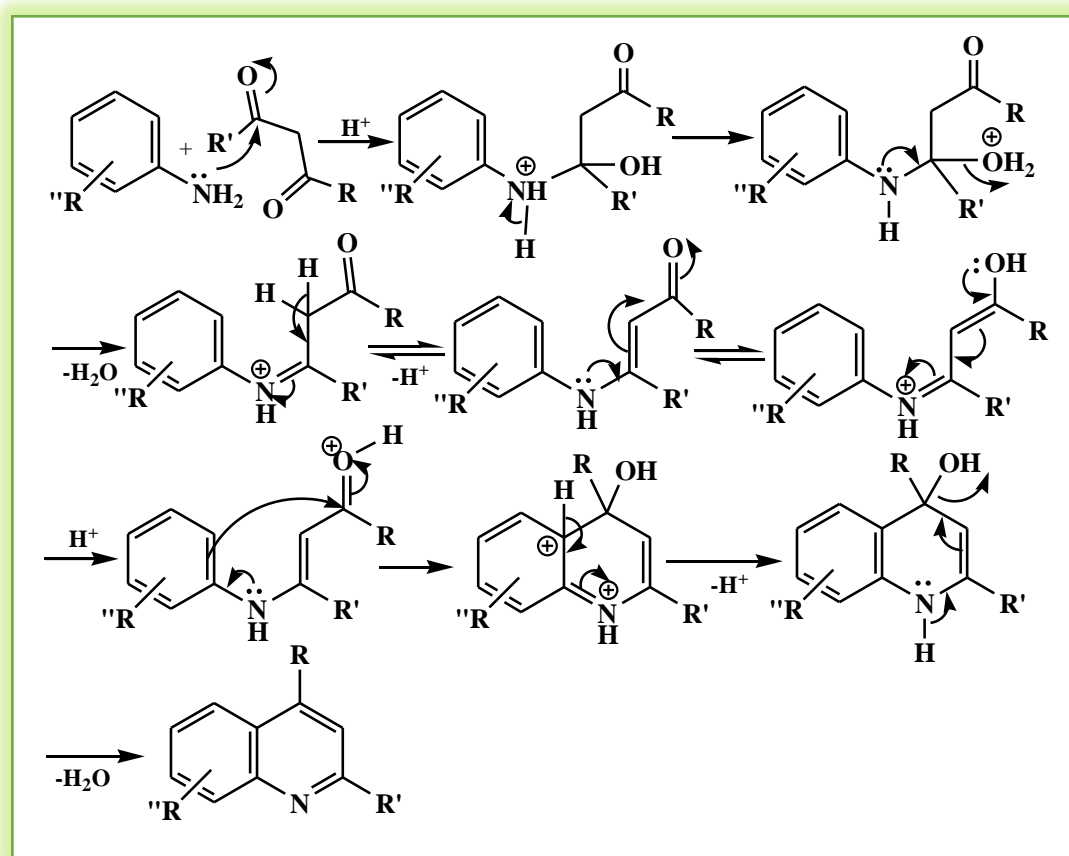


Schéma 13 : Mécanisme général de la synthèse de Combes.

Dans le mécanisme, La première étape de la réaction de Combes fonctionne très bien avec une simple aniline, la cyclo-déshydratation est menée par la réaction de Friedel-Crafts. La deuxième étape nécessite la présence d'un acide fort qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique [38]. La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorise ces réactions [36].

Lorsque les aldéhydes β -cétoniques sont utilisés comme réactifs, lors de cette étude, il est préférable d'effectuer la réaction en présence d'un chlorhydrate d'amine et du chlorure de zinc comme catalyseur. Dans ce cas, le mécanisme est un peu différent [36].

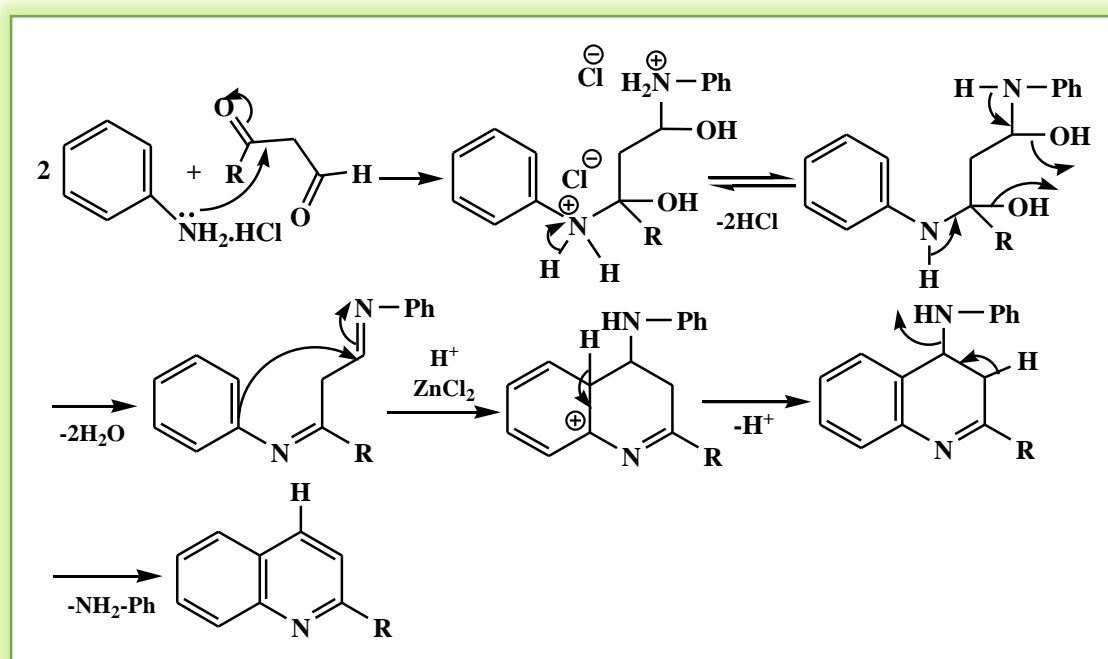


Schéma 14 : Mécanisme de formation des dérivés de la quinoléine à partir des aldéhydes β -cétoniques.

2. d. Synthèse de Gould – Jacobs

En 1939, **Gould** et **Jacobs** ont synthétisé les dérivés de 4-hydroxyquinoléine par condensation d'aniline avec l'ester diéthylique de l'acide éthoxyméthylène malonique (l'ester acétoacétique) à température de 100°C suivi par cyclisation thermique (250°C), puis hydrolyse et décarboxylation [39, 40].

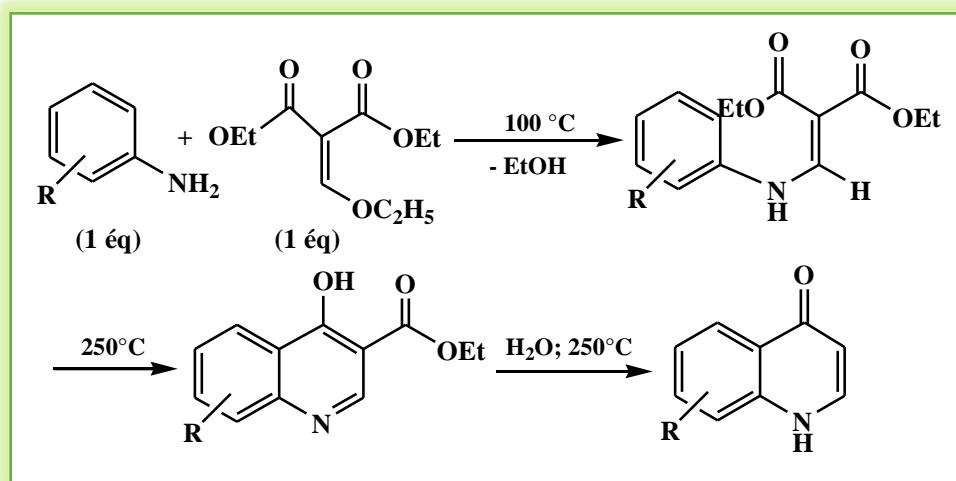


Schéma 15 : Synthèse de Gould – Jacobs.

La réaction de Gould-Jacobs est une réaction multi-étape. La première étape consiste en une attaque nucléophile de l'azote de l'aniline sur l'ester alcyloxy-méthylène-malonique suivie par la perte d'un groupe éthanol pour former le produit de condensation. Dans la deuxième étape, une cyclisation intramoléculaire avec perte d'une autre molécule d'éthanol suivie d'une tautomérisation céto-énolique conduit à la 4-hydroxy-3-carboalcoxyquinoléine. L'hydrolyse de l'ester en milieu basique (saponification) suivie d'une décarboxylation conduit à un dérivé de 4-hydroxyquinoléine [41].

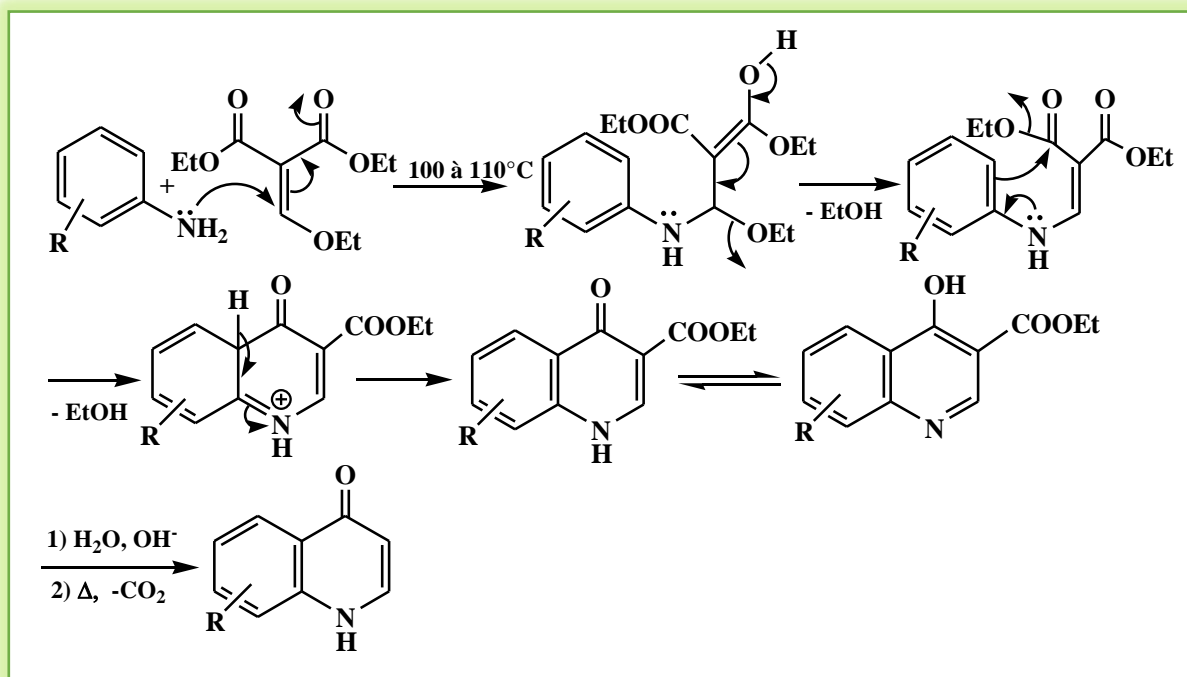


Schéma 16 : Mécanisme général de la synthèse de Gould-Jacobs.

3. Synthèses à partir d'*o*-acylanilines et de composés carbonylés ayant un groupe méthylène en α :

De nombreuses méthodes permettent d'accéder aux quinoléines différemment substituées à partir l'*O*-aminobenzaldéhyde avec divers partenaires d'annélation, parmi ces méthodes on peut citer celle illustrées dans le schéma ci-dessous.

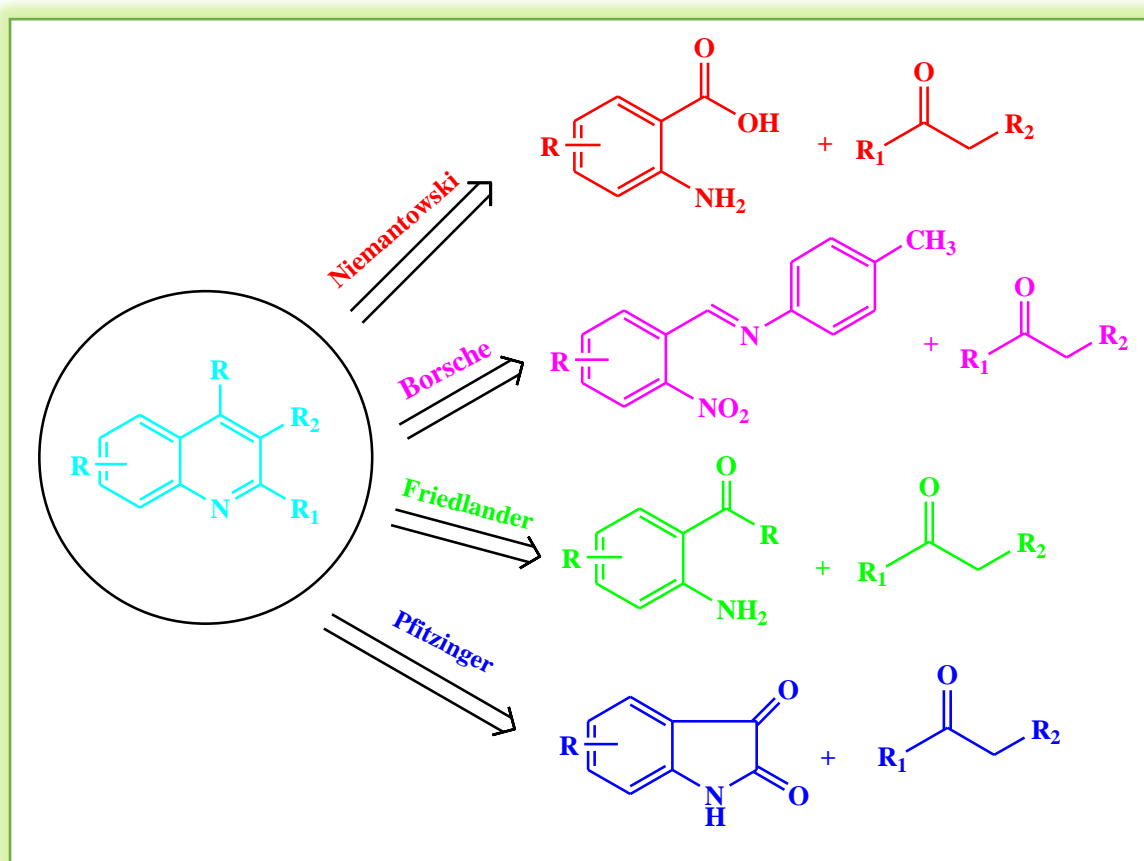


Schéma 17 : Synthèses classiques de quinoléines avec les anilines ortho-substituées.

3. a. Synthèse de Friedländer :

Elle a été rapportée par le chimiste Allemand **Paul Friedländer** en 1882, permet la préparation des alkyl quinoléines différemment substituées, par une condensation de quantité équivalente d'un *O*-aminobenzaldéhyde avec un composé carbonylé possédant un groupe méthylène en α dans des conditions acides ou basiques [42, 43].

Elle fonctionne mieux et donne de meilleurs résultats lors de l'utilisation des acides comme : l'acide trifluoroacétique (CF_3COOH), l'acide paratoluènesulfonique (TsOH , $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$), le diiode (I_2) et les acides de Lewis. La réaction non catalysée nécessite des conditions plus dures avec des températures comprises entre 150-220°C [44].

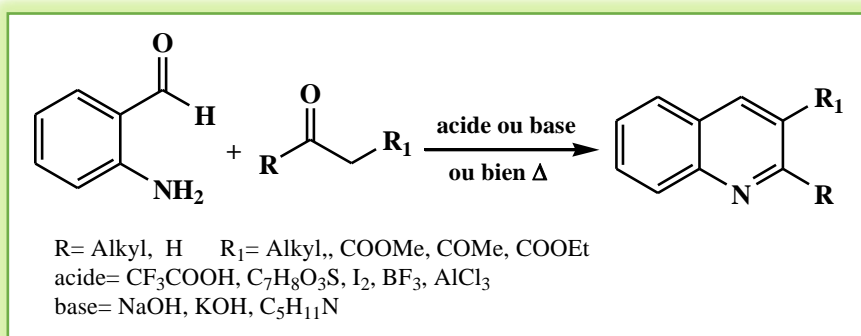


Schéma 18 : Synthèse de Friedländer.

La température et la nature du milieu réactionnel (acide ou basique) sont des facteurs influençant la forme du produit final : Le chauffage du milieu réactionnel utilisant un catalyseur acide conduit à un produit thermodynamique. Tandis que, l'utilisation d'un catalyseur basique à froid conduit à un produit cinétique. Donc, le mécanisme de cette condensation peut être explicité par deux voies différentes [45, 46].

Dans la première voie (en milieu acide) : une base de Schiff (imine) résulte de l'interaction de la fonction amine avec le carbonyle de l'autre composé, suivie d'une cyclisation formant le composé hydroxylé et enfin déshydratation pour former dérivés quinoléiques.

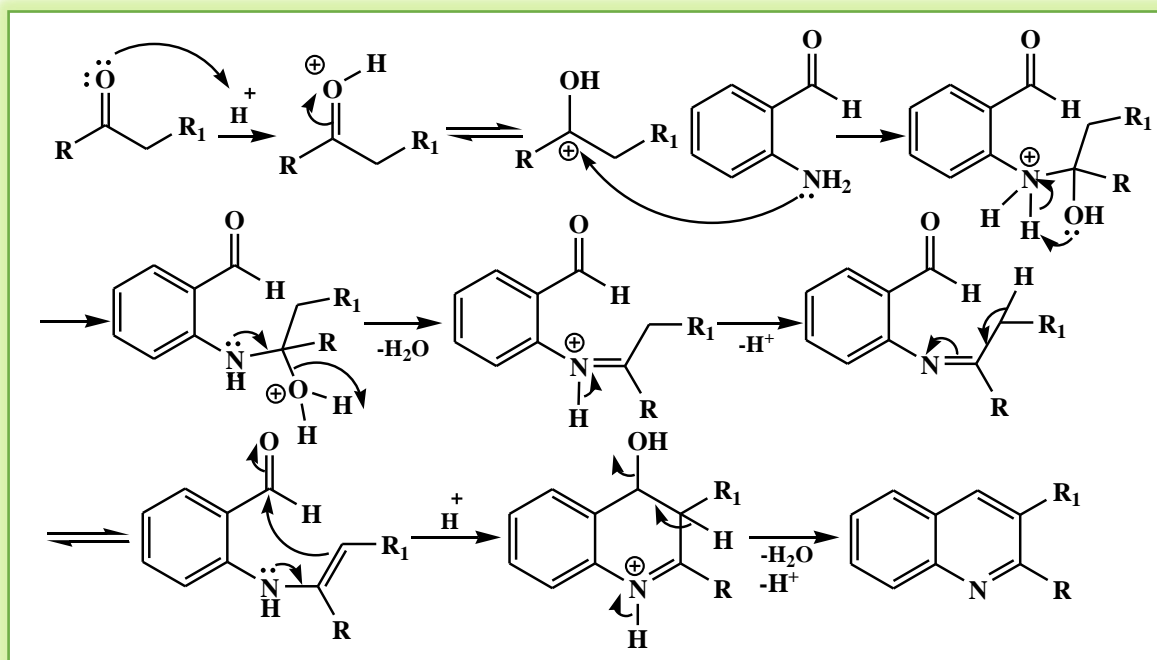


Schéma 19 : Mécanisme général de la synthèse de Friedländer en milieu acide.

Dans la deuxième voie (en milieu basique) : une condensation de Claisen entre les deux réactifs dans une étape cinétiquement limitante pour former un aldol qui ensuite perd une

molécule d'eau et former un composé carbonylé α, β -insaturé suivie d'une cyclo déshydratation produisant la quinoléine substituée [47, 48].

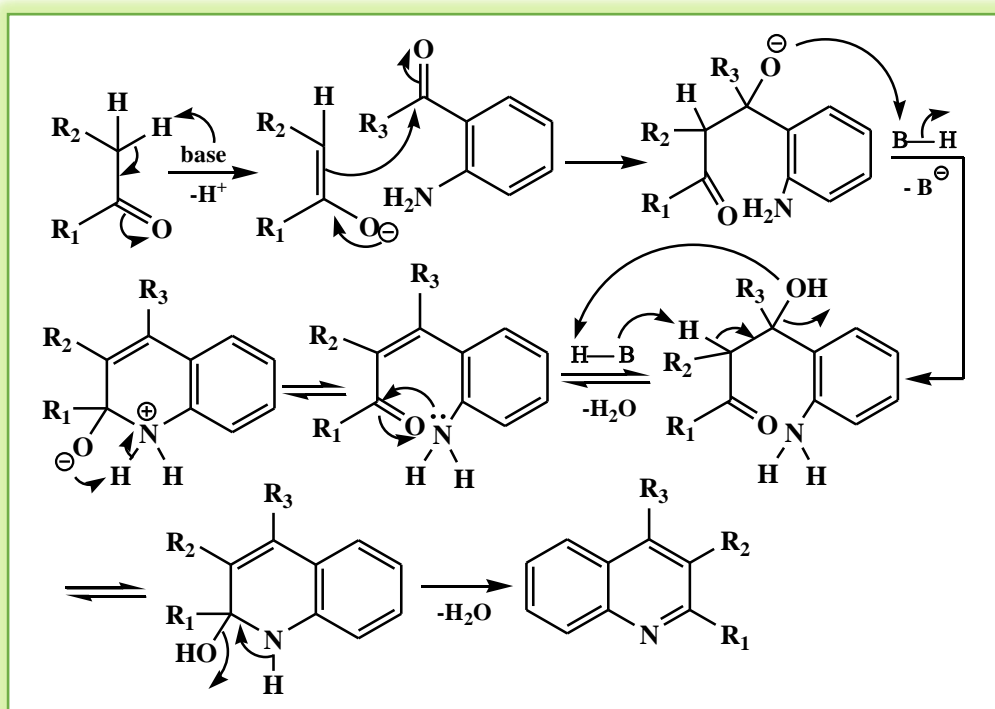


Schéma 20 : Mécanisme général de la synthèse de Friedländer en milieu basique.

3. b. Méthode de Pfitzinger :

Elle a été développée en 1886 par *Wilhelm Pfitzinger* permettant la préparation des dérivés des acides quinoléin-4-carboxyliques substitués [49, 50]. Cette méthode implique la réaction de l'isatine avec une cétone énolisable catalysée par une base forte (NaOH, KOH) dans un mélange éthanol/eau à une température de 110°C pendant 24h à 48h pour donner de bons rendements allant jusqu'à 96% [51, 52].

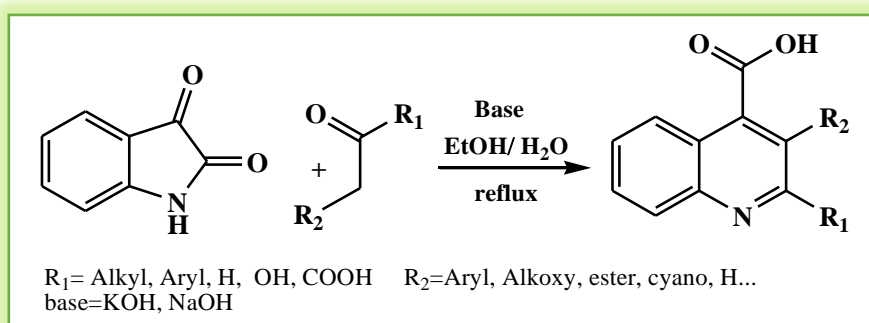


Schéma 21 : Synthèse de Pfitzinger.

Cette réaction a attiré beaucoup d'attention en raison de l'importance biologique des dérivés d'acide quinoléine carboxylique qui sont introduits dans la synthèse de médicaments ou d'intermédiaires médicamenteux. Elle peut réaliser par irradiation micro-ondes [53].

Dans cette réaction, les aldéhydes ne peuvent pas être utilisés car ils produisent des réactions d'aldolisation dans les conditions expérimentales exigées par cette synthèse [53].

Au début de ce mécanisme, une réaction entre l'hydroxyde de potassium et l'isatine se fait en hydrolysant la liaison amide pour donner le céto-acide. Puis, une cétone (ou aldéhyde) réagira avec l'aniline (intermédiaire formé) pour donner l'imine et l'énamine. Enfin, Ce dernier se cyclise et se déshydrate pour donner l'acide quinoléine-4-carboxylique souhaité [49].

