

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Mohammed Seddik Ben Yahia-Jijel



Faculté des Sciences Exactes et Informatique

Département de chimie

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de master

Option : Chimie Organique

Thème

**Étude bibliographique des méthodes de synthèse et de l'activité
biologique de la quinoléine et ses dérivés ; stress oxydant et activité
antioxydante**

Présenté par :

M^{elle} Boussadi Roumaïssa

M^{elle} Bououden Ilham

Soutenu le : **28 /10 /2020**

Devant les membres de jury :

M^{me} KH. Boudebaz

M^{me} A. Chibani

M^{me} N. Bouchair

M^r B. Douara

Université MSBY de Jijel Président

Université MSBY de Jijel Examineur

Université MSBY de Jijel Encadreur

Université MSBY de Jijel Co-encadreur

2019/2020



Remerciements

Avant tout, nous remercions ''Allah'' le tout puissant de nous avoir donné La santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairer le chemin de la réussite.

En second lieu, nous tenons à remercier vivement nos encadreurs **Mme Bouchair Nabila** et Monsieur **Douara Bachir** qui ont dirigé notre précieux travail avec volonté et sérénité pour développer nos connaissances, et aussi pour leurs conseils effectifs pour ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury Mme **Boudebaz Khadidja** et Mme **Chibani Akila**, pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant de juger ce travail.

Enfin merci pour tous ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre pour réaliser ce travail.

Merci à tous

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette mémoire :

À ma tendre mère **Akila** : tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de Dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire Pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

À mon très cher père **Abed El Salem** : aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

À mon frère **Mohemed el Amine** pour sa tendresse et son permanente présence à mes côtés sans oublier mes grands-parents pour leurs soutient et encouragement.

À mon binôme **Ilham**

Sans oublier tous mes professeurs qu'ils soient du primaire,

Du moyen, du secondaire

Ou de l'enseignement supérieur.

Mon père et Ma mère que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Roumaissa

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette mémoire :

À ma tendre mère **Zohra** : tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de Dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire Pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

À mon très cher père **Ahmad** : aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

À mes chers frères : **Abd aljalil** et **Haroun**

À mes belles soeurs : **Jamila** et **Zobaida**

À tous les membres de ma famille, petits et grands.

À mon binôme **Roumaissa**

Sans oublier tous mes professeurs qu'ils soient du primaire,

Du moyen, du secondaire

Ou de l'enseignement supérieur.

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.

Ilham

Liste des abréviations

Δ : Chauffage

% : Pourcentage

ABTS : 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate)

Ac₂O : Anhydride acétique

AcONa : Acétate de sodium

ADN : Acide désoxyriboucléique

Ar : Aromatique

ARN : Acide ribonucléique.

BF₃ : Trifluorure de bore

°C : Degré Celsius

CAT : La catalase

CPT : Composés phénoliques totaux

DMF : N, N-diméthyle formamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

Eq : Equivalent

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

Et₃N : Triéthylamine

EtOH : Ethanol.

Fe²⁺ : Ions ferreux

Fe³⁺ : Ions ferriques

(Fe (III) - TPTZ) : Le complexe ferrique tripyridyl triazine

FRAP : Ferric reducing antioxidant power

FeSO₄ : Sulfate ferreux

GPx : La glutathion peroxydase

H : Heure

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HCl : Chlorure d'hydrogène

k₂S₂O₈ : persulfate de potassium

min : Minute

MWI : Irradiation aux micro-ondes

NaOH : Hydroxyde de sodium

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

Na₂S : Sulfure de sodium

NO : Monoxyde d'azote

NO₃⁻ : Le peroxy nitrite

O₂⁻ : Anion superoxyde

ORAC : Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène

[O] : Oxydation

PdCl₂, (Pph₃)₂ : Dichlorure de bis (triphénylphosphine) palladium (II)

Ph : Phényle

POCl₃ : Oxychlorure de phosphore

PTSA : Acide para-toluène sulfonique

Rdt : Rendement

RL : Radicaux Libres.

ROO : Radical peroxyde

TA : Température ambiante

SOD : Superoxyde dismutase

UV : Ultra-violet

W : Watt

Yb(PFO)₃ : Perfluorooctanoate d'ytterbium

Liste des schémas

Schéma 1 : Les voies rétrosynthétique conduisant a la préparation des dérivés de la quinoléine.....	02
Schéma 2 : Synthèse des quinoléines à partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés.....	03
Schéma 3.a : Raction de Combes.....	03
Schéma 3.b : Mécanisme de la réaction de Combes.....	04
Schéma 4.a : Réaction de Knorr.....	04
Schéma 4.b : Mécanisme de la réaction de Knorr.....	05
Schéma 5.a : Réaction de Conrad-Limpach.....	05
Schéma 5.b : Mécanisme de la réaction de Conrad-Limpach.....	06
Schéma 6 : Mécanisme de formation de dérivés de la quinoléine selon une réaction tricomposante.....	06
Schéma 7.a : Réaction de Gould-Jacobs.....	07
Schéma 7.b : Mécanisme de la réaction de Gould-Jacobs.....	07
Schéma 8.a : Réaction de Skraup.....	08
Schéma 8.b : Mécanisme de la réaction de Skraup.....	08
Schéma 9.a : Réaction de Doebner et Von-Miller.....	09
Schéma 9.b : Mécanisme de la réaction de Doebner-Von Miller.....	09
Schéma 10 : Synthèse de quinoléines à partir d'o-acylanilines et des composés carbonylés enolisables.....	10
Schéma 11 : Réaction de Friedlander.....	10
Schéma 11.a : Mécanisme de la réaction de Friedlander en milieu acide.....	11
Schéma 11.b : Mécanisme de la réaction de Friedlander en milieu basique.....	11
Schéma 12.a : Réaction de Niementowsky.....	12
Schéma 12.b : Mécanisme de la réaction de Niementowsky.....	12
Schéma 13.a : Réaction de Pfitzinger.....	13
Schéma 13.b : Mécanisme de la réaction de Pfitzinger.....	13
Schéma 14 : Réaction de Walther.....	13
Schéma 15 : Réaction de Halberkann.....	14
Schéma 16 : Réaction de Borsche.....	14
Schéma 17.a : Réaction de Dœbner.....	15