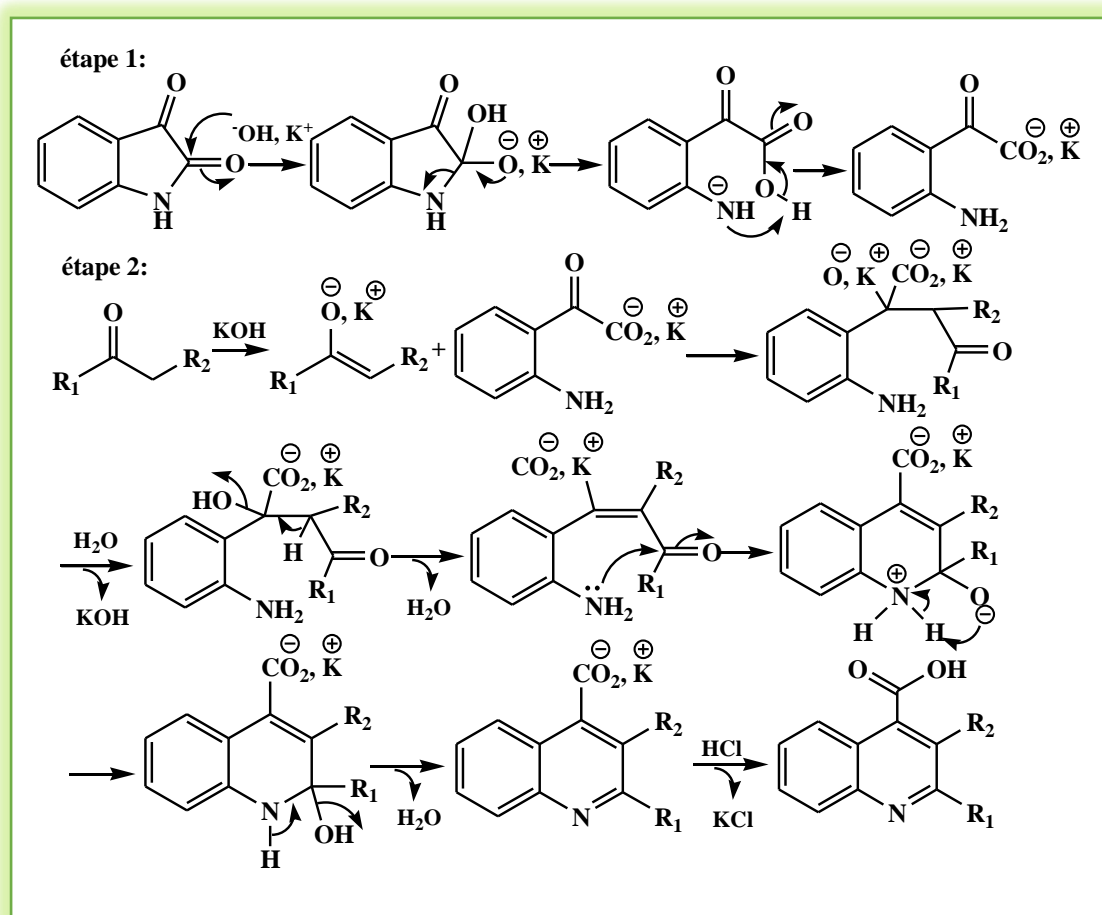


Schéma 22 : Mécanisme général de la synthèse de Pfitzinger.

3. c. Méthode de Niementowski :

En 1894, le chimiste polonais *Stefan Niementowski* est préparé des dérivés de γ -hydroxyquinoléine par une cyclocondensation de l'acide anthranilique avec les composés carbonylés contenant un groupe méthylène en α . Cette réaction se produit sous reflux à des

températures généralement comprises entre 120°C et 250 °C pendant 10 à 40 h avec des rendements allant de 50 à 80% [54, 55, 56].

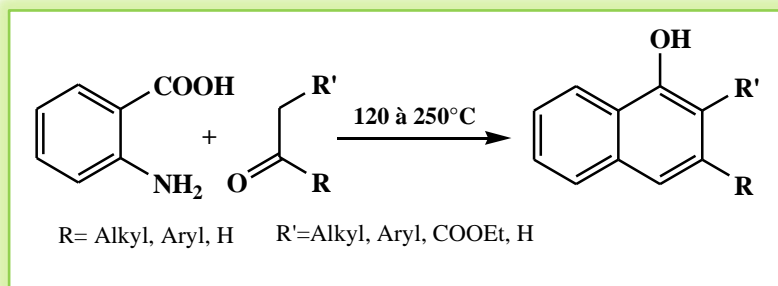


Schéma 23 : Synthèse de Niementowski.

Cette réaction commence par la formation d'une base de Schiff puis procéder par une cyclisation intramoléculaire suivie d'une déshydratation conduisant à la formation du dérivé 4-hydroxyquinoléine [57].

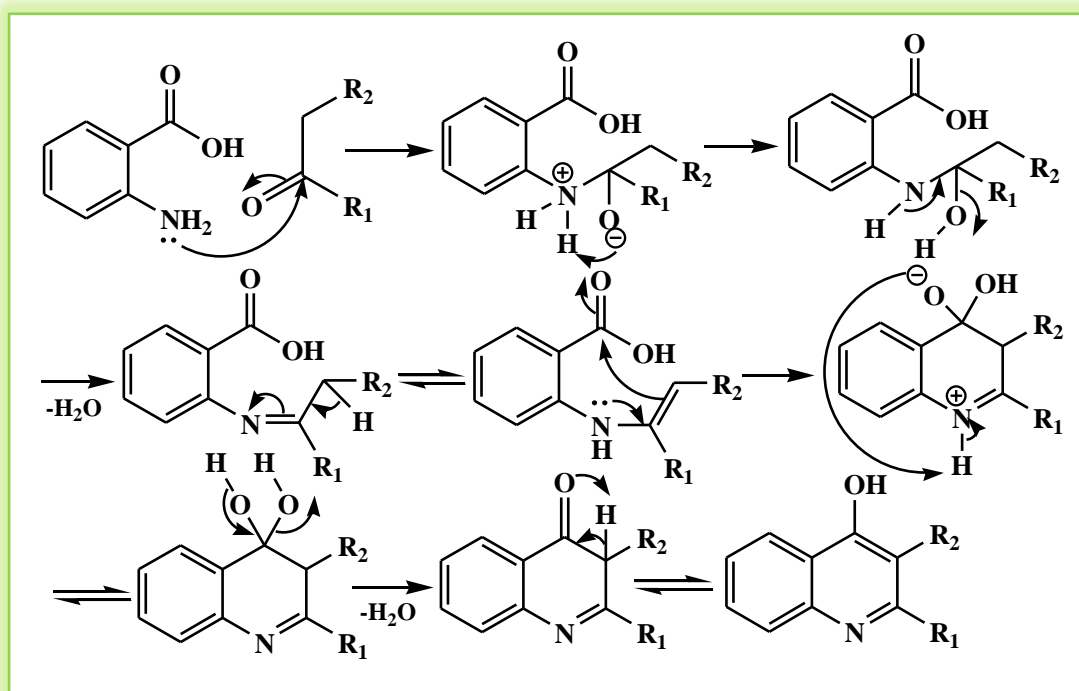


Schéma 24 : Mécanisme général de la synthèse de Niementowski.

Un certain nombre de modifications ont été développées pour permettre à la réaction de se dérouler dans de nouvelles conditions parmi lesquelles on peut citer :

- 1) L'obtention de dérivés de 4-hydroxyquinoléines avec de bons rendements peut se faire par le chauffage du milieu réactionnel en ajoutant le chlorure de thionyle (SOCl₂) [58].

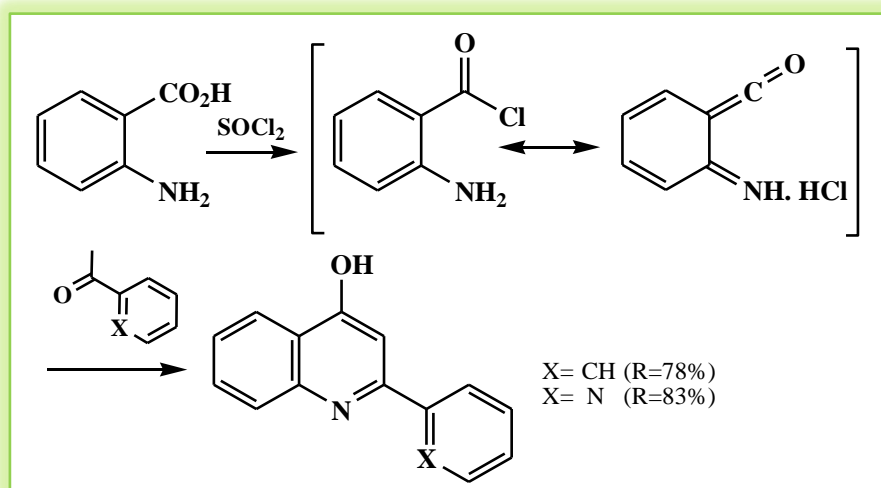


Schéma 25 : Synthèse de dérivés de 4-hydroxyquinoléine selon la variante de Son et al.

2) L'ajout de diphényléther (Ph_2O) et le remplacement d'acide anthranilique par son ester conduit à des 2-aryl-4-hydroxyquinoléines avec des rendements satisfaisants (84%) [57].

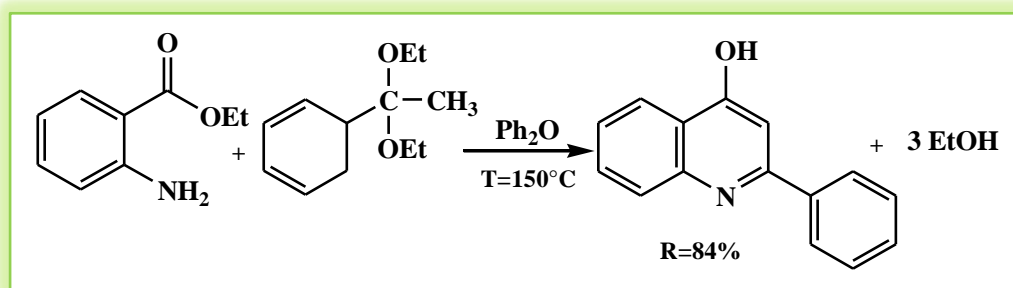


Schéma 26 : Synthèse de dérivés de 4-hydroxyquinoléine selon la variante de Reynold et Donald.

Les modifications de la réaction de *Niementowski* permettant d'améliorer nettement le rendement et diminuer le temps de cette dernière.

3. d. Méthode de Borsche :

Borsche a modifié le procédé de synthèse de Friedlander en remplaçant l'*O*-aminobenzaldéhyde par une imine qui sera réagi avec un aldéhyde ou une cétone présentant en α un groupement méthylène [20, 59], en présence d'un catalyseur (KOH, NaOH, pipéridine) à reflux [60].

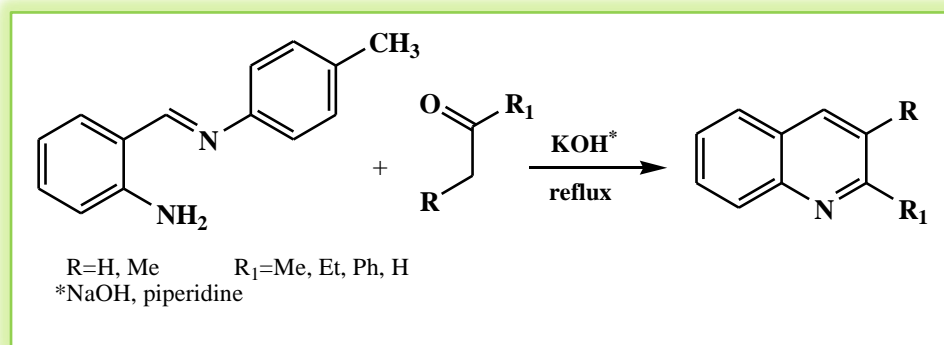


Schéma 27 : Synthèse de Borsche.

Le mécanisme de cette condensation peut être explicité par deux voies différentes ; dans la voie 1 : la première étape, la détermination du débit consiste en la formation d'une base de Schiff (A). Ensuite, une réaction intramoléculaire de type aldol se produit pour donner une 3,4-dihydro-4-NHR₂-quinoléine (B) qui conduit à la quinoléine (C) lors de la perte de R₂NH₂.

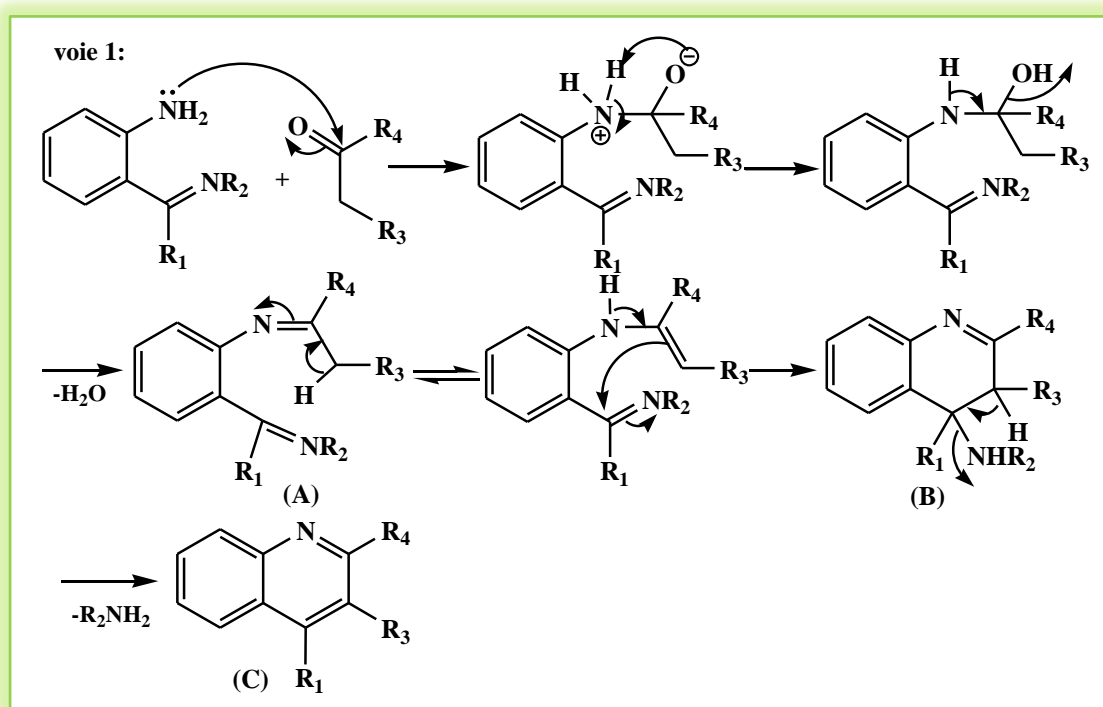


Schéma 28 : Voie 1 du mécanisme de la Synthèse de Borsche.

La voie 2 : propose que la condensation intermoléculaire de type aldol se produise d'abord pour donner (D), suivie d'un processus d'une cyclisation intramoléculaire puis déshydratation pour donner l'intermédiaire (B) et enfin le produit désiré (C) [60].

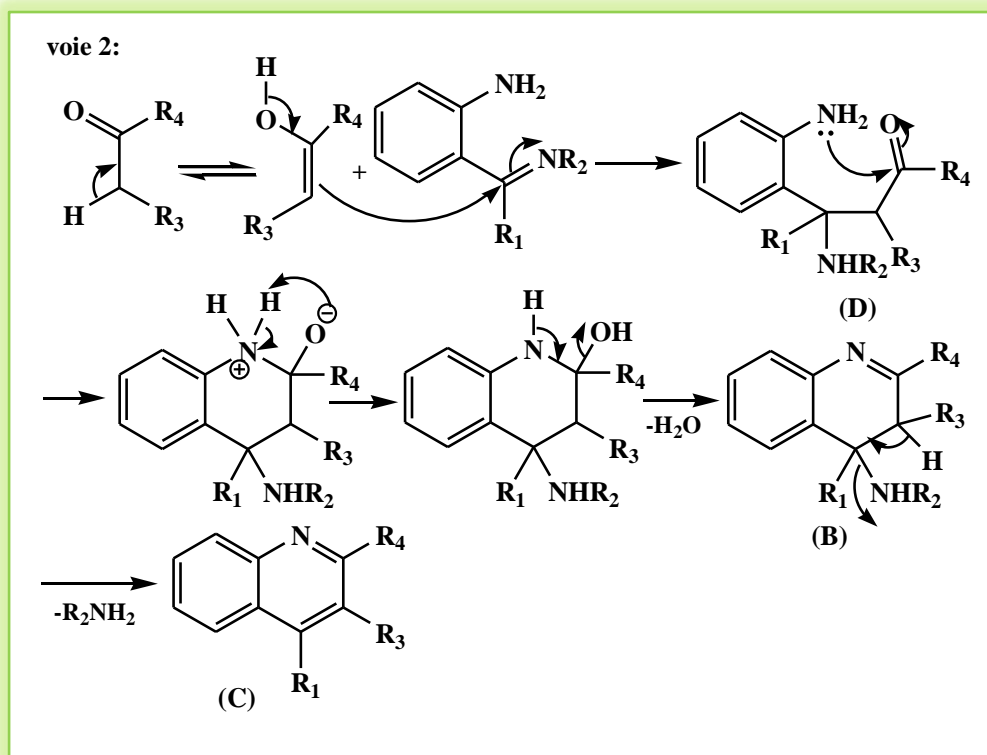


Schéma 29 : Voie 2 du mécanisme de la Synthèse de Borsche.

4. Autres synthèses

4. a. Méthode de Riehm :

Cette réaction a été rapportée pour la première fois par *Riehm* et *Engler* en 1885, il s'agit d'une synthèse de 2,4-diméthylquinoléine provenant de la cyclocondensation thermique du chlorhydrate d'aniline et de l'acétone ou oxyde de mésityle à 180°C-200°C pendant 3 jours ; elle peut s'effectuer avec ou sans réactifs de condensation (acide de Lewis) [61, 62].

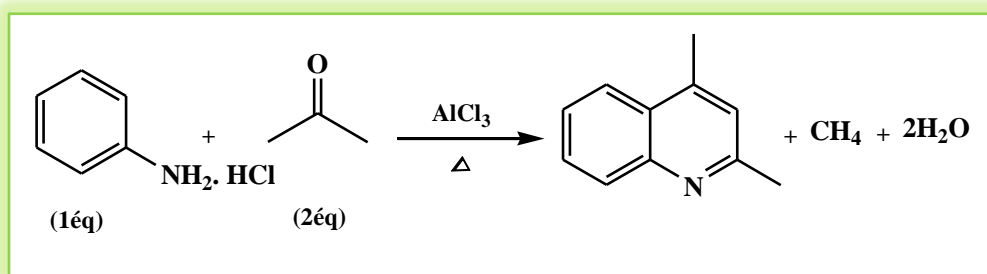


Schéma 30 : Synthèse de Riehm.

Les imines peuvent remplacer les amines et les cétones, elles sont chauffées à 180°C avec l'acide chlorhydrique [63].

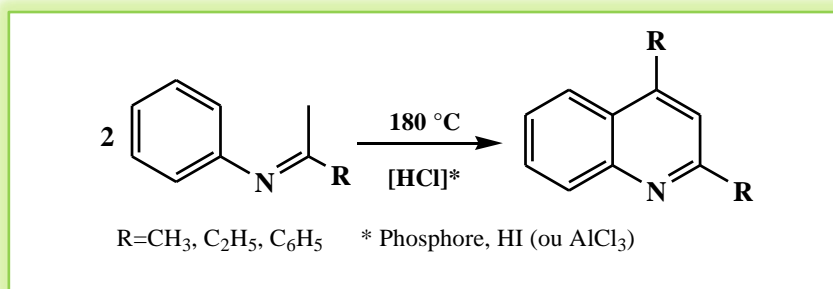


Schéma 31 : Synthèse de Riehm à partir d'imines.

Le mécanisme de cette synthèse considéré comme la suite :

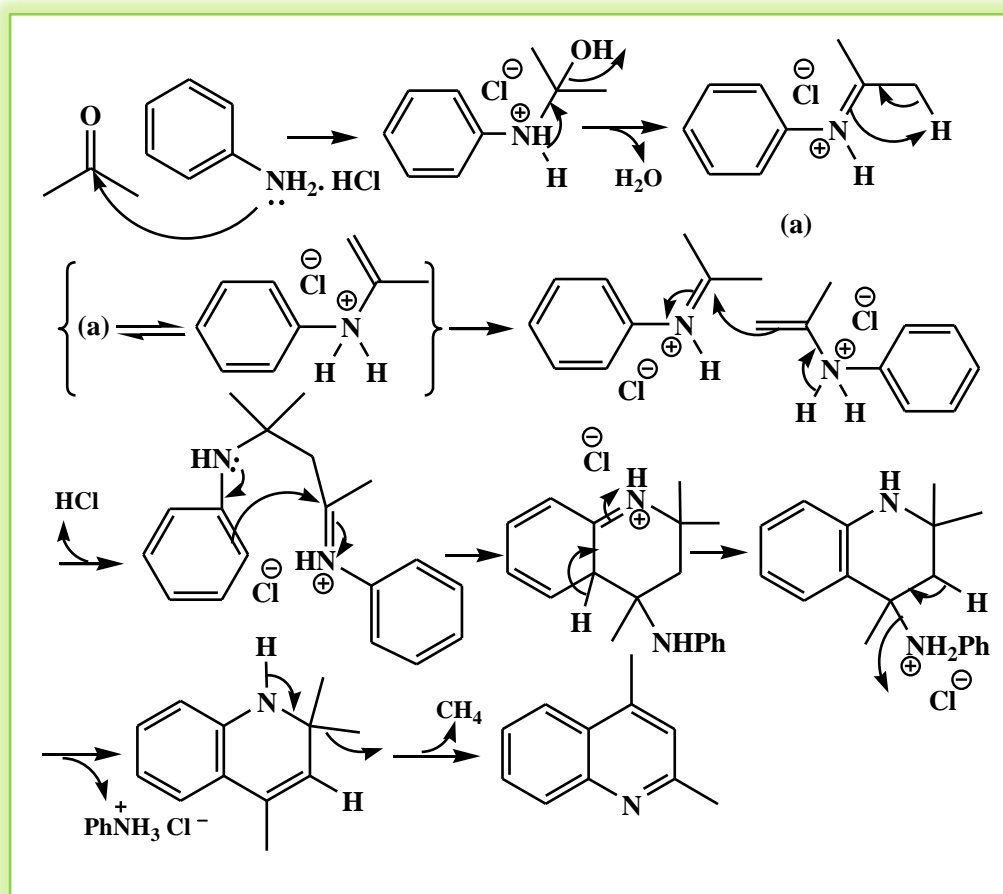


Schéma 32 : Mécanisme général de la synthèse de Riehm.

4. b. Méthode de Povarov :

En 1963, *L.S. Povarov* décrit la synthèse des 2-arylquinoléines, en faisant réagir une imine substituée, issue de la condensation de l'aniline avec le benzaldéhyde sur un alcyne/alcène activé par un groupe électrodonneur, elle est catalysée par un acide de Lewis ou de Brønsted [64, 65].

Cette réaction se déroule efficacement pendant 14 h dans des solvants tels que le diéther, le benzène et l'acétate d'éthyle [66], CH_2Cl_2 , Et_2O ou THF [67], à une température ambiante.

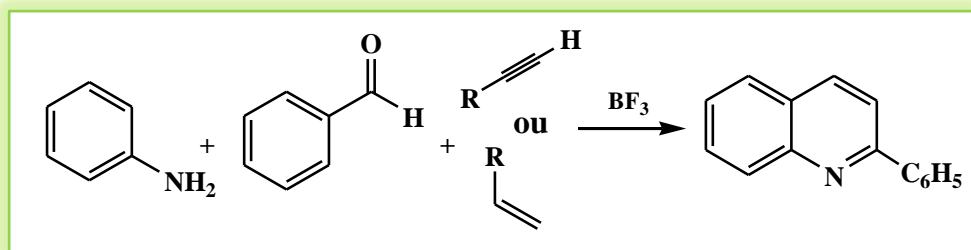


Schéma 33 : Synthèse de Povarov.

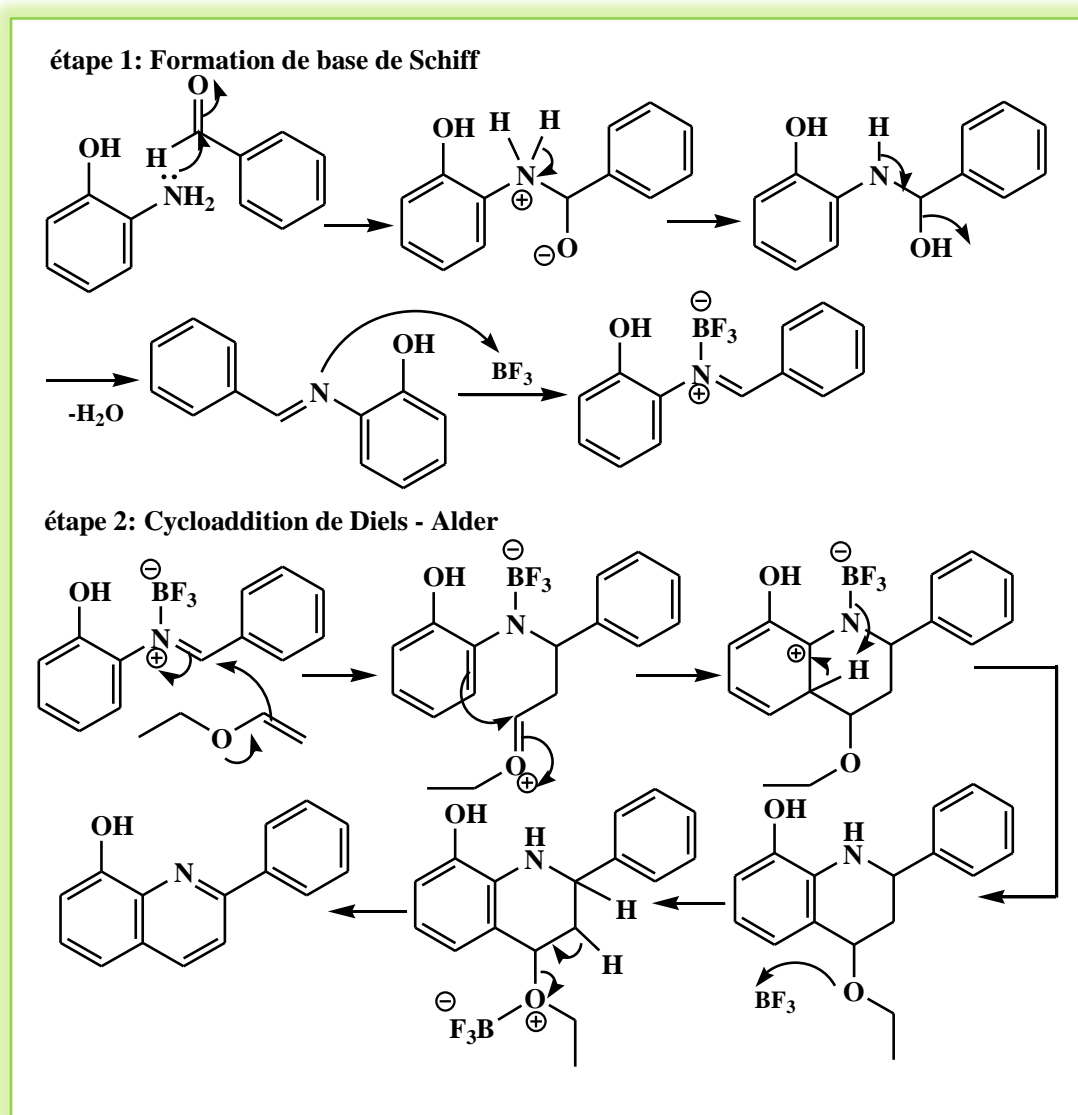


Schéma 34 : Mécanisme général de la synthèse de Povarov.

La réaction de *Povarov* dans laquelle des dérivés de quinoléine ont été obtenus passe par deux étapes. Dans la première : l'aniline et le benzaldéhyde réagissent entre elles par

réaction de condensation formant une base de Schiff, qui se coordonne ensuite avec l'acide de Lewis pour activer l'imine à une addition électrophile de l'alcyne/alcène activé dans la deuxième étape. Cette addition forme un ion oxonium qui réagit ensuite avec le cycle aromatique par une substitution aromatique électrophile. A la fin, deux réactions d'élimination supplémentaires créent la structure cyclique de quinoléine [68].

I.3.2. Méthodes récentes

La synthèse du noyau quinoléine et ses dérivés avec de bons rendements fait l'objet de plusieurs recherches au cours des dernières années en utilisant des méthodes récentes caractérisées par l'amélioration des conditions opératoires et le développement des nouvelles méthodologies respectueuses de l'environnement parmi lesquelles : Réaction multi-composantes basées sur les couplages catalysés par les métaux de transition, réactions effectuées sous irradiation micro-onde, ultrasons....

1. Réactions effectuées sous irradiation micro-ondes.

1. a. Réaction multi composant de Povarov catalysée par CSA

Chandra et al ont réussi en 2019 de créer une réaction rapide à plusieurs composants pour synthétiser la 4-arylquinoléine en utilisant l'aniline, l'alcyne et de paraformaldéhyde catalysé par l'acide camphorsulfonique (CSA). Elle s'effectue sous irradiation micro-onde à une température de 90°C pendant 20 min [69].

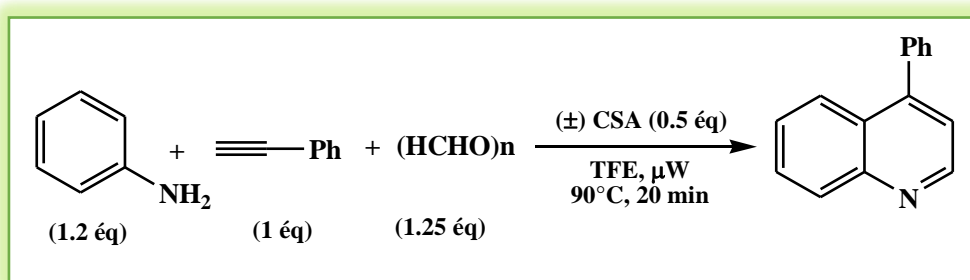


Schéma 35 : Réaction de Povarov catalysée par CSA.

La réaction peut se dérouler par la formation d'imine généré in situ à partir de la condensation de l'aniline et du paraformaldéhyde qui réagit par la suite avec l'alcyne en présence de CSA via une cycloaddition [4 + 2] de type Povarov, a donné la 1,2-dihydro-4-arylquinoléine qui, par oxydation spontanée, donne le produit final [69].

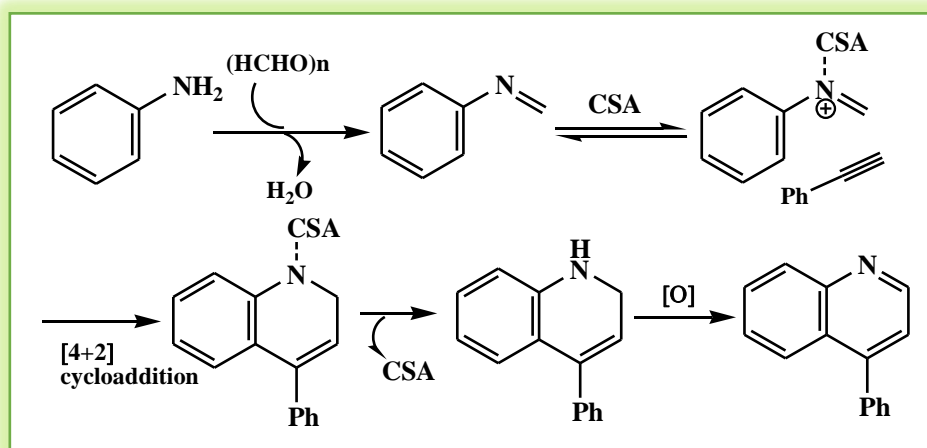


Schéma 36 : Mécanisme de la réaction de Povarov catalysée par CSA.

1. b. Réaction de Dhaval

En 2019, *Dhaval B. Patal* et *al* ont utilisé l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TSA) comme un organocatalyseur efficace pour la préparation de dérivés d'acide quinoléine-4-carboxylique via une réaction verte à trois composants en un seul étape de benzaldéhyde aromatique, d'aniline substituée et d'acide pyruvique sous irradiation micro-ondes avec un temps de réaction court 3-4 min et des rendements allant de 50% à 80% [70].

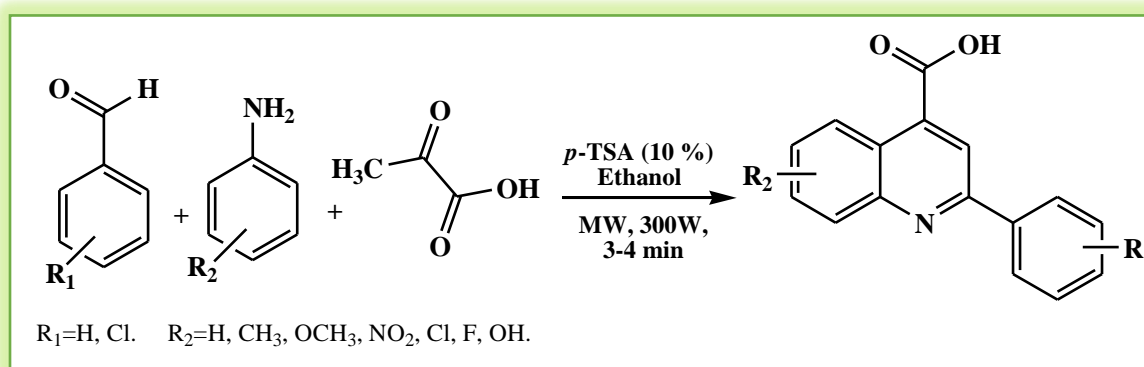


Schéma 37 : Réaction de Dhaval.

Dans ce mécanisme, la première étape conduite à la formation d'une base de Schiff (g) par la réaction d'aldéhyde et d'aniline. Entre temps, l'acide pyruvique a formé un échafaudage (3b) lorsque du *p*-TSA a été ajouté au mélange réactionnel qui réagit par la suite, avec la base de Schiff par une attaque nucléophile a donné des intermédiaires (h, i, j, k). Enfin, ce dernier va s'oxyder et former des acides 4-carboxyliques [70].

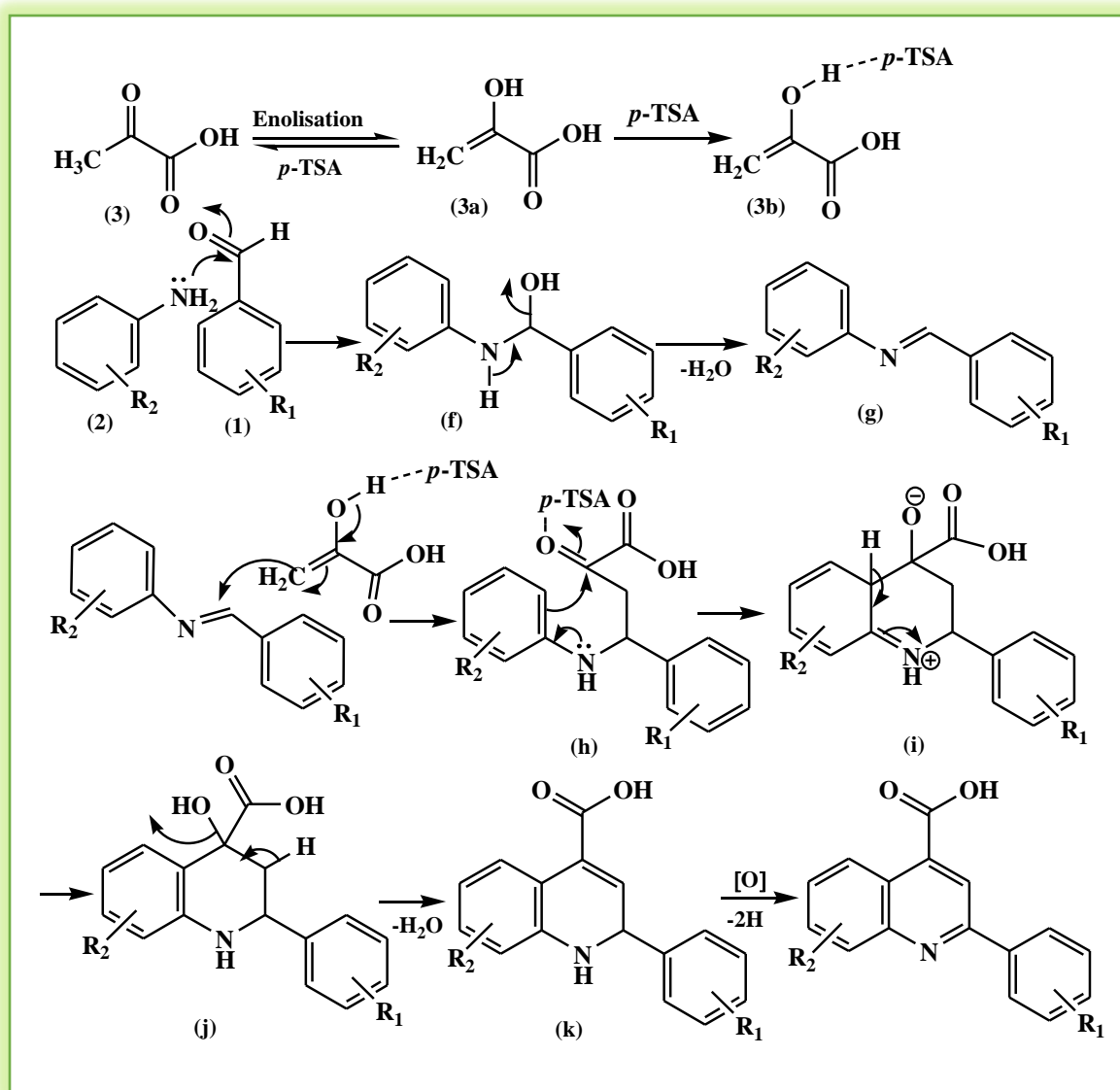


Schéma 38 : Mécanisme de la réaction de Dhaval.

1. c. Synthèse de quinoléine et de bis-quinoléine catalysés par Fe₃O₄-TDSN-Bi (III)

C'est une réaction régiosélective, qui a été rapporté par *Asadi* et *al* en 2017, où elle permet la préparation des quinoléines 2,3-disubstituées en une seule étape à partir de trois composants, l'arylamine, l'arylaldehyde et la propionate de méthyle, catalysé par Fe₃O₄-TDSN-Bi (III) sous irradiation micro-ondes et sans solvant. De plus, ce système catalytique a été utilisé pour la synthèse de bis-quinoléines symétriques ou asymétriques en présence de dialdéhydes ou de diamines avec un temps de réaction de 2 à 5 min [71].

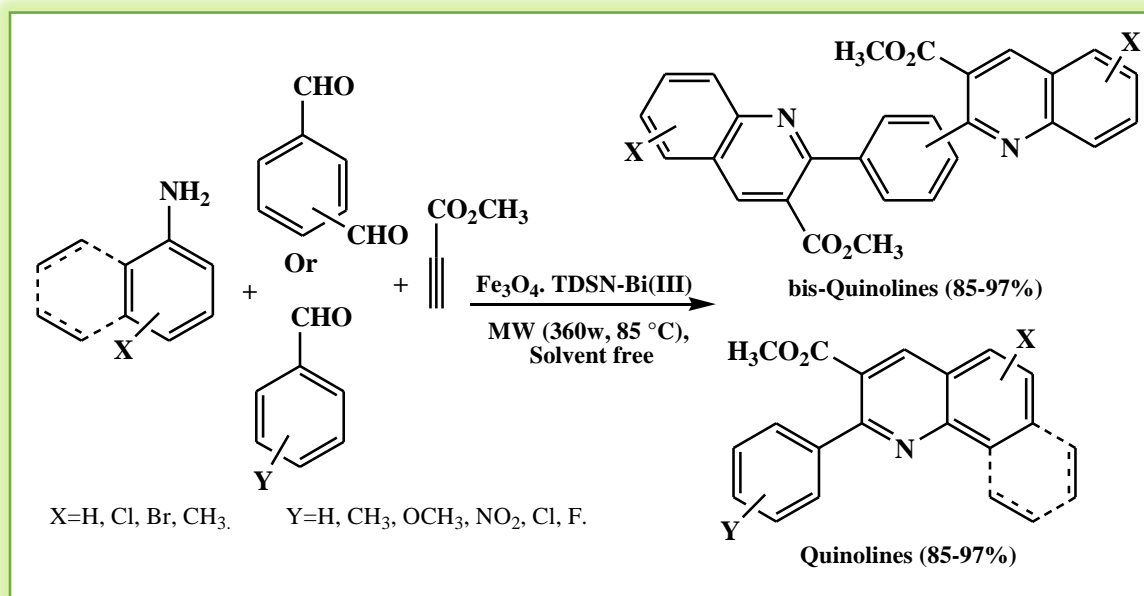


Schéma 39 : Synthèse de quinoléine et de bis-quinoléine catalysés par $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-TDSN-Bi(III)}$.

1. d. Réaction de Moloji

En 2017, *Sanele Moloji* et al ont développé une synthèse multi composants de quinoléine, efficace et rapide, utilisant l'aldéhydes aromatiques, le malononitrile, le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione et l'acétate d'ammonium sous irradiation micro-ondes. Elle est catalysée par triéthylamine (TEA) à température ambiante dans l'éthanol pendant 10 min [72].

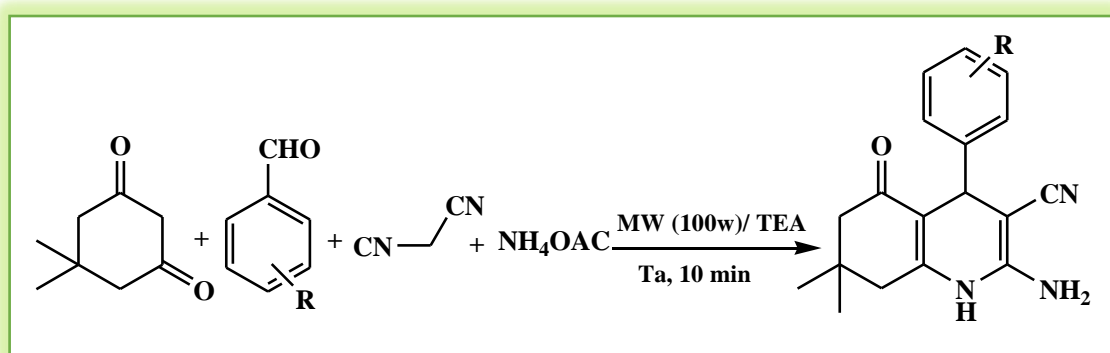


Schéma 40 : Réaction de Moloji.

Le mécanisme proposé est le suivant (schéma 41) :

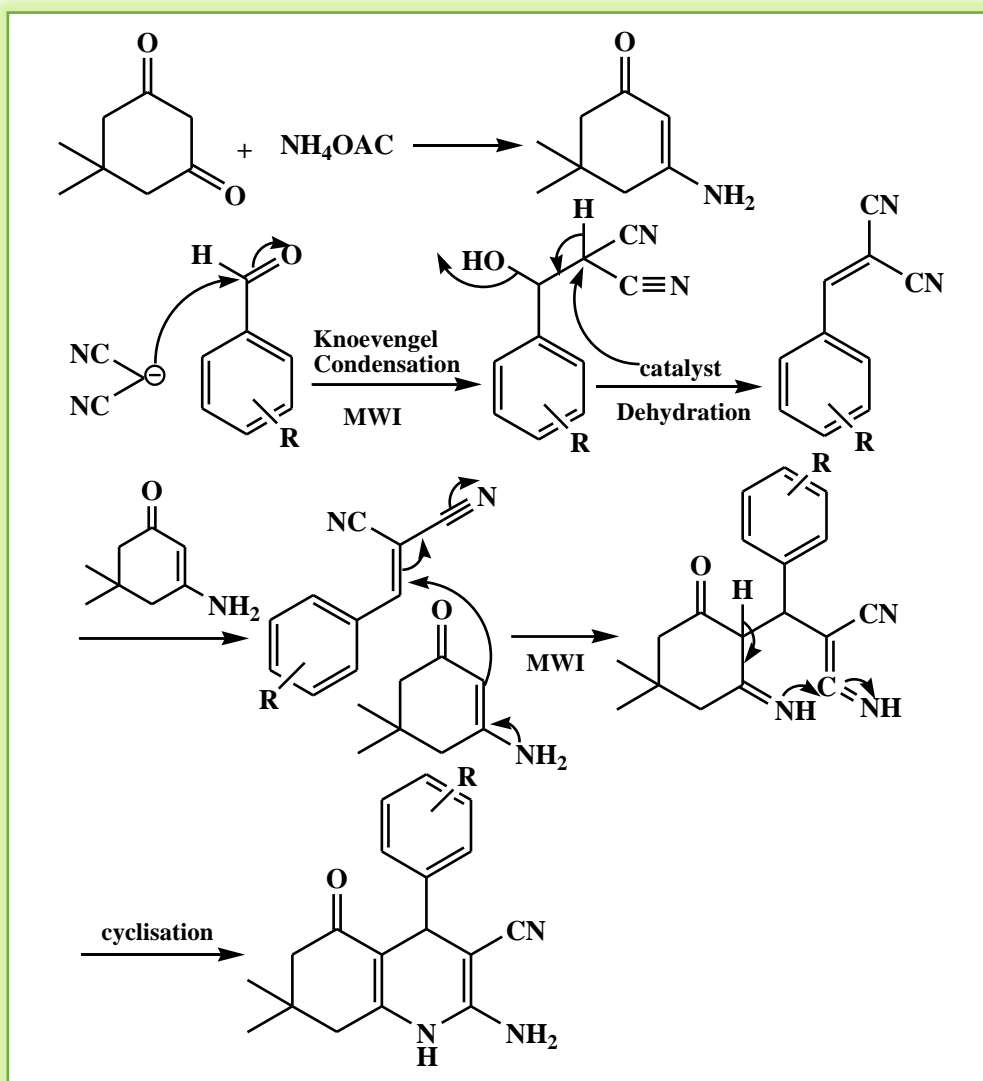


Schéma 41 : Mécanisme de la réaction de Moloï.

1. e. Condensation de Knoevenagel catalysée par L-proline

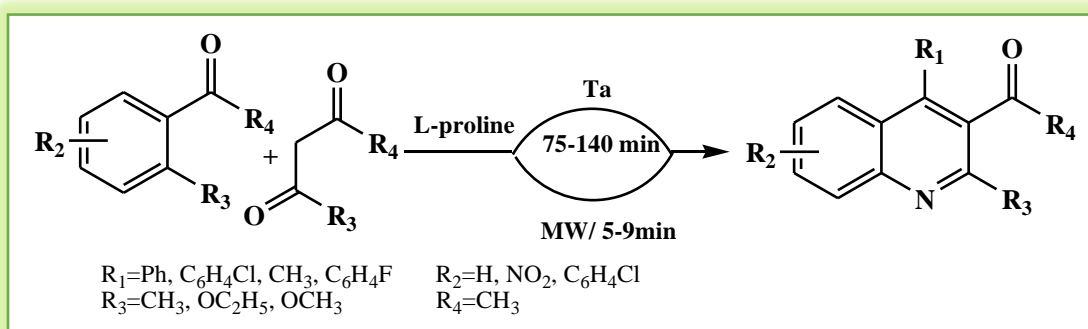


Schéma 42 : Condensation de Knoevenagel.

C'est une synthèse efficace de dérivés de quinoléine qui a été développée par *Syed Tasqueeruddin* en 2020, utilisant la L-proline sous condensation Knoevenagel de 2-aminoaryl

cétones substituées avec les composés de méthylène actifs. La réaction a été effectuée dans des conditions micro-ondes entre 5 à 9 min [73].

1. f. Synthèse de nouvelles quinoléines-2-thiones substituées

En 2018, *Mohammed H. Geesi et al* ont développés une méthode écologique et efficace pour la préparation d'une nouvelle série de quinolinthiones à partir de 7-hydroxy-4-méthyl-2-thiocoumarine et d'arylhyaazides en utilisant l'eau sous irradiation par micro-ondes (160 W, 120°C). La réaction a donné un rendement élevé (92%) seulement en 20 min [74].

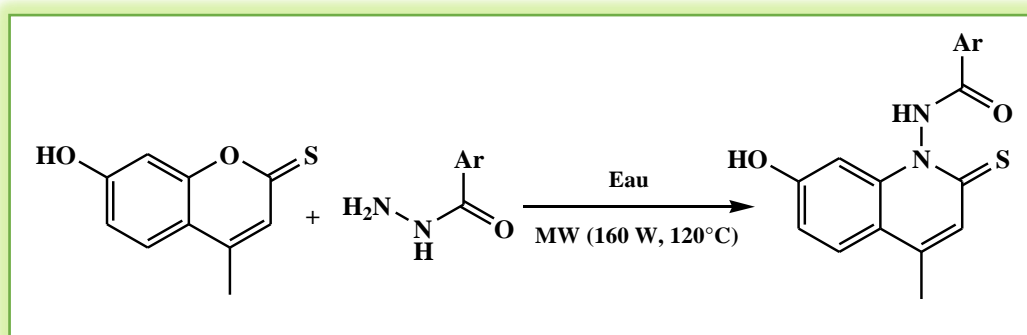


Schéma 43 : Synthèse de quinoléines-2-thiones substituées.

Le mécanisme proposé est :

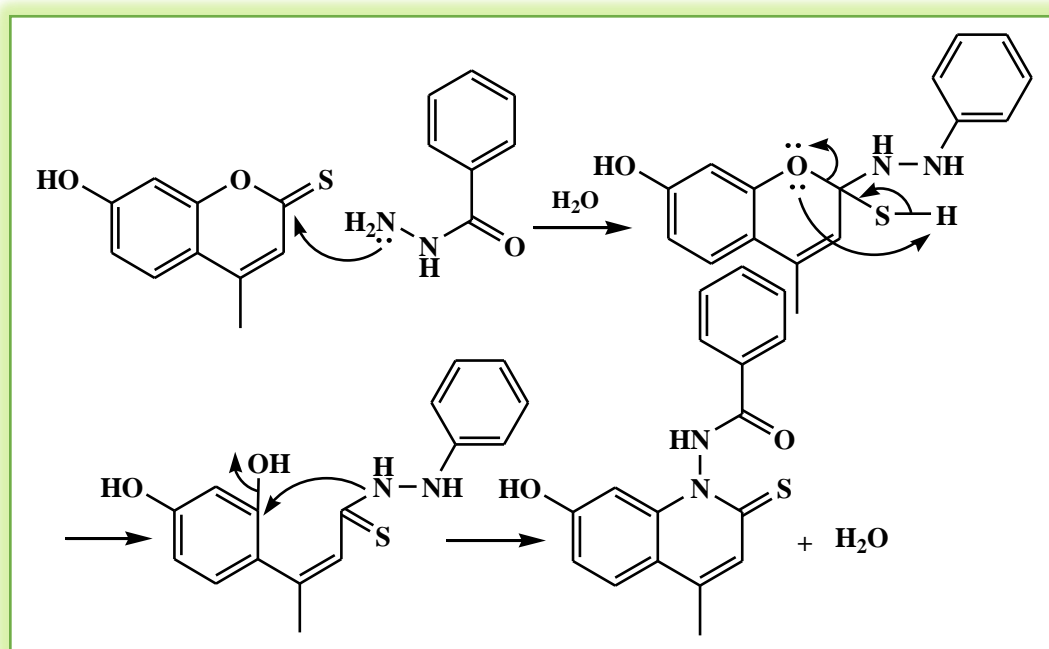


Schéma 44 : Mécanisme de la synthèse de quinoléines-2-thiones substituées.

2. Réactions effectuées sous irradiation ultrasons

2. a. Synthèse de Banerjee

Une série de 2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléines-3-carbonitriles hautement substitués a été synthétisée par ultrasons en 2017, dans une réaction en seule étape par condensations de quatre composants, d'aldéhydes aromatiques, de dimédone, de malononitrile et d'acétate d'ammonium, utilisant K_2CO_3 comme catalyseur dans une solution aqueuse à température ambiante pendant 12-15 min avec d'excellents rendements de 85-92% [75].

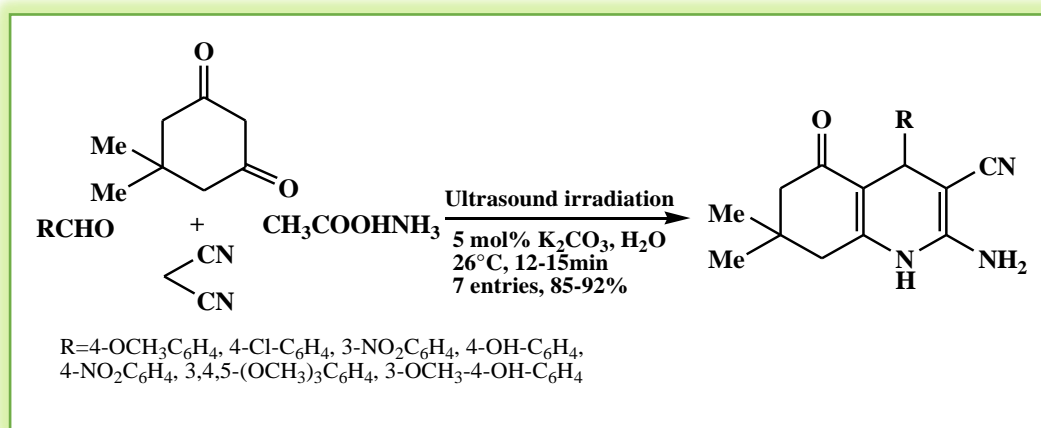


Schéma 45 : Synthèse de Banerjee.

2. b. Synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons

En 2017, *Prasad* a développé une nouvelle stratégie impliquant la construction assistée par ultrasons du cycle quinoléine en présence de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ comme pré-catalyseur et l'oxygène aérien dans l'eau via une réaction à 3 composants d'aniline, d'aldéhydes et d'ester de 3,3-diéthoxypropionate à une température de 60°C pendant 30-60min [76].

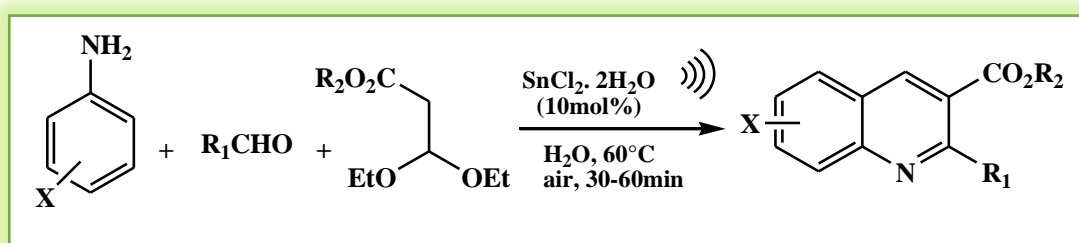


Schéma 46 : Synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons.

Cette synthèse est une réaction multi-étape. Au début, la solution aqueuse de $SnCl_2$ produit du $SnCl_4$ in situ en présence d'air, le catalyseur réel de la réaction, qui par la suite

coordonné avec les deux oxygènes d'acrylate de 3-hydroxy générées à partir de 3,3- ester de diéthoxypropanoate.

D'autre part une réaction entre l'aniline et l'aldéhyde donne une imine E-2 qui réagit avec l'intermédiaire E-1 selon la réaction de Mannich facilitée par SnCl_4 et ultrasons et donne l'intermédiaire E-3 qui, lors de la cyclisation intramoléculaire, a donné l'intermédiaire 1,2-dihydroquinoléine E-4 qui par la suite, en présence d'oxygène aérien et d'ultrasons va fournir le produit souhaité [76].

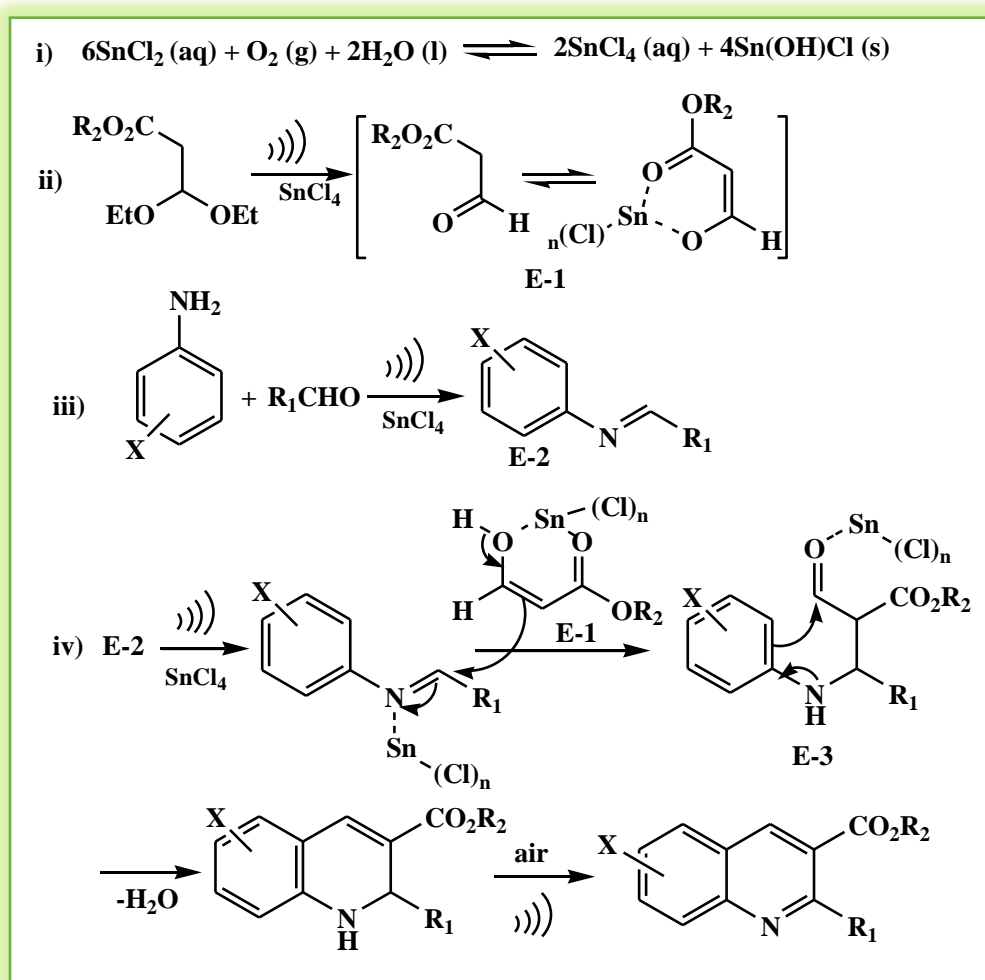


Schéma 47 : Mécanisme de la synthèse catalysée par Sn assisté par ultrasons.

2. c. Synthèse de Devi

En 2020, *Devi* et *al* ont développé un protocole économique, très précieux et durable pour la synthèse de dérivés de 2-méthyl-5-oxo-hexahydroquinoléine-3-carboxylate via une réaction *one-pot* multi-composants de divers benzaldéhydes, 1,3-cyclohexanedione, acétoacétate de benzyle et acétate d'ammonium dans EtOH sous ultrasons irradiation à

température ambiante. Cette approche donne des rendements compris entre 92% et 98% dans des temps de réaction courts (<10 min) [77].

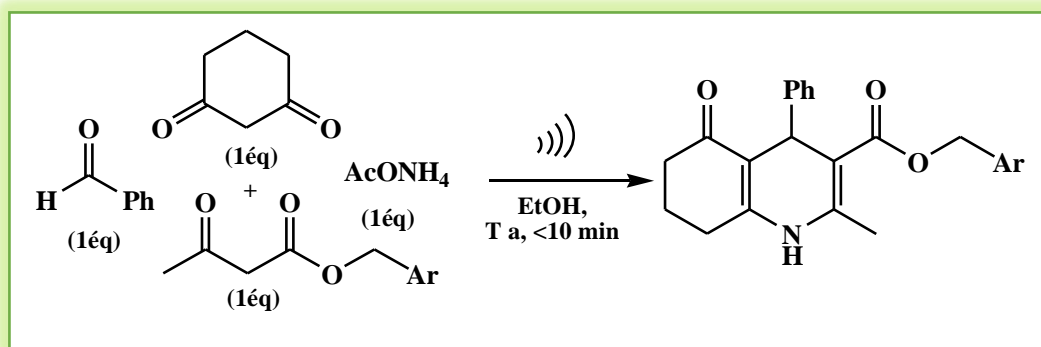


Schéma 48 : Synthèse de Devi.

3. Synthèse photo-catalytique

3. a. Synthèse de Zhou modifiée

En 2018, *Zhou et al* ont décrit une nouvelle approche pour la synthèse de dérivés de la quinoléine sans métal et sous la catalyse d'un photocatalyseur organique, 10-méthyl-9,10-dihydroacridine (AcrH₂), dans une réaction d'annélation en cascade à température ambiante de trois composants de sels d'aryl diazonium, de nitriles et d'alcyne (ou alcène). Cette méthode est efficace et donne des rendements qui peuvent aller jusqu'à 92%, elle est favorisée par la lumière UV [78].

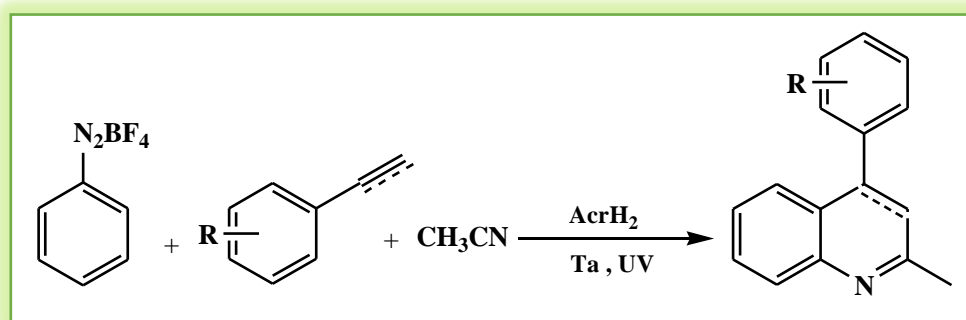


Schéma 49 : Synthèse de Zhou modifiée.

Ils ont proposé un mécanisme cyclique pour cette synthèse où il commence par l'excitation de AcrH₂ sous UV et le transfert d'un seul électron vers le sel d'aryldiazonium générant un radical aryl et un oxydant AcrH₂⁺. Ensuite, le radical aryl sera additionné au nitrile (CH₃CN) pour donner le radical N-phénylnitrilium comme un intermédiaire (A) qui est par la suite oxydé par AcrH₂⁺ pour donner l'intermédiaire carbocation (B) et régénérant le photocatalyseur (AcrH₂). De plus, un intermédiaire (C) sera formé après que l'intermédiaire

(B) réagit rapidement avec l'alcyne (ou alcène) dans des conditions anhydres. Enfin, ce dernier intermédiaire subit une cyclisation électrophile formant de dérivés de quinoléine [78].

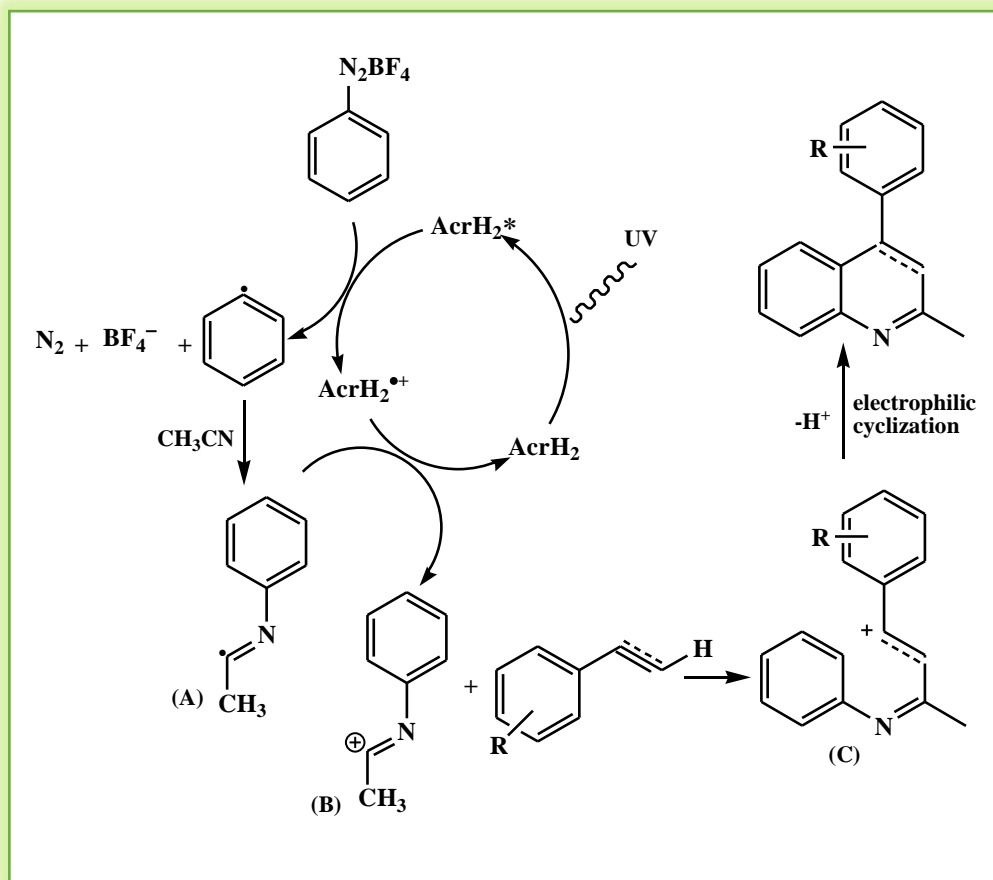


Schéma 50 : Mécanisme de la synthèse de Zhou modifiée.

I.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons essayé de fournir une étude théorique à propos les méthodes de synthèse de la quinoléine et ses dérivés où nous avons exposé les différentes méthodes de synthèse, anciennes à partir des amines aromatiques et différents composés carbonylés caractérisé par les conditions drastiques et récentes respectueuses de l'environnement basées sur l'utilisation des MCR, irradiations micro-ondes, des irradiations UV ainsi que sur ultrasons (en accord avec les principes de la chimie verte).

CHAPITRE II

Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

II.1. Introduction

De nombreux nouveaux agents thérapeutiques ont été développés en utilisant le noyau quinoléique. Par conséquent, la quinoléine et ses dérivés naturels ou synthétiques forment une classe importante de composés hétérocycliques en raison de leur large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques ; tels que les activités antipaludiques, anticancéreuses, antibactériennes, antivirales, antifongiques, anti-inflammatoires, cardiovasculaires, du système nerveux central et autres [77].

II.2. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

II.2.1. Dérivés quinoléiques antibactériens :

Le taux d'apparition de maladies infectieuses difficiles à éradiquer a augmenté et de nouveaux agents antimicrobiens sont nécessaires d'urgence. De nouveaux médicaments antimicrobiens à base de quinoléines ont été développés, en particulier les quinolones qui ont une fonction carboxylique en position 3 [79].

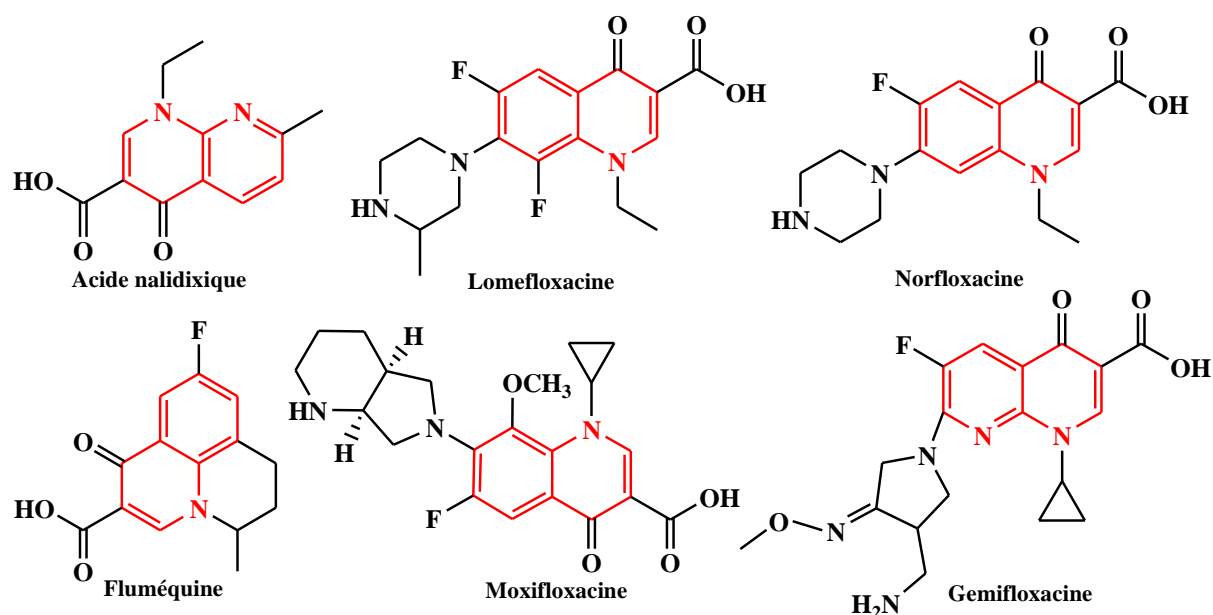


Figure 2 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antibactériennes.

Initialement, l'*Acide nalidixique* est la première quinolone qu'a été découverte en 1958 par *L. Georges* et indiquée à partir de 1962 dans les infections du tractus urinaire comme inhibiteur de l'ADN, il est principalement efficace sur les bactéries à gram (-), plus tard l'ajout

d'un atome de fluor en position 6 conduit à l'avènement des fluoroquinolones à 3 générations [80,81].

La Fluméquine est la première fluoroquinolone de 1^{ère} génération, elle a été brevetée pour la première fois en 1973 par *L. Rikker*, elle tue les bactéries en interférant avec les enzymes qui provoquent le déroulement et la duplication de l'ADN pour traiter les infections des voies urinaires. Ce médicament avait une mauvaise distribution dans les tissus corporels et une activité limitée ce qui pousse les chimistes à synthétiser de nouvelles molécules de 2^{ème} génération [82] telles que: *La Norfloxacin*, le premier choix pour le traitement des infections bactériennes urinaire et biliaire, avec son inhibition de la synthèse d'acide désoxyribonucléique de la bactérie pour l'administration par voie orale [83,84,85], et *la Lomefloxacin*, qui inhibe spécifiquement la synthèse d'ADN bactérien en agissant sur les topoisomérases II [86].

Ensuite, la découverte de *Moxifloxacin* [87] et de *Gemifloxacin* [88] appartenant à la 3^{ème} génération utilisée dans le traitement des infections respiratoires comme la pneumonie et des infections intra abdominales [89] et le traitement de la bronchite chronique et de la pneumonie douce à modérée [90].

II.2.2. Dérivés quinoléiques anti-malariques :

Les infections liées à des parasites de la malaria humaine sont responsables de millions de morts chaque année avec un risque de contamination parmi ces parasites : *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* [91]. Les dérivés quinoléiques présentent depuis longtemps des activités anti-malariques intéressantes pour leurs disponibilités, bonnes efficacités et leurs faibles toxicités [92].

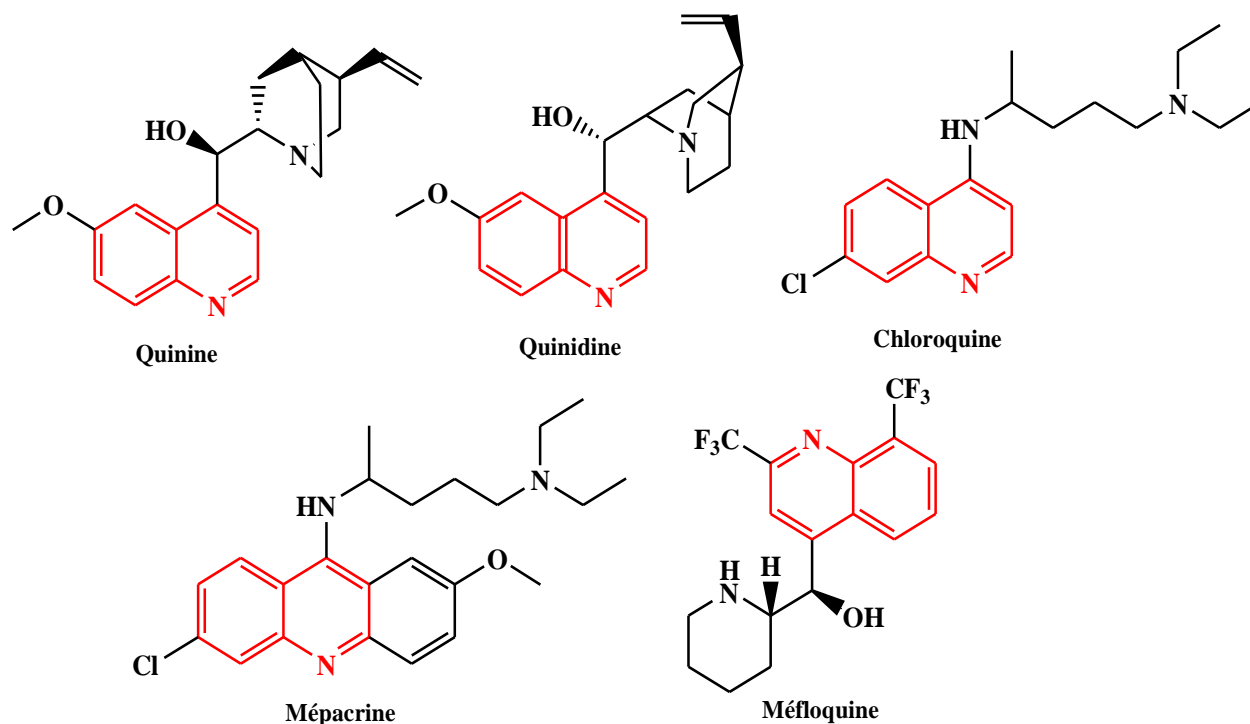


Figure 3 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-malariques.

La Quinine est la première molécule d'origine naturel contre le malaria, elle a été isolée de l'écorce de quinquina utilisée depuis 1638 par voie injectable. C'est un toxique cellulaire qui a prouvé ses efficacités sur des protozoaires [93,94]. En 1833, *Henry et Delondre* ont découvert *la Quinidine*, l'isomère optique de la quinine, qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques que cette dernière ; elle est un régulateur du rythme cardiaque et appartient à la première classe de la famille des antiaritmiques [95, 96].

Un autre médicament très efficace contre le malaria a été découvert en 1932 par *Bayer* et ses collaborateurs, c'est *la Mépacrine* ; mais elle a des effets secondaires: nausée, couleur jaune de la peau [97]. Ces effets ont mené les chimistes a synthétisé de nouvelles molécules ont modifiant la structure de la quinine ; la première été *la Chloroquine*, qui a été décrite en Allemagne en 1934 et mis sur le marché en 1947 [98], pour la prévention et le traitement des crises de paludisme. Il tue les parasites du paludisme en détériorant leur ADN et dans des affections dermatologique et hématologique et contre les infections virales [99]. Il est aussi utilisée dernièrement dans le traitement de COVID-19 [100].

La Méfloquine commercialisée sous le nom *LARIAM®*, est un agent anti-malarique mise sur le marché en 1985 administrée par voie orale. A l'heure actuelle, elle est le seul antipaludique individuel capable de tuer le parasite en une dose. Elle est également utilisée à

des fins préventives grâce à son temps de demi-vie élevé dans le sang (2 à 4 semaines). Son mécanisme d'action est supposé être similaire à celui de la chloroquine [101, 102].

II.2.3. Dérivés quinoléiques anticancéreux (antitumorale, antinéoplasique)

Le cancer se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée des cellules. Cette prolifération anarchique peut affecter la plupart des tissus de l'organisme [103]. La littérature nous a révélé que nombreux agents anti-cancéreux à base de la quinoléine ont été rapportés.

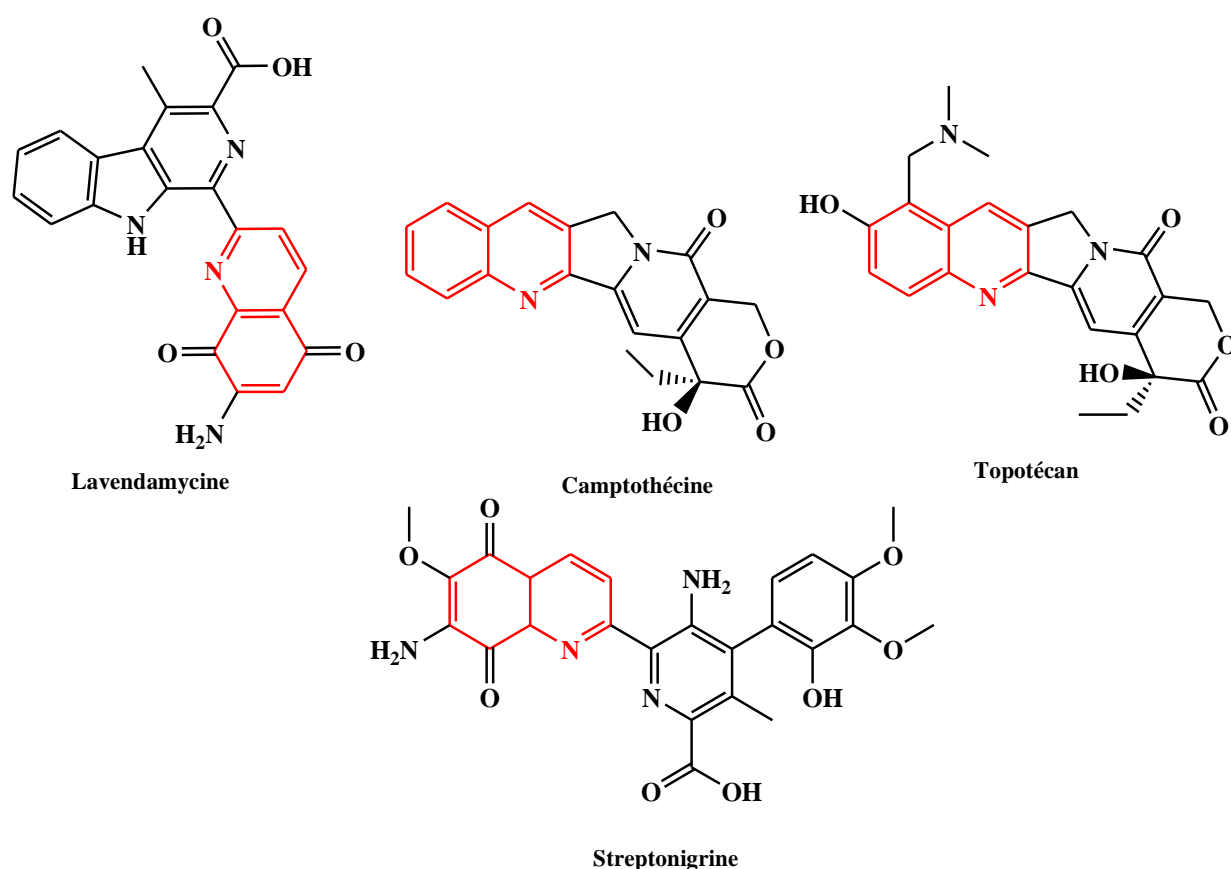


Figure 4 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anticancéreuses.

En 1959, *Rao* et *Cullen* ont révélé l'isolement d'un métabolite brun foncé de *Streptomyces flocculus*, il a montré pour la première fois une activité frappante contre plusieurs tumeurs d'animaux qu'ils ont appelés *la Streptonigrine* [104, 105]. Ultérieurement, une autre molécule anticancéreuse a été identifiée en 1966 par *Wall* et *al*, elle a été isolée à partir d'un arbuste chinois le *camptotheca acuminata* nommée *la Camptothécine* [106]. Cette dernière agit comme inhibiteur de la topoisomérase I parasitant l'action du matériel génétique (ADN) par conséquent tue les cellules cancéreuses [107, 108].

Le développement clinique de la Camptothécine a été interrompu dans les années 70 et était arrêté en raison de ses effets secondaires [106], ce qui pousse les chimistes à synthétiser *le Topotécan* ; un analogue semi-synthétique de la camptothécine alcaloïde végétale, soluble dans l'eau, utilisé sous forme de sel chlorhydrate pour traiter principalement le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon [109, 110].

Par la suite, *la Lavendamycine* d'origine naturelle a été isolée, en 1981, dans le bouillon de fermentation de la bactérie du *Streptomyces lavendulae*. Cette molécule a montré des propriétés antivirale et antimicrobienne mais également anticancéreuse. En effet, elle permet d'inhiber l'activité enzymatique des topoisomérases de type I par conséquent intervient dans les phénomènes de réplication et transcription de l'ADN [111, 112].

II.2.4. Dérivés quinoléiques anti-inflammatoires :

La découverte de médicaments anti-inflammatoires nouveaux et efficaces reste un objectif ambitieux parce que l'inflammation est un problème courant et potentiellement mortel dans les cas d'allergie, de maladies auto-immunes et de rejet d'organes transplantés [113, 114].

Les molécules à base de quinoléine ont été explorées et en cours de développement en tant qu'agents anti-inflammatoires ciblant plusieurs objectifs pharmacologiques [115], à savoir *le Montelukast (SINGULAIR®)* qui a été mis sur le marché en 1998 [116]. Il appartient à la famille des antagonistes des récepteurs des leucotriènes et il est utilisé dans le traitement d'entretien de l'asthme [117]. Aussi *l'Hydroxychloroquine* est indiqué en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices [118]. Cette molécule fait également l'objet de recherches dans le cadre de la lutte contre le Corona Virus en 2020 [119].

D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme analgésiques. Parmi ceux-ci on citera : *la Nicafenine* [120], *la Glafenine* [121] et *la Floctafenine* [122].

D'un autre côté, *F. H. Herencia* et *Coll*, ont étudiés les dérivés de la chalcone quinoléiniques (**a** et **b**) qu'ils sont susceptibles d'inhiber la production de deux enzymes en l'occurrence : le cyclooxygénase (COX-2) et le nitric oxyde synthase (NOX) jouant un rôle capital dans les réactions inflammatoires [123].

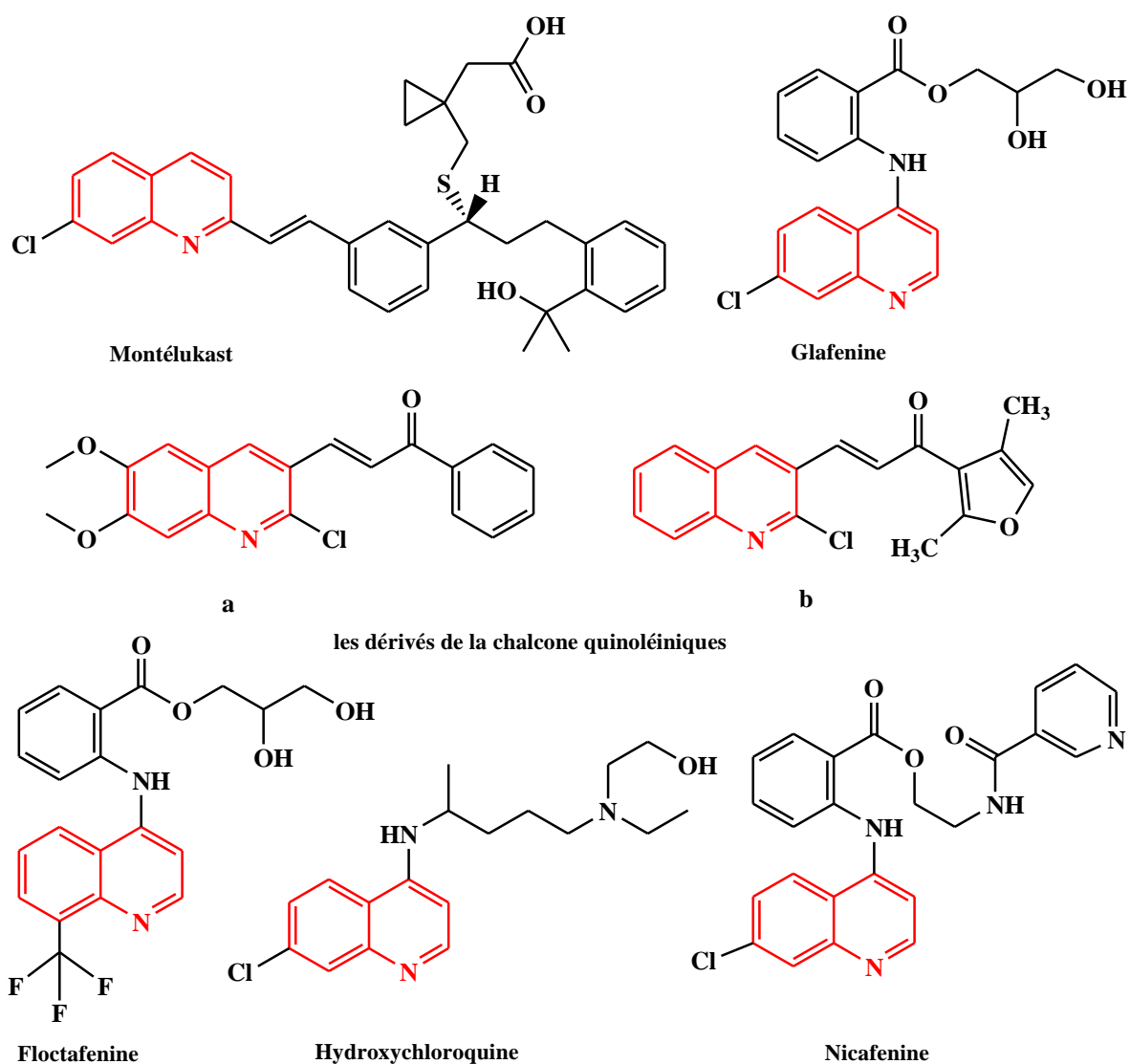


Figure 5 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-inflammatoires.

II.2.5. Dérivés quinoléiques antiviraux (virus SIDA ou VIH) :

Le VIH ou virus de SIDA reste une épidémie sanitaire mondiale majeure [124]. Parmi le profil antiviral, des produits naturels contenant de la quinoléine 8-oxygénée comme sous-structures (**a**, **b**, **c**) avec des dérivés synthétiques de quinoléine contenant des lieurs styryle et amide (**d**, **e**, **f**) telle que les 2-styrylquinoléines et les 8-hydroxyquinoléines sont largement étudiés pour leur activité anti-VIH-1 et agissent par inhibition de l'enzyme intégrase du VIH-1 [125].

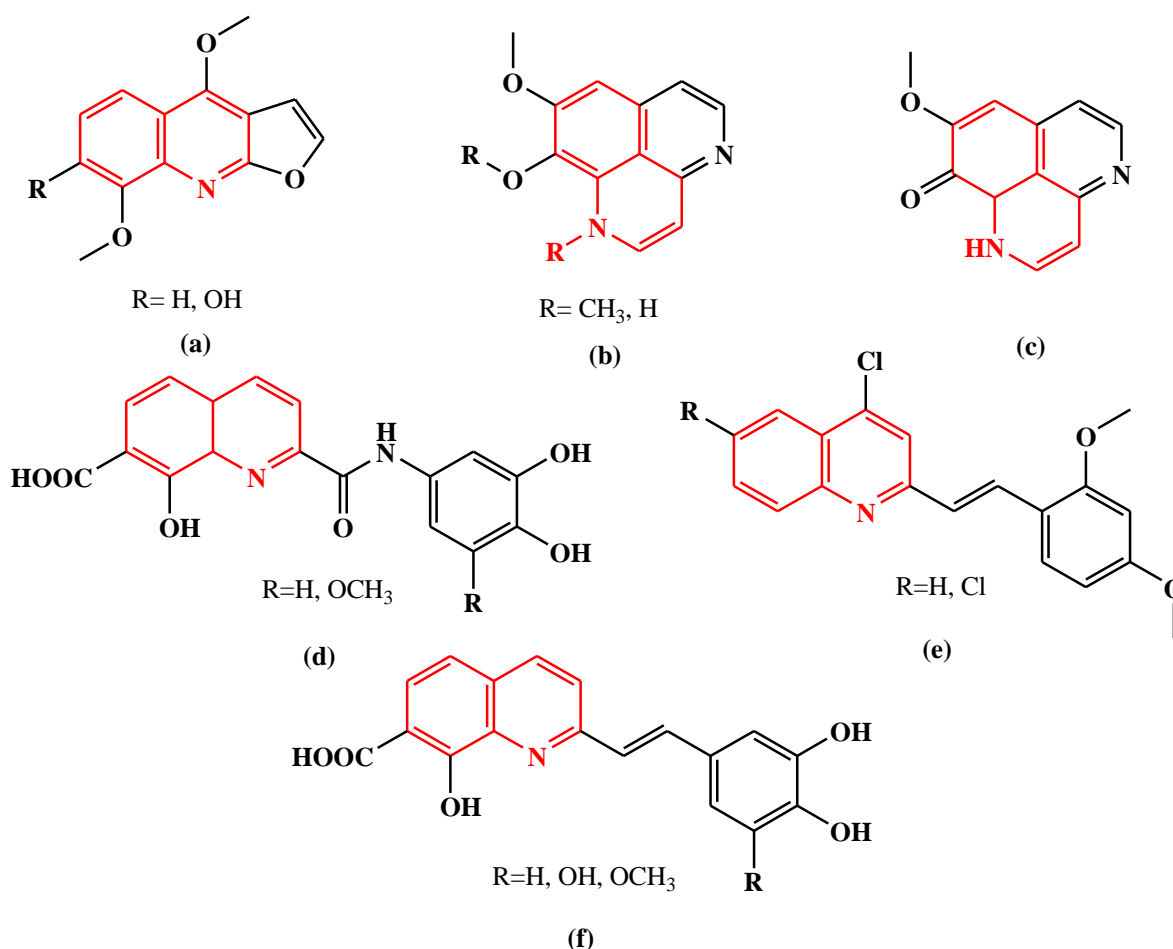


Figure 6 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antivirales.

II.2.6. Dérivés quinoléiques ayant une activité antioxydante :

Encore une fois, le squelette quinoléine joue un rôle important dans l'activité antioxydante, c'est pourquoi, il est source d'attention de plusieurs recherches, où *Naik et al* ont identifié une panelle de composés utiles et faciles accès à différents échafaudages de 2-mercapto/ 2-sélénobenzoquinoléine-3-carbaldéhyde (a) et d'une série de nouvelles 4-aryl-hexahydroquinoléines (b) [10]. Alors que, *Adult et al* ont synthétisé de nouveaux complexes de cuivre-base de Schiff quinoléine (thiosemicarbazone) (c), qui a montré une très bonne destruction des cellules du cancer de la prostate humaine, à IC₅₀ de 5 et 7 M après 72 h de traitement [126], et *Liu et ses collaborateurs* ont signalé la synthèse de deux nouveaux dérivés de 2-oxo-quinoléine-3-carbaldéhyde (4'-hydroxybenzoyl) hydrazone et thiosemicarbazone (d) représentant une activité antioxydante parfaite [127].

Ainsi qu'une nouvelle classe de dérivés de 7,8-dihydroquinolin-5- (1H, 4H, 6H) -one (e), a été synthétisé par *Findik et al*. Elle a une activité antioxydante plus élevée en raison de groupes hydroxyle phénolique [128].

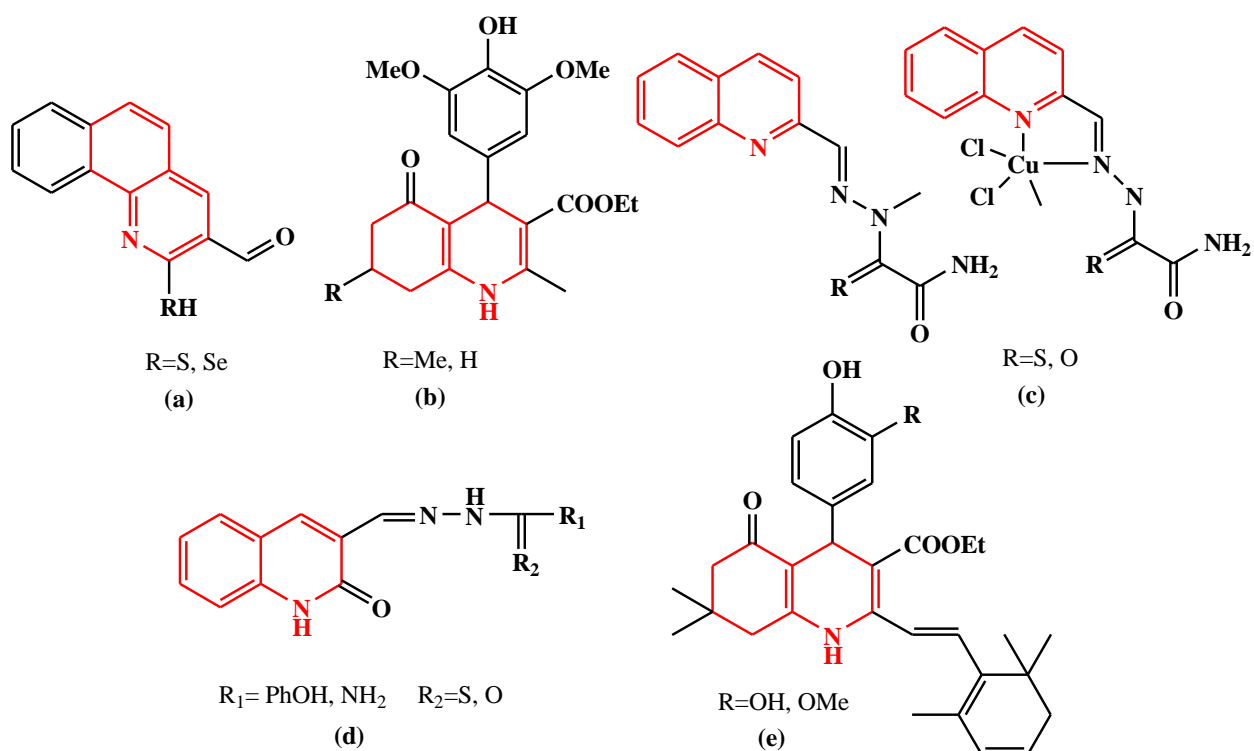


Figure 7 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antioxydantes.

II.2.7. Autres activités

a. Dérivés quinoléiques et les maladies Cardiovasculaire :

L'artériosclérose est une maladie cardiovasculaire, qui affecte les artères élastiques et les artères musculaires les plus volumineuses (troncs coronaires, artères rénales, artères cérébrales...). Leurs tissus deviennent plus rigides et perdent leurs élasticités, avec la formation de plaques d'athérome issu de l'excès du cholestérol [129].

Les molécules à base de quinoléine jouent un rôle thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires, telle que : les dérivés 4-thiophénique de quinoléine (a) qui sont développées par *Cai et al*, en 2007, en tant qu'inhibiteurs de l'HMG CoA réductase et également en tant qu'agents hypocholestérolémiques [130]. Aussi en 2008, certains tétrahydroquinolinamides (b, c) synthétisés par *Ramos et al*, se sont avérés être des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire [131], et d'autre dérivés de tétrahydroquinoléine (d) ont été conçus par *Rano et al*, en 2009, comme inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol [132].

En 2009, une nouvelle série de dérivés biaryléthéramide de la quinoléine (e) a été développée par *Bernotas et al* et elles ont montré une activité en tant qu'agoniste du récepteur hépatique X et sont utiles dans les conditions de dyslipidémie. Ces agents inversent également les conditions de l'artériosclérose [133].

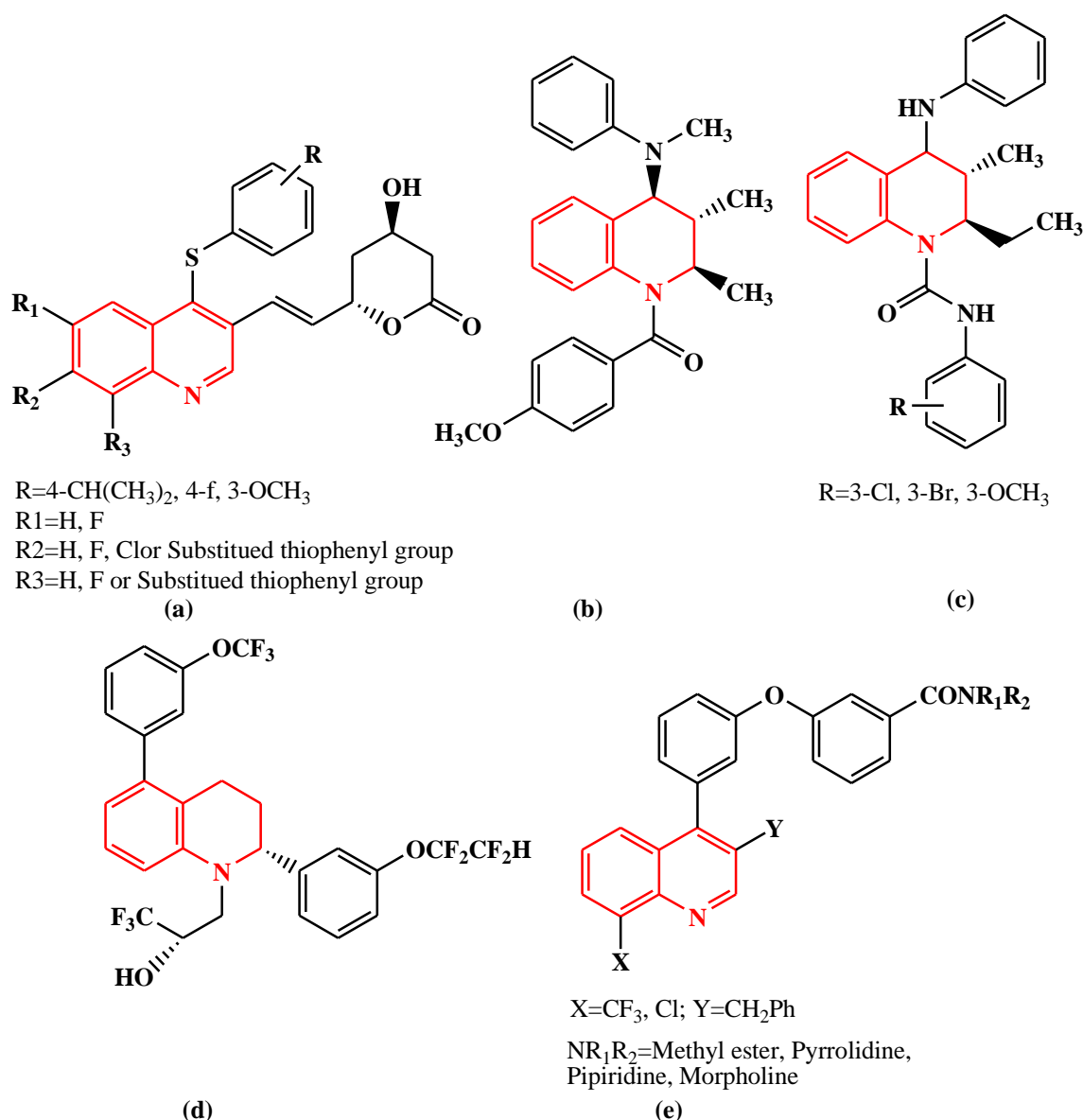


Figure 8 : Structure des dérivés quinoléiques ayant un effet thérapeutique sur les maladies cardiovasculaires.

b. Dérivés quinoléiques antiparasitaires :

Le Pyrvinium (POVANYL®) est un composé qui porte un noyau quinoléique et qui est utilisé pour traiter l'oxyurose, parasitose intestinale due à *Enterobiusvermicularis* [134]. *Le Tiliquinol* et *le Tilbroquinol* sont utilisés en association dans la spécialité *INTERIX®* comme amœbicides de contact. Ils permettent de soigner les infections intestinales dues à *Entamoeba histolytica* [135].

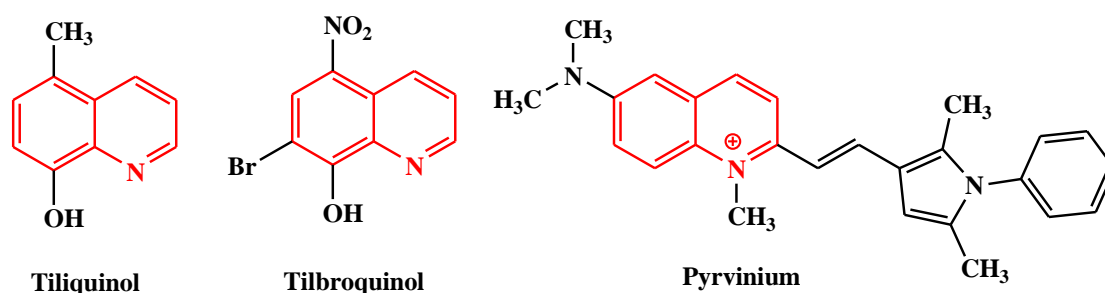


Figure 9 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antiparasitaires.

c. Dérivés quinoléiques anti-tuberculeux :

Les quinoléines : 4-méthoxy-2-phénylquinoléine (**a**), 7,8-méthylène dioxydictamine (**b**) et 4-méthoxy-2-(3',4' méthylène dioxy) -phénylquinoléine (**c**) obtenues des feuilles de *Lunasia amara* (Rutacées) ont montré une activité inhibitrice contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Les alcaloïdes (**a**) et (**c**) ont montré une plus forte activité, ceci a été expliqué par la présence d'un noyau aromatique en C-2 [136].

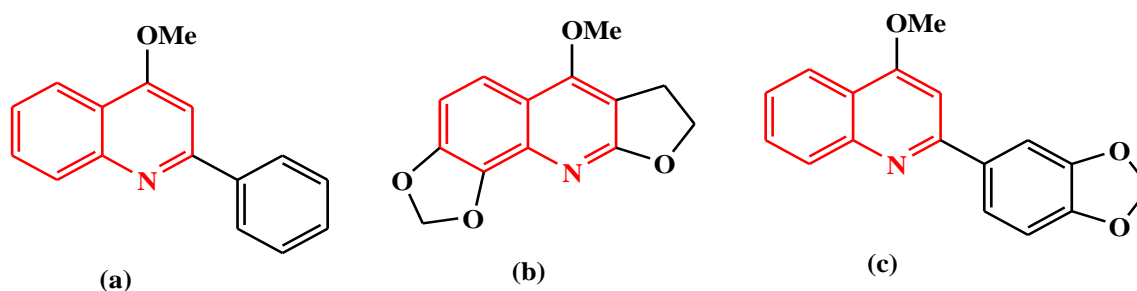


Figure 10 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés anti-tuberculeuses.

d. Dérivés quinoléiques Antifongique :

Certaines tétrahydroquinoléines (**a**) ont été synthétisées par *Gholap et al*, qui se sont avérés posséder une bonne activité antifongique contre *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* et les champignons *Mucor*.

Kharkar et al ont synthétisé quelques dérivés de quinoléine qui présentent de bonnes propriétés antifongiques (**b**). Aussi, *Kumar et al* ont mis au point quelques agents antimycotiques non azolés (**c**) ayant des 2-chloroquinolines liées à une amine secondaire et ont évalué leur activité antifongique contre *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Monascuspurpureus* [13].

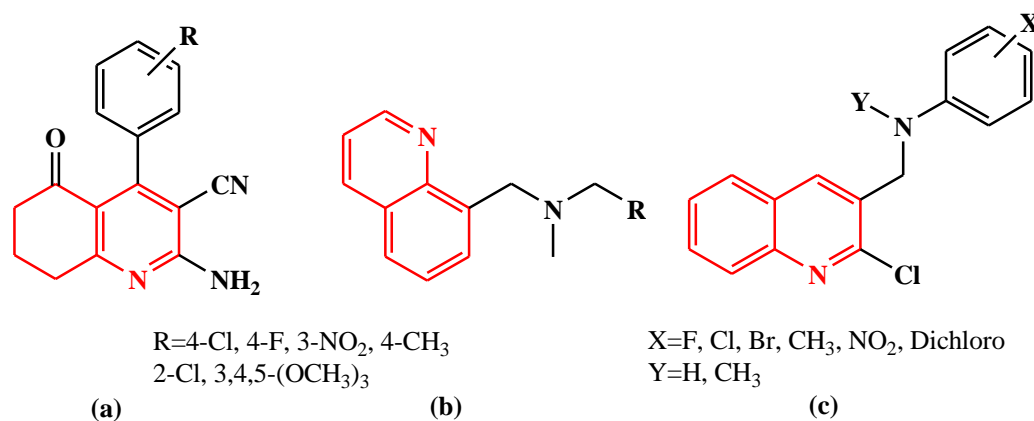


Figure 11 : Structure des dérivés de la quinoléine ayant de propriétés antifongiques.

II.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé l'intérêt biologique et pharmaceutique des dérivés de la quinoléine d'origine naturelle ou synthétique en citant quelques exemples des molécules biologiquement actives et commercialisées au tant que médicaments où l'activité antioxydante ayant fait l'objet de notre attention, ce qui nous a poussé à l'étudier, ses causes, ses conséquences et les méthodes de son évaluation, dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

Radicaux libres et activité antioxydante

III.1. Introduction

La société scientifique, biologiste et chimiste met en évidence le rôle tragique du processus oxydatif incontrôlable provoqué par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) [137], attirant ainsi l'attention sur l'intérêt porté aux antioxydants qui font l'objet de nombreux travaux en plus, leur utilisation dans le traitement de nombreuses maladies.

Dans le cadre de la découverte de nouveaux antioxydants, différentes recherches ont été effectuées et développées sur l'extraction ou la synthèse ainsi que sur l'activité de ces composés, parmi lesquels les plus connus : le β carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques, les flavonoïdes d'origine naturel et les antioxydants synthétiques tels que l'hydroxytoluène butyle (BHT) [138].

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation ; pour évaluer cette activité plusieurs méthodes sont utilisées, in vitro et in vivo, comme : le piégeage du radical DPPH \bullet (diphényl-picrylhydrazyle), le piégeage du peroxyde d'hydrogène, la réduction du fer par la méthode FRAP, la capacité antioxydante par réduction du cuivre CUPRAC et la capacité antioxydante par le test ABTS $^{+\bullet}$, que l'on va étudier en détail au cours de ce chapitre.

III.2. Radicaux libres

III.2.1. Définition :

Les radicaux libres sont des molécules, des atomes ou des ions qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe d'électrons. Ce sont des espèces chimiques qui peuvent être fabriquées naturellement dans nos cellules lors du fonctionnement normal de l'organisme, formées par la perte ou le gain d'électrons à partir d'un composé non radicalaire. Ils peuvent aussi apparaître au moment d'une scission homolytique (rupture symétrique) d'une liaison covalente après laquelle chaque atome conserve un électron et devient un radical libre.

Ces substances sont instables, très réactives, et possèdent un temps de demi-vie extrêmement court (10^{-9} – 10^{-6} S) [139]. En effet, les radicaux libres auront toujours tendance à remplir leurs orbitales en captant un électron pour devenir plus stables : ils vont donc se

réduire en oxydant des autres composés (Système redox) [140], et produisent ainsi des réactions en chaîne qui peuvent aboutir à des dénaturations ou destructions au niveau cellulaire.

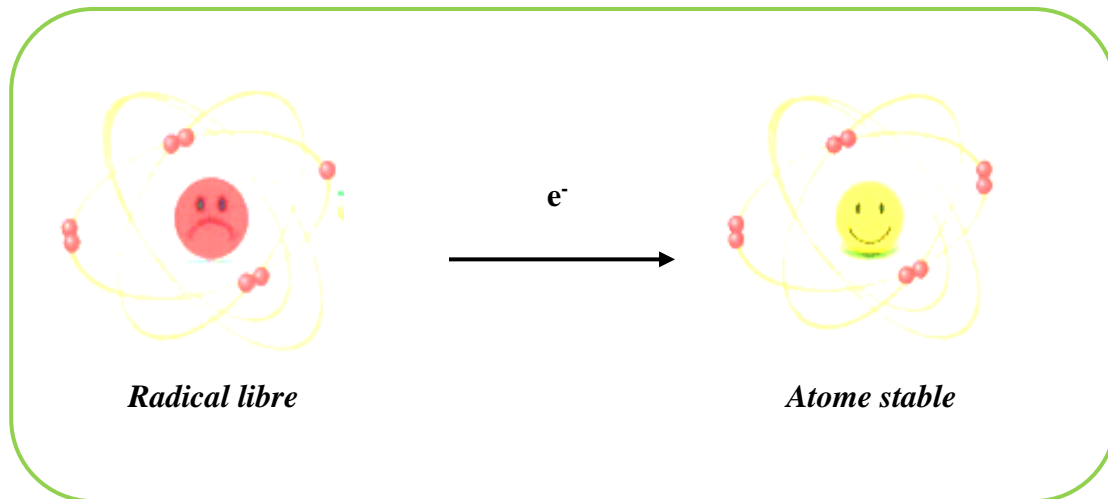


Figure 12 : Passage du radical libre à l'état stable.

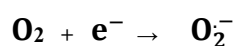
III.2.2. La nature des radicaux libres

a. Espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène ERO sont produites d'une manière accrue lorsque la régulation du métabolisme de l'oxygène est perturbée (stress oxydant). Ces espèces sont responsables, d'une manière directe ou indirecte, de nombreux dommages oxydatifs au niveau moléculaire (acides nucléiques, protéines, lipides...), pouvant affecter considérablement les mécanismes cellulaires [141].

Parmi les principaux ERO on cite les suivantes :

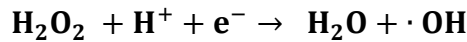
- **L'oxygène moléculaire singulet ($^1\text{O}_2$)** : est un état excité d'oxygène moléculaire qui n'a pas d'électrons non appariés et il est connu comme un puissant agent oxydant, réagissant directement avec une large gamme de biomolécules en raison de sa forte réactivité donc il est souvent assimilé à un radical libre [141, 142].
- **L'anion superoxyde (O_2^-)** : est le résultat d'une réduction monovalente de l'oxygène moléculaire c'est-à-dire l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire :



Sa charge électrique le rend incapable de diffuser à travers les membranes biologiques et intervient comme facteur oxydant dans de nombreuses réactions [143].

➤ **Le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$)** : Il est généré dans les cellules soit par:

- clivage réducteur du peroxyde d'hydrogène :



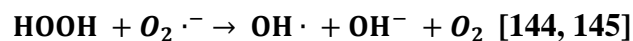
- coupure homolytique du peroxyde d'hydrogène, sous l'influence de rayons ionisants par exemple :



- décomposition du peroxyde d'hydrogène, catalysée par des métaux, en particulier le fer ou le cuivre (réaction de Fenton) :



- interaction de l'eau oxygénée avec l'ion superoxyde (réaction d'Haber-Weiss) :



Le radical hydroxyle formé est extrêmement réactif avec tous les substrats organiques, aussi il est très oxydant, peut initier une peroxydation lipidique qui pourra continuer en chaîne, intervient directement dans la dégradation des acides nucléiques (ADN) et l'oxydation des protéines. C'est le radical le plus dangereux pour l'organisme [140, 146].

➤ **Le radical peroxyde ($\text{ROO}\cdot$)** : Il est issu de l'oxydation de substances organiques initiées par l'oxygène singulet ou le radical hydroxyle. Il a une longue durée de vie et un pouvoir oxydant important mais inférieur à celui de $\text{OH}\cdot$ [147].

On peut conclure que, les radicaux hydroxyles sont les espèces les plus agressives et donc les plus dommageables du stress oxydant, tandis que les radicaux superoxydes semblent peu réactifs [141].

b. Espèces libres non oxygénés

Les espèces libres non oxygénées sont les produits des réactions de certaines molécules avec les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO). Ils peuvent à leur tour réagir avec d'autres molécules et être à l'origine de la multiplication des réactions d'oxydation et de la propagation de dommages oxydatifs.

Nous citerons, par exemple, les radicaux d'acides gras, résultats de l'action des espèces oxygénées sur les membranes biologiques [148].

III.2.3. Impact des radicaux libres oxygénés sur la santé :

Ces espèces oxygénées (ERO), qui sont constamment formés dans le corps humain, peuvent devenir toxiques lorsqu'elles sont générées en excès ou en présence d'une déficience dans les défenses antioxydantes naturelles. Des niveaux élevés de radicaux libres peuvent endommager les biomolécules telles que les lipides, les protéines, les enzymes et l'ADN dans les cellules et les tissus. Cela peut entraîner de nombreuses maladies telles que : le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, auto-immunitaires, le vieillissement et d'autres maladies par la réactivité violente des radicaux libres [149, 150].

III.3. Stress oxydant

Les recherches menées au cours des dernières décennies ont montré qu'un grand nombre de pathologies, parmi lesquelles le cancer, les maladies cardiovasculaires, les démences, les cataractes, ainsi que le déclin de la fonction immunitaire, seraient induites par un facteur déclenchant connu par « le stress oxydant », où la cellule ne contrôle plus la production de radicaux libres oxygénés lorsqu'elle dépasse les capacités de défenses antioxydantes [151].

III.3.1. Définition

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant par la perturbation de l'équilibre endogène entre radicaux libres et antioxydants de courte ou longue durée.

Ce déséquilibre peut être associé soit à une production accrue d'ERO, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante [152, 153].

Un déficit nutritionnel ou mauvaises habitudes alimentaires qui sont pauvres en fruits et légumes où se trouvent la majeure partie des antioxydants nécessaires, l'exposition environnementale prolongée à des facteurs pro-oxydants (soleil, radiations, tabac et médicaments...) sont des principales causes du stress oxydatif, et seront à long terme, capable de devenir un terrain favorable pour l'apparition et le développement de diverses pathologies chroniques liées au vieillissement [154].

Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut du stress oxydant afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser les défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les EOA (espèces oxygénées activées) au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides [155].

III.3.2. Conséquences moléculaires du stress oxydant

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques : oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides [156, 157].

Les principales cibles radicalaires sont :

a. Oxydation de l'ADN

L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est une cible majeure des ERO qui peuvent induire des effets mutagènes ou l'arrêt des réplifications de l'ADN. Ils agissent en provoquant des altérations de bases et des pontages ADN -protéines. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, ce qui donne naissance à un grand nombre de bases modifiées. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine (malondialdéhyde – guanine) ou éthénodérivés [158, 159].

Les radicaux libres peuvent aussi attaquer les protéines qui entrent en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), et entraîner des pontages entre les protéines et les bases azotées de l'ADN; comme ils peuvent attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin [158, 159].

b. Oxydation des lipides

L'attaque des radicaux libres au sein des doubles liaisons lipidiques membranaires, induit des processus de peroxydations en cascade aboutissant à la désorganisation complète de la membrane, altérant de ce fait ses fonctions [160].

c. Oxydation des protéines

La toxicité des ERO s'exerce également sur les protéines. En effet, ils sont capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines altérant également leurs fonctions; Les plus sensibles à leur action sont le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, la cystéine et la méthionine [161]. La toxicité des ERO s'exerce également sur les protéines. En effet, ils sont capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines altérant également leurs fonctions; les plus sensibles à leur action sont le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, la cystéine et la méthionine [156].

III.3.3. Maladies liées au stress oxydant

Le stress oxydant est un facteur d'inflammation et de mutagenèse, responsable de l'apparition de certaines complications dans de nombreuses maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires [162, 163].

Il est aussi considéré comme l'une des principales causes essentielles de plusieurs maladies telles que : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu et le vieillissement accéléré [162, 164].

L'apport d'antioxydants par l'alimentation est un moyen simple de réduire le développement de maladies provoquées par le stress oxydatif [150].

III.4. Composés antioxydants

III.4.1. Définition

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, ajoutée à faible dose à un produit naturellement oxydable à l'air, a la capacité de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce dernier.

Cette définition peut être élargie et le terme "antioxydant" englobe ainsi toutes les substances qui protègent les systèmes biologiques contre les effets délétères potentiels des processus ou réactions qui engendrent une oxydation excessive [165, 166].

L'équilibre entre les antioxydants et les oxydants est généralement appelé « équilibre d'oxydo-réduction ».

Les antioxydants sont classés en deux catégories : la première catégorie comprend les antioxydants endogènes synthétisés dans les cellules, qui se composent d'antioxydants enzymatiques (superoxygène dismutase SOD, glutathion peroxydase GPX et la catalase CAT), et d'autres non enzymatiques (glutathion GSH présente dans toutes les cellules) ; la deuxième catégorie apportée par l'alimentation contient les antioxydants exogènes qui comprennent les vitamines (vitamine C, vitamine E), les oligo-éléments (sélénium, cuivre et le zinc), les médicaments et les polyphénols [167, 168].

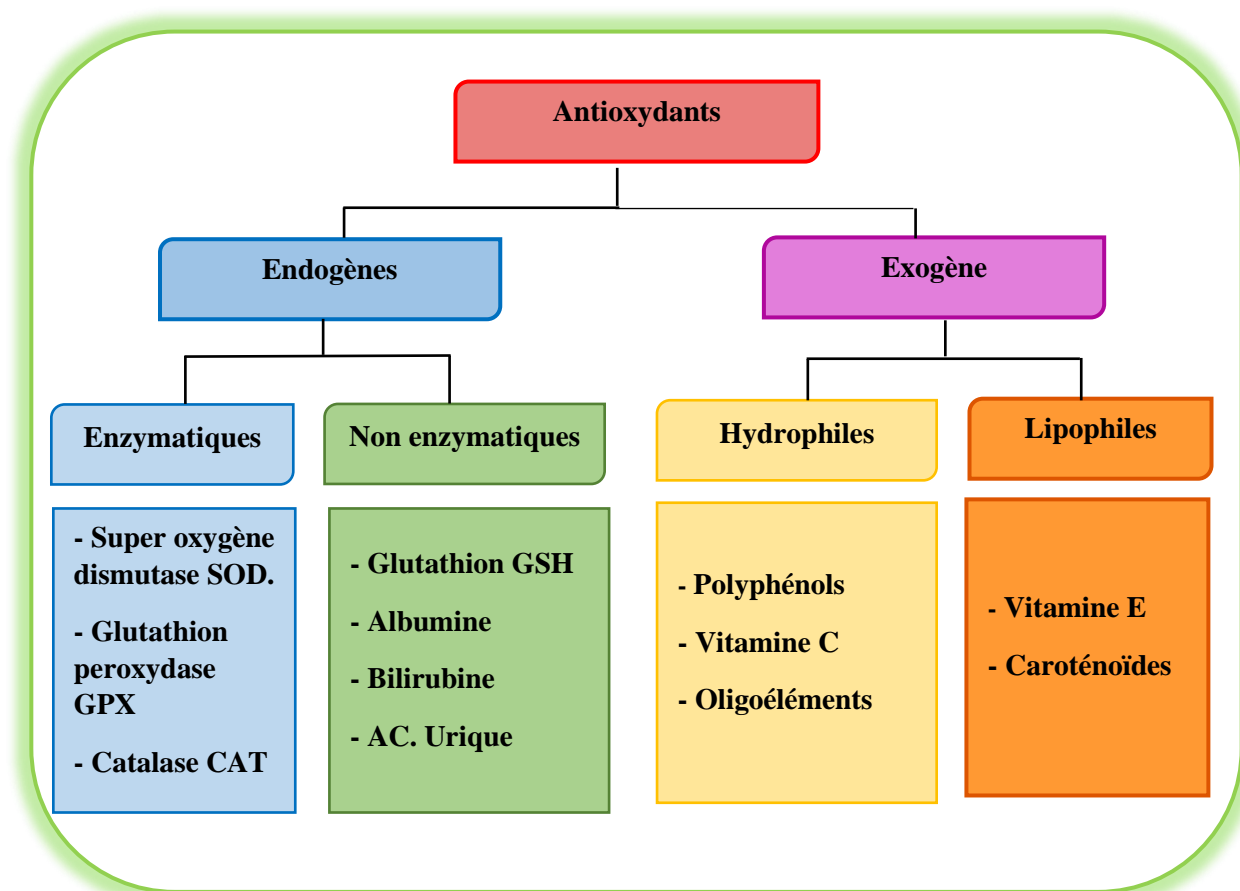


Schéma 51 : Différentes sources des antioxydants.

III.4.2. Rôle des composés antioxydants

Notre organisme possède des systèmes de protection cellulaire ou extracellulaire contre les dommages oxydatifs parmi lesquels les composés antioxydants.

Ils peuvent donc réduire ou régler parfaitement la production des ERO lorsque l'organisme subit un stress oxydant et prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant

l'initiation des chaînes réactionnelles où ils sont connus par leur capacité à réagir directement avec les radicaux libres en les « neutralisant » par réaction de réduction [169, 170].

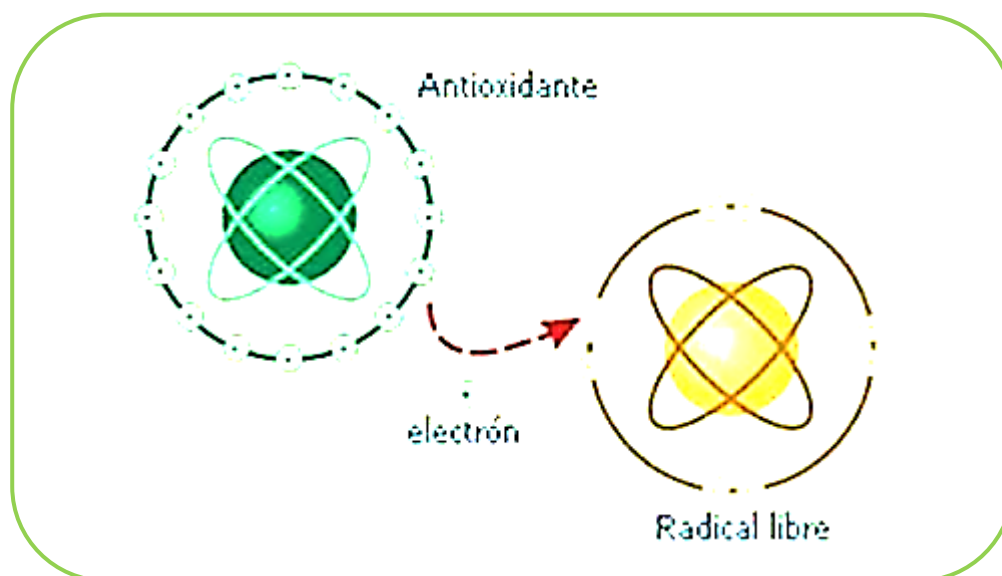


Figure 13 : *Transfert d'électron entre l'antioxydant et le radical libre.*

D'autres antioxydants permettent de diminuer le risque de survenue de nombreuses pathologies et de protéger notre organisme contre ces dernières. Ils permettent de réduire le taux de LDL-cholestérol (mauvais cholestérol) dans le sang et limitent ainsi le risque de maladies cardiovasculaires, car ils empêchent l'oxydation des graisses qui peuvent être nuisibles pour les vaisseaux sanguins.

D'une manière générale, les molécules antioxydantes permettent de diminuer significativement les risques de cancer, elles sont protectrices de l'œil et de la vision et servent à retarder le vieillissement prématuré.

Encore une fois, les antioxydants peuvent aider à limiter les dommages. Par conséquent, la consommation régulière de fruits et légumes permet de diminuer significativement ces risques [171, 172].

III.5. Tests d'évaluation de l'activité antioxydante

Pour évaluer l'activité antioxydante, plusieurs tests sont utilisés; Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, il n'y a pas une méthode universelle par laquelle l'activité antioxydante peut être mesurée

quantitativement d'une façon bien précise. Le plus souvent il faut combiner les réponses de tests différents et complémentaires pour avoir une indication sur la capacité antioxydante de l'échantillon à tester [173].

III.5.1. Piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH•)

Ce test est l'un des premiers tests utilisés pour étudier la relation entre la structure et l'activité antioxydante. Il est recommandé pour des composés contenant des fonctions -SH, -NH et -OH. Le radical libre DPPH• est un composé chimique qui possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de la délocalisation de cet électron, les molécules du radical ne forment pas des dimères et le radical DPPH• reste dans sa forme monomère stable à température ordinaire [174, 3].

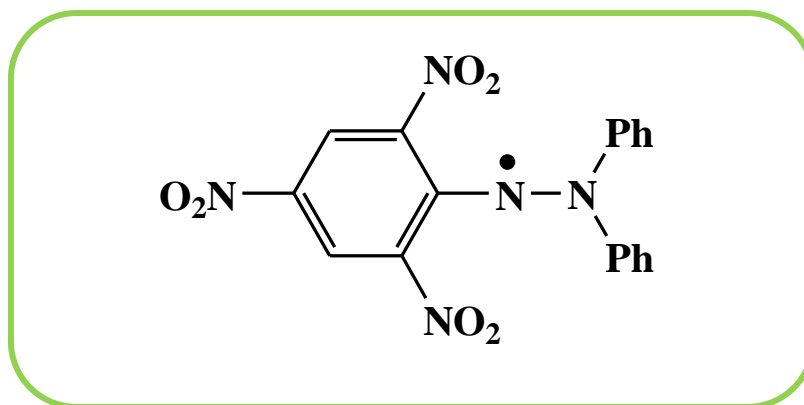


Figure 14 : Structure de radical DPPH•.

❖ Principe

La réduction de ce radical stable par un agent antioxydant en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picryl-hydrazine) induit une perte de sa couleur violette foncée qui va se transformer en jaune pâle. Cette réaction qui s'effectue à température ambiante pour éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles peut être suivie par spectrophotométrie en mesurant la diminution de son absorbance caractéristique entre 515-518 nm provoquée par les antioxydants. Ce test est très utilisé, car il est rapide, facile et non coûteux [175]. L'activité antioxydante s'exprime par le pourcentage d'inhibition calculé par la relation suivante :

$$I(\%) = \left(\frac{A_0 - A}{A_0} \right) \times 100$$

Où : A_0 est l'absorbance de la solution de DPPH sans soluté.

A est l'absorbance de la solution de DPPH en présence du soluté.

Les graphes représentant les pourcentages d'inhibition en fonction de la concentration des solutés permettent de déterminer les valeurs des IC₅₀ ou concentration inhibitrice de 50 % (aussi appelée EC₅₀ pour Efficient concentration 50). Ces valeurs correspondent aux concentrations des échantillons testés nécessaire pour piéger 50 % du radical libre DPPH•. Plus la valeur de IC₅₀ est petite, plus l'échantillon testé présente une activité antioxydante plus forte.

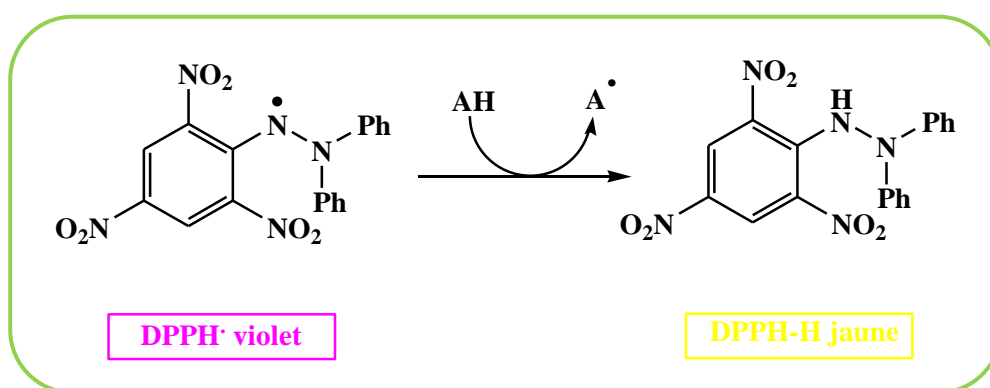


Figure 15 : Réaction de radical DPPH• avec un antioxydant AH.

III.5.2. Piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ scavenging activity)

Une des méthodes les plus communes pour évaluer la capacité du piégeage du peroxyde d'hydrogène est basée sur l'absorption de cette molécule dans le domaine de l'UV. Comme la concentration de H₂O₂ diminue par les composés piégeurs, la valeur d'absorbance de ce dernier à 230 nm diminue également. Néanmoins il est tout à fait normal que les échantillons absorbent également à cette longueur d'onde, exigeant ainsi l'exécution d'une mesure d'une solution à blanc [168, 176].

III.5.3. Réduction de fer par test de FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power or Ferric Reducing Ability of Plasma)

Le test FRAP utilise des antioxydants comme réducteur dans une méthode colorimétrique liée à l'oxydoréduction. A faible pH (3,6), la réduction du complexe ferrique tripyridyl triazine (Fe (III)- TPTZ) (de couleur jaune) en forme ferreuse (Fe (II) – TPTZ) (qui a une couleur bleu intense) peut être surveillée en mesurant le changement d'absorbance à 593 nm (figure 16) [177].

Le changement d'absorbance est donc directement lié au pouvoir réducteur des antioxydants donneurs d'électrons présents dans le mélange réactionnel.

Cette méthode a également été appliquée au plasma mais a été étendue à d'autres fluides biologiques, aliments, extraits de plantes et jus [176]. En résumé, le test FRAP est simple, peu coûteux et peut offrir un indice prévisionnel de la capacité antioxydante.

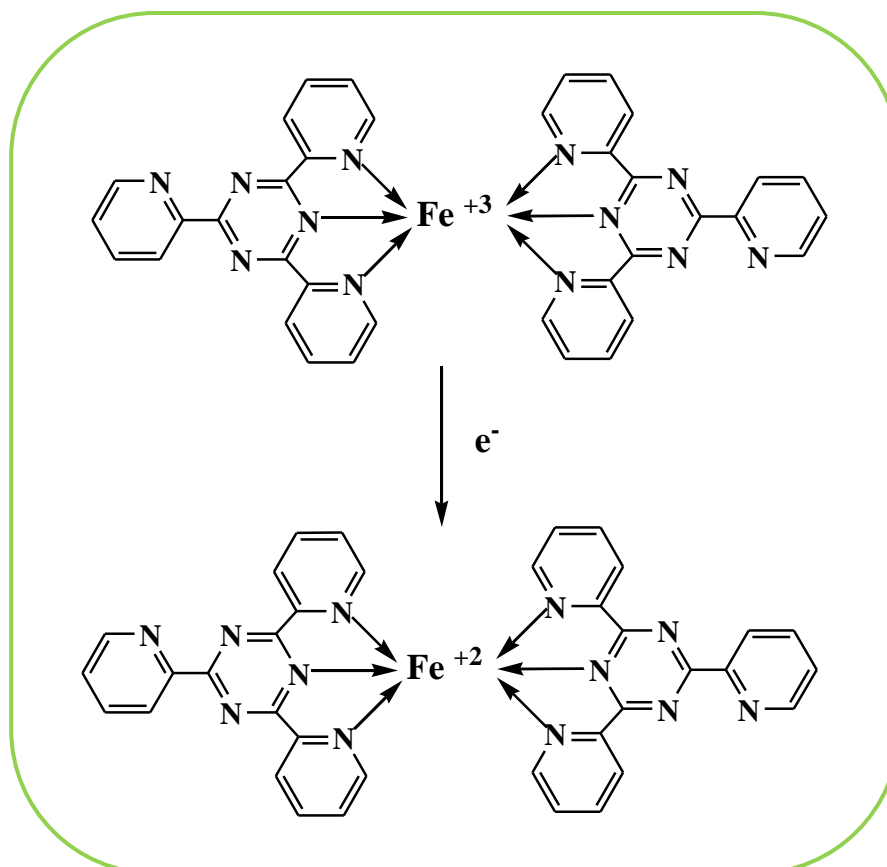


Figure 16 : Réduction du Fe³⁺ - TPTZ en Fe²⁺ - TPTZ.

III.5.4. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

La méthode CUPRAC (Cupric ion Reducing Antioxidant Capacity) a été développée par *Apak* en 2004 pour mesurer la capacité antioxydante par réduction du cuivre (Cu^{+2} en Cu^+) [40]. Elle est utilisée pour une grande variété de polyphénols, les acides phénoliques, les acides hydroxy cinnamiques, flavonoïdes, ainsi que pour des thiols, les antioxydants synthétiques et les vitamines C et E [179].

❖ Principe

Le principe de ce test est basé sur le suivi du changement de l'absorbance du complexe « néocuproïne (Nc)-ions cuivrique » $[\text{Nc-Cu}^{2+}]$ qui subit une réduction par un agent antioxydant produisant un complexe chromogène de Nc-Cu^+ . Cette réaction est quantifiée spectrophotométriquement à une longueur d'onde de 450 nm [180].

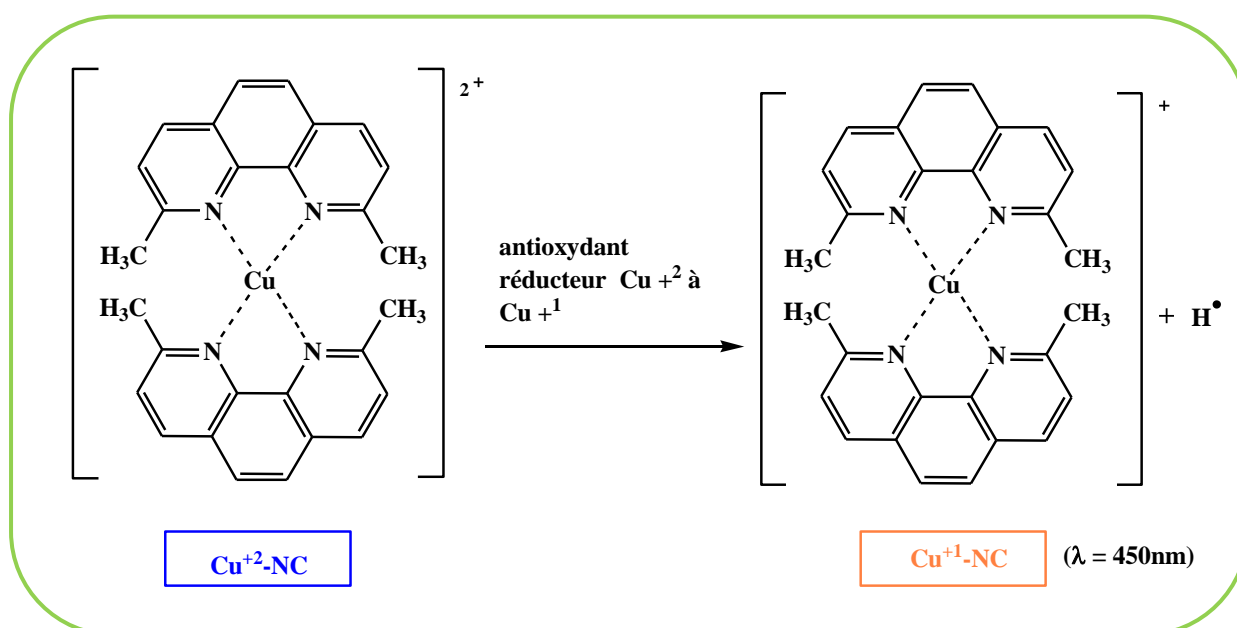


Figure 17 : Réaction de CUPRAC par une molécule antioxydante.

III.5.5. Test de la capacité antioxydante par le test ABTS⁺

L'ABTS⁺ ou acide 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) est un cation radicalaire libre stable formé par arrachement d'un électron (e^-) à un atome d'azote de

l'ABTS. Il est très utilisé pour l'évaluation du pouvoir antioxydant des fluides biologiques, des mélanges complexes ou bien des composés purs [181].

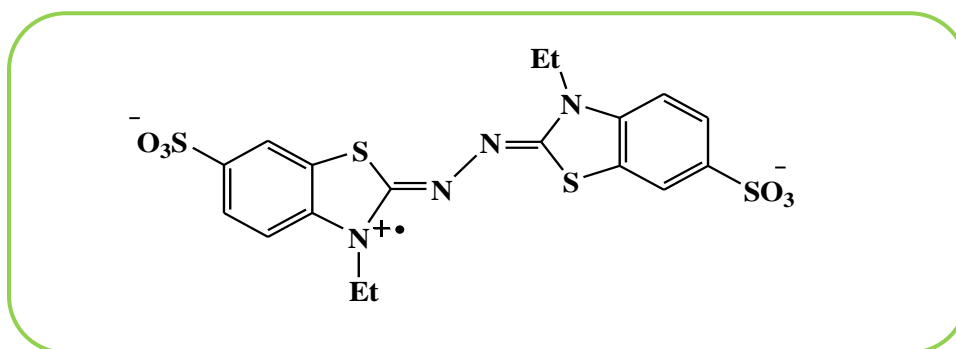


Figure 18 : Structure du radical stable ABTS^{•+}.

❖ Principe

Le radical cation ABTS^{•+} (sel d'ammonium) est formé par oxydation en présence de persulfate de potassium (K₂S₂O₈) pour donner une solution colorée en bleue à verte montrant des maxima à 645, 734 et 815 nm [180].

L'ajout d'un antioxydant, donneur de H[•] qui sera piégé par l'atome d'azote, réduira ce radical et provoquera la décoloration du mélange. Cette réaction est suivie par spectrophotométrie généralement à 734 nm. La décoloration est proportionnelle à la concentration en antioxydants.

Les résultats obtenus sont comparés avec un antioxydant de référence, le Trolox (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique) dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E sans la chaîne aliphatique. Plus l'absorbance finale est faible, plus l'antioxydant est efficace.

La méthode est rapide, de plus, le radical ABTS^{•+} est stable et soluble dans l'eau et les solvants organiques, permettant la détermination de la capacité antioxydante des composés hydrophiles et lipophiles [182, 183].

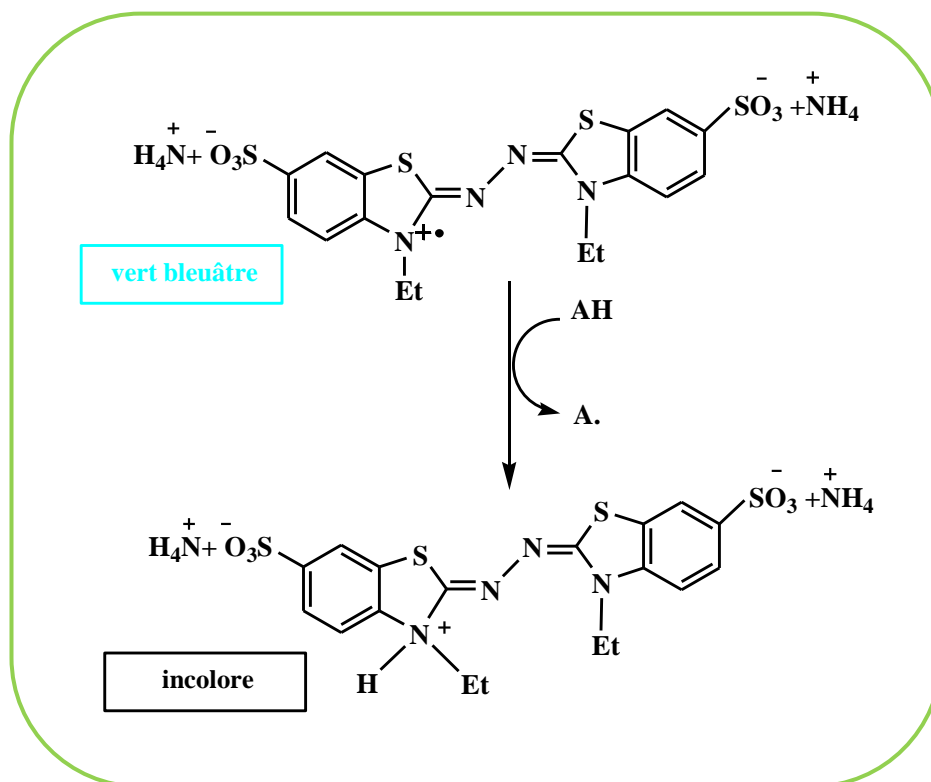


Figure 19 : Réaction chimique de l'ABTS.

III.6. Conclusion

Ce chapitre a mis en valeur les antioxydants et l'évaluation de l'activité antioxydante de molécules synthétiques et extraits de plantes. Il a été préparé sur la base de recherches documentaires abondantes où nous avons donné un aperçu théorique sur les radicaux libres, le stress oxydant et leur impact sur la santé ; nous nous sommes intéressés aussi aux antioxydants et leur rôle ainsi que les différentes méthodes utilisées pour évaluer l'activité antioxydante de ces composés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail a été pour nous une très bonne expérience, ainsi qu'une bonne initiation de la recherche scientifique et ceci grâce au travail de laboratoire et de recherche bibliographique concernant les dérivés de la quinoléine et l'évaluation de leur activité antioxydante.

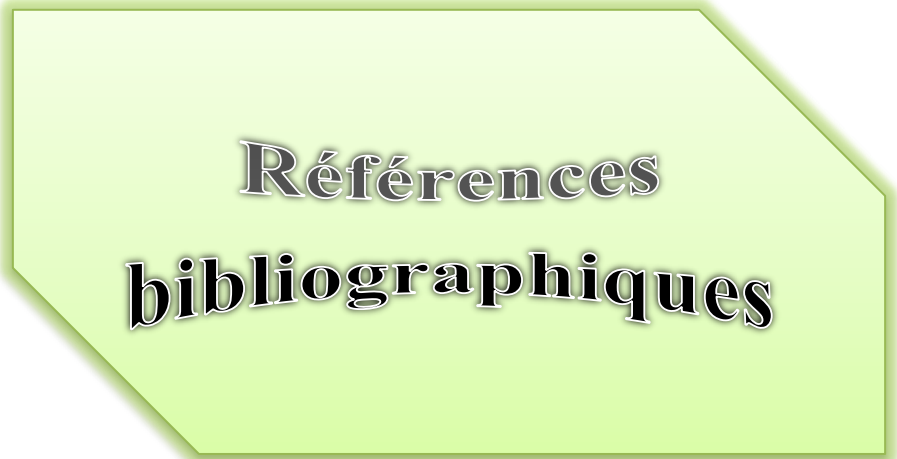
A cause de la situation exceptionnelle cette année en raison du Corona virus, le côté pratique a été annulé, et les travaux ont été limités au côté théorique uniquement pour cela notre simple travail a été réalisé en deux parties :

Dans la première partie on s'est intéressé à faire une étude théorique qui porte sur les différentes méthodes de synthèse, anciennes et récentes, utilisées pour la préparation de quelques dérivés quinoléiniques, là où nous avons commencé à mettre en œuvre la synthèse de *Pfitzinger*, qui malheureusement a été annulée avec l'émergence de la pandémie COVID-19 et la fermeture des laboratoires. De plus nous avons exposé l'intérêt biologique de ce type de composés, naturels ou synthétiques, et de leurs utilisations dans les domaines de la chimie et de la biologie.

La deuxième partie a été intitulée l'intérêt biologique de ce type de composés synthétiques ou d'origine naturelle et de leurs utilisations dans les domaines de la chimie et de la biologie.

La troisième partie a été réservée à l'étude du potentiel antioxydant, son intérêt et les principaux tests utilisés pour l'évaluer.

Nous ne pouvons que nous réjouir de ce travail de mémoire de master qui nous a permis de nous mettre sur les rails de la recherche scientifique et nous espérons que l'occasion nous sera offerte pour la continuité dans ce domaine afin de poursuivre d'autres études complémentaires.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

- [1] García-Valverde M, and Torroba. T. Sulfur-nitrogen heterocycles. *Molecules*. 10, 2, (2005), 318-320.
- [2] Rajput AP, and Kankhare AR. Synthetic utility of aza-heterocyclics: A Short Review. *International journal of pharmaceutical science invention*. 6, 3, (2017), 19-25.
- [3] Popovici C, Saykova I, and Tylkowski B. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industriel*. 4, (2009), 25-39.
- [4] Hamid AA, Aiyelaagbe OO, Usman LA, Ameen OM, and Lawal A. Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of pure and applied chemistry*. 4, 8, (2010), 142-151.
- [5] Poljsak B, Šuput D, and Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013, (2013), 1-11.
- [6] Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of toxicology*. 94, (2020), 651–715.
- [7] Huang D, Ou B, and Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*. 53, 6, (2005), 1841-1856.
- [8] Baba YF, Sert Y, Rodi YK, Hayani S, Mague JT, Prim D, Marrot J, Chahdi FO, Sebbar NK, and Essassi EM. Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and DFT calculations, and antioxidant activity of 2-oxo-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxylate derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 1188, (2019), 255-268.
- [9] Nagaraju K, Bhaskaruni VH, Kishore R, Maddila S, Singh P, and Jonnalagadda SB. Synthesis and antioxidant evaluation of a new class of thienopyrimidinerhodanine hybrids. *Letters in Drug Design & Discovery*. 15, 2, (2018), 118-126.
- [10] Orhan Puskullu M, Tekiner B, and Suzen S. Recent studies of antioxidant quinoline derivatives. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 13, 3, (2013), 365-372.
- [11] Pérez-Mayoral E, Calvino-Casilda V, Godino M, López-Peinado AJ, and Martín-Aranda RM. Porous catalytic systems in the synthesis of bioactive heterocycles and related compounds. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. (2015), 377-408.
- [12] Mandewale MC, Thorat B, Patil U, Kale B, and Yamgar R. Developments in quinoline synthesis: a review. *Heterocyclic Letters*. 5, 3, (2015), 475-488.

Références bibliographiques

- [13] Rajesh YB. Quinoline heterocycles: synthesis and bioactivity. *Heterocycles-Synthesis and Biological Activities*. (2018), 1-18.
- [14] Ramann GA, and Cowen BJ. Recent advances in metal-free quinoline synthesis. *Molecules*. 21, 8, (2016), 986.
- [15] Marella A, Tanwar OP, Saha R, Ali MR, Srivastava S, Akhter M, Shaquiquzzaman M, and Alam MM. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 21, 1, (2013), 1-12.
- [16] Shang XF, Morris-Natschke SL, Liu YQ, Guo X, Xu XS, Goto M, Li JC, Yang GZ, and Lee KH. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal research reviews*. 38, 3, (2018), 775-828.
- [17] Jones, G. The Physical and Chemical Properties of Quinoline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines, Part I*. 32, (2008), 1–92.
- [18] Desai NC, and Dodiya AM. Microwave-Induced Synthesis of Various Quinoline Derivatives: Green Methodologies in Organic Synthesis. *Green Chemistry: Synthesis of Bioactive Heterocycles*. (2014), 163-200.
- [19] Prajapati, SM, Patel KD, Vekariya RH, Panchal SN, and Patel H D. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Adv*. 4, 47, (2014), 24463–24476.
- [20] Kouznetsov VV, Mendez LY, and Gomez CM. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Current Organic Chemistry*. 9, 2, (2005), 141-161.
- [21] Skraup VZ, and Vorläufige M. Eine synthese des chinolins. *Bull. soc. chira*. 28, (1880), 62.
- [22] Jones G. Synthesis of the quinoline ring system. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines, Part I*. 32, (1977), 93-318.
- [23] Wang Z. Skraup Reaction (Skraup Quinoline Synthesis, Skraup Synthesis). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. (2010), 2603-2608.
- [24] Douara B, Manachou M, Merabet N, Boughdiri S, and Belkhiri L. Experimental and theoretical study of quinoline derivatives obtained by slight modifications of the standard skraup reaction. *Journal of Molecular Structure*. 1193, (2019), 416-428.
- [25] Saggadi H, Luart D, Polaert I, Estel L, and Len Ch. Vers la synthèse sélective sous activation micro-onde de quinoléines et phénanthrolines à partir d'un composé biosourcé: le glycérol. *L'actualité chimique*. 390, (2014), 77-78.
- [26] Li JJ. Skraup quinoline synthesis. *Name Reactions*. (2014), 562-563.

Références bibliographiques

- [27] Yamashkin SA, and Oreshkina EA. Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the Skraup and Doebner-Miller methods (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 42, 6, (2006), 701-718.
- [28] Smith PWG, and Tatchell AR. Heterocyclic chemistry, I. *Aromatic Chemistry*. (1969), 222-247.
- [29] Denmark SE, and Venkatraman S. On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*. 71, 4, (2006), 1668-1676.
- [30] Doebner O, and Miller WV. Ueber chinaldinbasen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 16, 2, (1883), 2464-2472.
- [31] Yalgin H, Luart D, and Len C. First examples of Doebner-Miller reaction in flow: Efficient production of 2-methylquinoline derivatives in water. *Journal of Flow Chemistry*. 6, 2, (2016), 80-85.
- [32] Forrest TP, Dauphinee GA, and Miles WF. On the mechanism of the Doebner-Miller reaction. *Canadian Journal of Chemistry*. 47, 11, (1969), 2121-2122.
- [33] Knorr L. Synthetic Experiments with Acetoacetic Ester. *Justus Liebigs Ann Chem*. 236, (1886), 69-115.
- [34] Conrad M, and Limpach L. Synthesen von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 20, 1, (1887), 944-948.
- [35] Li JJ. Conrad-Limpach reaction. *Name Reactions*. (2009), 133-134.
- [36] Milcent R. Chimie organique hétérocyclique : structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels. *L'éditeur : EDP Sciences*, (2003).
- [37] Sloop JC. Quinoline formation via a modified Combes reaction: Examination of kinetics, substituent effects, and mechanistic pathways. *Journal of Physical Organic Chemistry*. 22, 2, (2009), 110-117.
- [38] Li JJ. Combes quinoline synthesis. *Name Reactions*. (2014), 155-156.
- [39] Khan MA, Miller K, Rainsford KD, and Zhou Y. Synthesis and antimicrobial activity of novel substituted ethyl 2-(quinolin-4-yl)-propanoates. *Molecules*. 18, 3, (2013), 3227-3240.
- [40] Gould RG, and Jacobs WA. The synthesis of certain substituted quinolines and 5, 6-benzoquinolines. *Journal of the American Chemical Society*. 61, 10, (1939), 2890-2895.
- [41] Li JJ. Gould-Jacobs reaction. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. (2006), 269-270.
- [42] Friedlaender P. Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 15, 2, (1882), 2572-2575.

Références bibliographiques

- [43] Fallah-Mehrjardi M. Friedlander Synthesis of Poly-Substituted Quinolines: A Mini Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 14, 3, (2017), 187-196.
- [44] Yadav JS, Reddy BV, and Premalatha K. Bi (OTf) 3-catalyzed Friedländer heteroannulation: A rapid synthesis of 2, 3, 4-trisubstituted quinolines. *Synlett*. 2004, 06, (2004), 963-966.
- [45] Bu X, and Deady LW. A preparation of methyl 2-amino-3-formylbenzoate and its use in Friedlander synthesis. *Synthetic communications*. 29, 23, (1999), 4223-4233.
- [46] Das B, Damodar K, Chowdhury N, and Kumar RA. Application of heterogeneous solid acid catalysts for Friedlander synthesis of quinolines. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 274, 1-2, (2007), 148-152.
- [47] Li JJ. Friedländer quinoline synthesis. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. (2007), 243.
- [48] Úbeda JJ, Villacampa M, and Avendaño C. Friedländer synthesis of substituted quinolines from N-pivaloylanilines. *Synthesis*. 1998, 08, (1998), 1176-1180.
- [49] Pfitzinger W. Chinolinderivate aus isatinsäure. *Journal für Praktische Chemie*. 33, 1, (1886), 100-100.
- [50] Shvehkheimer MA. The Pfitzinger Reaction (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 40, 3, (2004), 257-294.
- [51] Tatarinov DA, Bogdanov AV, Buzykin BI, and Mironov VF. Pfitzinger reaction of dialkyl (aryl)(2-methyl-4-oxopent-2-yl) phosphine oxides. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 50, 4, (2014), 518-520.
- [52] Lv Q, Fang L, Wang P, Lu C, and Yan F. A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acid derivatives by Pfitzinger reaction of isatin with ketones in water. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 144, 3, (2013), 391-394.
- [53] Sangshetti JN, Zambare AS, Gonjari I, and Shinde DB. Pfitzinger reaction in the synthesis of bioactive compounds-a review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 11, 2, (2014), 225-250.
- [54] Niementowski S. Synthesen der Chinolinderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 27, 2, (1894), 1394-1403.
- [55] Chongau RJ, Siddiqui MA, and Snieckus V. Synthetic connections to the aromatic directed metalation reaction. A modified von niementowski quinoline synthesis from anthranilamides. *Tetrahedron letters*. 27, 44, (1986), 5323-5326.

Références bibliographiques

- [56] Poronik YM, Klajn J, Borzęcka W, and Gryko DT. The Niementowski reaction of anthranilic acid with ethyl acetoacetate revisited: a new access to pyrano [3, 2-c] quinoline-2, 5-dione. *Organic Chemistry*. Part ii, (2017), 7-11.
- [57] Fuson RC, and Burness DM. A New Synthesis of 2-Aryl-4-hydroxyquinolines1. *Journal of the American Chemical Society*. 68, 7, (1946), 1270-1272.
- [58] Son JK, Kim SI, and Jahng Y. A modified Niementowski reaction for the synthesis of 4-hydroxyquinoline and its related compounds. *Heterocycles*. 55, 10, (2001), 1981-1986.
- [59] Vicente J, Chicote MT, and Jes A. About the intermediacy of 1, 2-dihydroquinazolinium salts in the Friedländer–Borsche synthesis of quinolinium salts in acidic medium. *Tetrahedron letters*. 52, 47, (2011), 6298-6302.
- [60] Cheng CC, and Yan SJ. The Friedländer Synthesis of Quinolines. *Organic Reactions*. 28, (2004), 37-201.
- [61] Levin J, and Riehm P. Ueber ein Tetramethylchinolin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 19, 1, (1886), 1394-1395.
- [62] Wang Z. Riehm Quinoline Synthesis. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. (2010), 2385-2387.
- [63] Engler C, and Riehm P. Ueber die Einwirkung von Aceton auf Anilin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 18, 2, (1885), 3296-3297.
- [64] Guchhait SK, Jadeja K, and Madaan C. A new process of multicomponent Povarov reaction–aerobic dehydrogenation: synthesis of polysubstituted quinolines. *Tetrahedron Letters*. 50, 49, (2009), 6861-6865.
- [65] Li JJ. Povarov reaction. *Name Reactions*. (2014), 493-494.
- [66] Povarov LS, and Mikhailov BM. Reaction of aromatic amines with vinyl alkyl ethers. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. 13, 12, (1964), 2121-2122.
- [67] Kouznetsov VV. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron (Oxford. Print)*. 65, 14, (2009), 2721-2750.
- [68] Glushkov VA, and Tolstikov AG. Synthesis of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russian Chemical Reviews*. 77, 2, (2008), 137.
- [69] Chandra D, Dhiman AK, Kumar R, and Sharma U. Microwave-Assisted Metal-Free Rapid Synthesis of C4-Arylated Quinolines via Povarov Type Multicomponent Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019, 16, (2019), 2753-2758.

Références bibliographiques

- [70] Patel DB, Rajani DP, Rajani SD, and Patel HD. A green synthesis of quinoline-4-carboxylic derivatives using p-toluenesulfonic acid as an efficient organocatalyst under microwave irradiation and their docking, molecular dynamics, ADME-Tox and biological evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 57, 4, (2020), 1524-1544.
- [71] Asadi B, Landarani-Isfahani A, Mohammadpoor-Baltork I, Tangestaninejad S, Moghadam M, Mirkhani V, and Rudbari HA. Microwave-assisted, regioselective one-pot synthesis of quinolines and bis-quinolines catalyzed by Bi (III) immobilized on triazine dendrimer stabilized magnetic nanoparticles. *Tetrahedron letters*. 58, 1, (2017), 71-74.
- [72] Moloi S, Maddila S, and Jonnalagadda SB. Microwave-irradiated one-pot synthesis of quinoline derivatives catalyzed by triethylamine. *Research on Chemical Intermediates*. 43, 11, (2017), 6233-6243.
- [73] Tasqeeruddin S, Asiri Y, and Alsherhri JA. An Efficient and Green Microwave-Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives via Knoevenagel Condensation. *Letters in Organic Chemistry*. 17, 2, (2020), 157-163.
- [74] Geesi MH, AL-Hadedi AA, Bakht MA, Kaiba A, Boukili M, Alshammari MB, Dehbi O, and Riadi Y. A simple and eco-friendly microwave mediated route the synthesis of novel antimicrobial substituted quinoline-2-thiones. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 11, 4, (2018), 469-475.
- [75] Banerjee B. Recent developments on ultrasound-assisted organic synthesis in aqueous medium. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 82, 7-8, (2017), 755-790.
- [76] Prasad AS, Rao TB, Rambabu D, Rao MV, and Pal M. Ultrasound assisted synthesis of quinoline derivatives in the presence of SnCl₂• 2H₂O as a precatalyst in water: évaluation of their antibacterial activities. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 18, 10, (2017), 895-903.
- [77] Devi L, Robert AR, Ganja H, Maddila S, and Jonnalagadda SB. A rapid, sustainable and environmentally friendly protocol for the catalyst-free synthesis of 2-methyl-5-oxo-hexahydroquinoline-3-carboxylate via ultrasonic irradiation. *Chemical Data Collections*. 28, (2020), 100432.
- [78] Zhou XF, Sun YY, Dai JJ, Xu J, and Xu HJ. Photoinduced synthesis of quinoline derivatives catalyzed by organic photocatalyst at room temperature. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 355, (2018), 186-193.
- [79] Insuasty D, Vidal O, Bernal A, Marquez E, Guzman J, Insuasty B, Quiroga J, Svetaz L, Zacchino S, Puerto G, and Abonia R. Antimicrobial Activity of Quinoline-Based Hydroxyimidazolium Hybrids. *Antibiotics*. 8, 4, (2019), 239.

Références bibliographiques

- [80] Emmerson AM, and Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 51, suppl_1, (2003), 13-20.
- [81] Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. *European Medicines Agency*. (2019), 4.
- [82] Thabaut A, and Durosoir JL. Activité antibactérienne comparée in vitro de la péfloxacin (1589 RB), de l'acide nalidixique, de l'acide pipémidique et de la fluméquine. *Pathol Biol (Paris)*. 30, 6, (1982), 394-397.
- [83] Mentese M, Demirci S, B Ozdemir S, Demirbas A, Ulker S, and Demirbas N. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity evaluation of new heterofunctionalized norfloxacin derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*. 13, 10, (2016), 1076-1090.
- [84] Bergogne-Bérézin E. Antibiothérapie des infections urinaires basses : bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques. *Antibiotiques*. 8, 1, (2006), 51-62.
- [85] Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, Bastide C, and Bruyère F. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Progrès en urologie*. 23, 15, (2013), 1327-1341.
- [86] Wadworth AN, and Goa KL. Lomefloxacin. *Drugs*. 42, 6, (1991), 1018-1060.
- [87] Keating GM, and Scott LJ. Moxifloxacin. *Drugs*. 64, 20, (2004), 2347-2377.
- [88] Lowe MN, and Lamb HM. Gemifloxacin. *Drugs*. 59, 5, (2000), 1137-1147.
- [89] Saravolatz LD, and Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clinical infectious diseases*. 37, 9, (2003), 1210-1215.
- [90] Morrissey I, Clark S, and Mathias I. The bactericidal activity of gemifloxacin (SB-265805). *Journal of medical microbiology*. 49, 9, (2000), 841-844.
- [91] Laurent V, Hilly J, Bedel J, Planquette B, Legriel S, Troché G, Guezennec P, Bédos JP, and Bruneel F. Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 18, 1, (2014), 5-12.
- [92] Dardé ML, Fougère É, and Buxeraud J. Les antipaludiques. *Actualités Pharmaceutiques*. 57, 581, (2018), 27-37.
- [93] Gayral P. Quinine, antipaludiques, résistance des souches de Plasmodium. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 77, 281-282, (1989), 175-184.
- [94] Barennes H, Renouil M, Macaigne F, Raoseta V, and Raoline Y. Efficacité de la quinine injectable diluée en intra-rectal dans le paludisme de l'enfant et excrétion urinaire de la quinine. *Médecine d'Afrique Noire*. 40, 6, (1993), 401-404.
- [95] Raheem IT, Goodman SN, and Jacobsen EN. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. *Journal of the American Chemical Society*. 126, 3, (2004), 706-707.

Références bibliographiques

- [96] Van Lith RM, and Appleby DH. Quinidine-nifedipine interaction. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 19, 11, (1985), 829-831.
- [97] Gomes A, Pérez B, Albuquerque I, Machado M, Prudêncio M, Nogueira F, Teixeira C, and Gomes P. N-Cinnamoylation of antimalarial classics: Quinacrine analogues with decreased toxicity and dual-stage activity. *ChemMedChem*. 9, 2, (2014), 305-310.
- [98] Krafts K, Hempelmann E, and Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitology research*. 111, 1, (2012), 1-6.
- [99] Foley M, and Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacology & therapeutics*. 79, 1, (1998), 55-87.
- [100] Guessous I, Huber P, Huttner B, Iten A, Bausch FJ, Kaiser L, and Marti C. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique. *Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques*. (2020), 1-19.
- [101] Biamonte MA, Wanner J, and Le Roch KG. Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 23, 10, (2013), 2829-2843.
- [102] Palmer KJ, Holliday SM, and Brogden RN. Mefloquine. *Drugs*. 45, 3, (1993), 430-475.
- [103] MOIS-CI CE. Aliments Anticancer : Mythe ou Réalité ?. (2012), 3.
- [104] Bringmann G, Reichert Y, and Kane VV. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. *Tetrahedron*. 16, 60, (2004), 3539-3574.
- [105] Bolzán AD, and Bianchi MS. Genotoxicity of streptonigrin: a review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 488, 1, (2001), 25-37.
- [106] Rodriguez-Berna G, Cabañas MJ, Mangas-Sanjuán V, Gonzalez-Alvarez M, Gonzalez-Alvarez I, Abasolo I, Schwartz Jr S, Bermejo M, and Corma A. Semisynthesis, cytotoxic activity, and oral availability of new lipophilic 9-substituted camptothecin derivatives. *ACS medicinal chemistry letters*. 4, 7, (2013), 651-655.
- [107] Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 6, 10, (2006), 789-802.
- [108] Gallo RC, Whang-Peng J, and Adamson RH. Studies on the antitumor activity, mechanism of action, and cell cycle effects of camptothecin. *Journal of the National Cancer Institute*. 46, 4, (1971), 789-795.
- [109] Rosing H, Doyle E, Davies BE, and Beijnen JH. High-performance liquid chromatographic determination of the novel antitumour drug topotecan and topotecan as the total of the lactone plus carboxylate forms, in human plasma. *Journal of Chromatography B : Biomedical Sciences and Applications*. 668, 1, (1995), 107-115.

Références bibliographiques

- [110] Hureaux J, Alizon C, and Urban T. Étude post-autorisation de mise sur le marché sur le topotécan dans le cancer bronchique à petites cellules. Utilisation du topotécan dans un service de pneumologie universitaire. *Revue des maladies respiratoires*. 29, 5, (2012), 680-687.
- [111] Nourry A, Legoupy S, and Huet F. Synthesis of an analogue of lavendamycin and of conformationally restricted derivatives by cyclization via a hemiaminal intermediate. *Tetrahedron letters*. 48, 34, (2007), 6014-6018.
- [112] Doyle TW, Balitz DM, Grulich RE, Nettleton DE, Gould SJ, Tann CH, and Moews AE. Structure determination of lavendamycin-a new antitumor antibiotic from *Streptomyces lavendulae*. *Tetrahedron letters*. 22, 46, (1981), 4595-4598.
- [113] Wen X, Wang SB, Liu DC, Gong GH, and Quan ZS. Synthesis and evaluation of the anti-inflammatory activity of quinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 24, 6, (2015), 2591-2603.
- [114] Farooq S, Mazhar A, Ghouri A, and Ullah N. One-Pot Multicomponent Synthesis and Bioevaluation of Tetrahydroquinoline Derivatives as Potential Antioxidants, α -Amylase Enzyme Inhibitors, Anti-Cancerous and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules*. 25, 11, (2020), 2710.
- [115] Mukherjee S, and Pal M. Medicinal chemistry of quinolines as emerging anti-inflammatory agents: an overview. *Current Medicinal Chemistry*. 20, 35, (2013), 4386-4410.
- [116] Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A, and Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6-to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Jama*. 279, 15, (1998), 1181-1186.
- [117] Markham A, and Faulds D. Montelukast. *Drugs*. 56, 2, (1998), 251-256.
- [118] Stein M, Bell MJ, and Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *The Journal of rheumatology*. 27, 12, (2000), 2927-2931.
- [119] Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, and Sobieszczyk ME. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 382, (2020), 2411-2418.
- [120] Vezin JC, Mouzin G, Cousse H, and Casadio S. Nicafenine, a new analgesic. I. Synthesis and physicochemical properties. *Arzneimittel-Forschung*. 29, 11, (1979), 1659-1661.

Références bibliographiques

- [121] Kleinknecht D, Landais P, and Goldfarb B. Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. *Clinical nephrology*. 25, 6, (1986), 275-281.
- [122] Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J, and Nouaille Y. Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier I. *Actualités Pharmaceutiques*. 52, 527, (2013), 21-26.
- [123] Herencia F, Ferrándiz ML, Ubeda A, Guillén I, Dominguez JN, Charris JE, Lobo GM, and Alcaraz MJ. Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal macrophages. *FEBS letters*. 453, 1-2, (1999), 129-134.
- [124] Overacker RD, Banerjee S, Neuhaus GF, Sephton SM, Herrmann A, Strother JA, Brack-Werner R, Blakemore PR, and Loesgen S. Biological evaluation of molecules of the azaBINOL class as antiviral agents: Inhibition of HIV-1 RNase H activity by 7-isopropoxy-8-(naphth-1-yl) quinoline. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 27, 16, (2019), 3595-3604.
- [125] Shah P, Naik D, Jariwala N, Bhadane D, Kumar S, Kulkarni S, Bhutani KK, and Singh IP. Synthesis of C-2 and C-3 substituted quinolines and their evaluation as anti-HIV-1 agents. *Bioorganic chemistry*. 80, (2018), 591-601.
- [126] Adsule S, Barve V, Chen D, Ahmed F, Dou QP, Padhye S, and Sarkar FH. Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2 carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*. 49, 24, (2006), 7242-7246.
- [127] Liu ZC, Wang BD, Yang ZY, Li Y, Qin DD, and Li TR. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu (2+) complexes derivated from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases. *European journal of medicinal chemistry*. 44, 11, (2009), 4477-4484.
- [128] Fındık E, Ceylan M, and Elmastaş M. Four component one-pot synthesis of novel 7, 8-dihydroquinolin-5 (1H, 4H, 6H) -one derivatives containing an ionone unit and in vitro antioxidant activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 49, 2, (2012), 253-260.
- [129] Bonnet J. Athérosclérose. *EMC-Cardiologie-Angéiologie*. 2, 4, (2005), 436-458.
- [130] Cai Z, Zhou W, and Sun L. Synthesis and HMG CoA reductase inhibition of 4-thiophenyl quinolines as potential hypocholesterolemic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 15, 24, (2007), 7809-7829.
- [131] Morales-Ramos ÁI, Mecom JS, Kiesow TJ, Graybill TL, Brown GD, Aiyar NV, Davenport EA, Kallal LA, Knapp-Reed BA, Li P, Londregan AT, Morrow MD, Senadhi S, Thalji KR, Zhao S, Burns-Kurtis CL, and Marino Jr JP. Tetrahydro-4-quinolinamines

Références bibliographiques

identified as novel P2Y₁ receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 18, 23, (2008), 6222–6226.

[132] Rano TA, Sieber-McMaster E, Pelton PD, Yang M, Demarest KT, and Kuo GH. Design and synthesis of potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP) exploiting a 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline platform. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 19, 9, (2009), 2456-2460.

[133] Bernotas RC, Singhaus RR, Kaufman DH, Ullrich J, Fletcher III H, Quinet E, Nambi P, Unwalla R, Wilhelmsson A, Goos-Nilsson A, Farnegardh M, and Wrobel J. Biarylether amide quinolines as liver X receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 17, 4, (2009), 1663-1670.

[134] Desoubieux G, and Duong TH. Parasitoses intestinales cosmopolites. *Actualités pharmaceutiques*. 50, 509, (2011), 24-29.

[135] Basdevant A, Soffer M, Saragoussi JJ, Raison J, Pouillon M, and Guy-Grand B. Neuropathie et atteinte oculaire après utilisation prolongée de tilbroquinol et de tiliquinol. *La Revue de médecine interne*. 6, 1, (1985), 65-67.

[136] Aguinaldo AM, Dalangin-Mallari VM, Macabeo AP, Byrne LT, Abe F, Yamauchi T, and Franzblau SG. Quinoline alkaloids from *Lunasia amara* inhibit *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv in vitro. *International journal of antimicrobial agents*. 29, 6, (2007), 744-746.

[137] Habellah RM, Karoune S, Kechebar MS, and Bounab H. Etude des composés phénoliques et des activités antioxydantes de l'Acacia ehrenbergiana de la région de Tindouf. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA)*. 13, 1, (2016), 1-8.

[138] Benhammou N. Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse de Doctorat. (2012).

[139] Tessier F, and Marconnet P. Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*. 10, 1, (1995), 1-3.

[140] Goudable J, and Favier A. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*. 11, 2, (1997), 115-120.

[141] Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, and Jore D. Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique*. (2003), 91-96.

[142] Davies MJ. Reactive species formed on proteins exposed to singlet oxygen. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 3, 1, (2004), 17-25.

[143] Southorn PA, and Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proceedings*. 63, 4, (1988), 381-389.

Références bibliographiques

- [144] Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International journal of radiation biology*. 65, 1, (1994), 27-33.
- [145] Raha S, and Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends in biochemical sciences*. 25, 10, (2000), 502-508.
- [146] Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 41, 12, (1995), 1819-1828.
- [147] Gupta D. Methods for determination of antioxidant capacity: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 6, 2, (2015), 546.
- [148] Pastre J. Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de Doctorat, université Paul-Sabatier de Toulouse. (2005).
- [149] Favier A. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*. (2003), 108-117.
- [150] Pham-Huy LA, He H, and Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*. 4, 2, (2008), 89.
- [151] Roussel AM, and Ferry M. Stress oxydant et vieillissement. *Nutrition clinique et métabolisme*. 16, 4, (2002), 285-291.
- [152] Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*. 91, 3, (1991), S31-S38.
- [153] Berger MM. Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20, 1, (2006), 48-53.
- [154] Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life?. *Critical care*. 10, 1, (2006), 1-8.
- [155] Zbadi R, Mohti H, and Moussaoui F. Stress oxydatif : évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales. *Médecine Thérapeutique*. 24, 2, (2018), 134-141.
- [156] Imlay JA. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nature Reviews Microbiology*. 11, 7, (2013), 443-54.
- [157] Delattre J, Gardès M, and Jore D. Stress oxydant et diabète sucré. *Journal de la Société de Biologie*. 195, 4, (2001), 375-376.
- [158] Fedor Y. Nouveau biomarqueur en temps réel de cassures double-brin de l'ADN et génotoxicité de la cytolethal distending toxin. Thèse de doctorat, université Toulouse III-Paul Sabatier. (2012).
- [159] Imlay JA, and Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science*. 240, 4857, (1988), 1302-1309.

Références bibliographiques

- [160] Cillard J, and Cillard P. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oleagineux, corps gras, lipides*. 3, 1, (2006), 24-29.
- [161] Ouznadji A, Desmons A. Les réactions d'oxydation des protéines et leurs biomarqueurs. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020, 522, (2020), 31-38.
- [162] Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales pharmaceutiques françaises*. 64, 6, (2006), 390-396.
- [163] Rammal H, Bouayed J, Younos C, and Soulimani R. The impact of high anxiety level on the oxidative status of mouse peripheral blood lymphocytes, granulocytes and monocytes. *European journal of pharmacology*. 589, 1-3, (2008), 173-175.
- [164] Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, and Bagchi D. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Molecular nutrition & food research*. 51, 6, (2007), 675-683.
- [165] Hellal Z. Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*). Thèse de doctorat, université Mouloud Mammeri. (2011).
- [166] Ahama KY, Quashie ML, Agbonon I, and Koumaglo K. Activités antioxydantes in vitro des feuilles de *Crataeva adansonii*. *Rev. Ivoir. Sci. Technol.* 16, (2010), 153-164.
- [167] Goudable J, and Favier A. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*. 11, 2, (1997), 115-1120.
- [168] Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, and Chapelle JP. Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*. 62, 10, (2007), 628-638.
- [169] Machlin LJ, and Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients 1. *The FASEB Journal*. 1, 6, (1987), 441-445.
- [170] Durand D, Damon M, and Gobert M. Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 48, 5, (2013), 218-224.
- [171] https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer-su-vi-max-confirme-les-bienfaits-des-antioxydants_24450.
- [172] Belkacemi O. La consommation d'aliments fonctionnels riches en antioxydants et le statut antioxydant total chez la personne âgée. Université de Sherbrooke. (2011).
- [173] Alam MN, Bristi NJ, and Rafiquzzaman M. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi pharmaceutical journal*. 21, 2, (2013), 143-152.
- [174] Brand-Williams W, Cuvelier ME, and Berset CL. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*. 28, 1, (1995), 25-30.

Références bibliographiques

- [175] Boligon AA, Machado MM, and Athayde ML. Technical evaluation of antioxidant activity. *Medicinal chemistry*. 4, 7, (2014), 517-522.
- [176] Magalhães LM, Segundo MA, Reis S, and Lima JL. Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. *Analytica chimica acta*. 613, 1, (2008), 1-19.
- [177] Benzie IF, and Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical biochemistry*. 239, 1, (1996), 70-76.
- [178] Apak R, Güçlü K, Özyürek M, and Karademir SE. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of agricultural and food chemistry*. 52, 26, (2004), 7970-7981.
- [179] Apak R, Gorinstein S, Böhm V, Schaich K M, Özyürek M and Güçlü K. Methods of measurement and evaluation of natural antioxidant capacity/activity (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 85, 5, (2013), 957-998.
- [180] Özyürek M, Güçlü K, and Apak R. The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 30, 4, (2011), 652-664.
- [181] Rice-Evans C, and Miller NJ. [241 Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods in enzymology*. 234, (1994), 279-293.
- [182] Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, and Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*. 26, 9-10, (1999), 1231-1237.
- [183] Šamec D, Gruz J, Strnad M, Kremer D, Kosalec I, Grubešić RJ, Karlović K, Lucic A, and Piljac-Žegarac J. Antioxidant and antimicrobial properties of *Teucrium arduini* L. (Lamiaceae) flower and leaf infusions (*Teucrium arduini* L. antioxidant capacity). *Food and chemical toxicology*. 48, 1, (2010), 113-119.

ملخص:

تستخدم مشتقات الكينولين، مثل العديد من الحلقات غير المتجانسة الأخرى، على نطاق واسع كسلائف في التركيب العضوي، فهي موجودة جدًا في المركبات التي تمتلك أنشطة بيولوجية مختلفة، وهذا ما جعل هذه المركبات مصدر اهتمام وموضوع العديد من الدراسات.

في هذه الدراسة، قمنا بعرض الطرق المختلفة لتحضير هذه الأنظمة الحلقية غير المتجانسة بالإضافة إلى خصائصها البيولوجية كما تم التركيز على أنشطة مضادات الأكسدة وطرق تقييمها.

الكلمات المفتاحية: الكينولين، الحلقات غير المتجانسة، التركيب العضوي، النشاط البيولوجي، النشاط المضاد للأكسدة.

Résumé :

Les dérivés de la quinoléine, comme beaucoup d'autres hétérocycles sont largement utilisés comme précurseurs en synthèse organique, ils sont très présents dans les composés présentant des activités biologiques diverses, c'est pourquoi, ils sont source d'attention et sujet de plusieurs recherches.

Dans cette mise au point, nous rapportons diverses méthodes de préparation de ces systèmes hétérocycliques, leur propriétés biologiques ont été également présentées et exposées en mettant l'accent sur les activités antioxydantes et les méthodes de leur évaluation.

Mots clés : Quinoléine, hétérocycles, synthèse organique, activité biologique, activité antioxydante.

Abstract:

Quinoline derivatives, like many other heterocycles are widely used as precursors in organic synthesis, they are very present in compounds exhibiting various biological activities, which are a source of attention and the subject of several studies.

In this review, we report various methods of preparation of these heterocyclic systems, their biological properties were also presented and discussed with emphasis on antioxidant activities and methods of their evaluation.

Keywords: Quinoline, heterocycles, organic synthesis, biological activity, antioxidant activity.