Schéma 17.b : Mécanisme plausible de la réaction de Doebner.....	15
Schéma 18.a : Synthèse de Povarov.....	16
Schéma 18.b : Mécanisme de Povarov.....	16
Schéma 19 : Synthèse de Patel	17
Schéma 20 : Synthèse de Kowsari et Mallakmohammadi	17
Schéma 21 : Réaction de Lu.....	18
Schéma 22 : Exemple pour la synthèse photocatalytique.....	18
Schéma 23 : Réaction de Le.....	18
Schéma 24 : Synthèse catalysée par le palladium de dérivés de quinoléine.....	19
Schéma 25 : Schéma de la réaction de Wang.....	19
Schéma 26 : Synthèse du peroxyinitrite.....	31
Schéma 27 : Génération des radicaux hydroxyles par la réaction de Haber-Weiss.....	32
Schéma 28 : Piégeage du radical DPPH avec l'antioxydant (AH).....	37
Schéma 29 : Formation et piégeage du radical ABTS ^{•+} par un antioxydant donneur le H.....	38
Schéma 30 : Réaction antioxydante avec le sel ferrique.....	39

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la quinoléine.....	02
Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antibactériens.....	20
Figure 3 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels et synthétique.....	21
Figure 4 : Dérivés de la quinoléine anticancéreuse.....	22
Figure 5 : Dérivés de quinoléiques antifongiques.....	23
Figure 6 : Activité de protection cardiovasculaire.....	24
Figure 7 : Dérivés de la quinoléine à activité antivirale	25
Figure 8 :. Structure chimique des dérivés de la quinoléine antioxydants.....	26
Figure 9 : Dérivés de la quinoléine utilisés comme solvants pour les terpènes et les résines.....	27
Figure 10 : Déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants).....	29
Figure 11 : Conséquences du stress oxydant.....	29
Figure 12 : Action des antioxydants sur les radicaux libres.....	33
Figure 13 : Structure chimique du radical libre DPPH.....	36

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre I : Méthodes de Synthèse et l'intérêt des dérivés de la quinoléine	
Introduction	2
1. Méthode de synthèse des quinoléines.....	2
1.1. Méthodes de synthèse classiques de la quinoléine.....	
1.1.1. A partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés.....	3
1.1.1.a. Synthèses de Combes.....	3
1.1.1.b. Synthèses de Knorr.....	4
1.1.1.c. Synthèse de Conrad-Limpach.....	5
1.1.1.d. Variantes de la synthèse de Conrad-Limpach.....	6
1.1.1.e. Synthèse de Gould-Jacobs.....	6
1.1.2. A partir d'arylamines et des composés carbonyles α , β –insaturés.....	7
1.1.2.a. Synthèse de Skraup	7
1.1.2.b. Synthèse de Doebner-von Miller.....	9
1.1.3. A partir d'o-acylanilines et de composés carbonyles énolisables.....	10
1.1.3.a. Synthèse de Friedlander	10
1.1.3.b. Synthèse de Niementowski	12
1.1.3.c. Synthèse de Pfitzinger.....	12
1.1.3.d. Synthèse de Borsche.....	14
1.1.4. Réactions multi-composantes dans la synthèse des quinoléines.....	14
1.1.4.a. Synthèse de Doebner	14
1.1.4.b. Synthèse de Povarov	16
1.2. Approches récentes de la synthèse des quinoléines.....	17
1.2.1. Réactions par micro-onde de synthèse	17
1.2.2. Réactions de synthèse par ultrasons.....	17
1.2.3. Réactions par photocatalyse.....	18
1.2.4. Synthèse biocatalytique	18
1.2.5. Réaction catalysée par le palladium dans la synthèse de quinoléines	19
1.2.6. Synthèse de Wang.....	19
2. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	19
2.1. Dérivés de la quinoléine antibactériens.....	20
2.2. Dérivés de la quinoléine antimalariques.....	20

2.3. Dérivés de la quinoléine anticancéreux.....	21
2.4. Activité antifongique.....	23
2.5. Activités cardiovasculaire	24
2.6. Activité antivirale.....	24
2.7. Activité antioxydante	25
3. Autres utilisations.....	27
Conclusion	27

Chapitre II : Stress oxydatif et activité antioxydante

Introduction.....	28
1. Stress oxydant.....	28
1.1. Conséquences du stress oxydant	29
1.2. Maladies liées au stress oxydatif	30
2. Radicaux libres	30
3. Nature et sources des radicaux libres	31
4. Espèces réactives de l'oxygène	31
5. Antioxydants	33
5.1. Définition des antioxydants.....	33
5.2. Différents types d'antioxydants	33
5.2.1. Antioxydants endogènes	33
5.2.2. Antioxydants exogènes.....	33
5.3. Rôle et nature des antioxydants.....	35
5.4. Utilisations des antioxydant.....	35
6. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante	36
6.1. Test du Piégeage DPPH	36
6.2. Méthode du pouvoir réducteur du fer	37
6.3. Piégeage du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).....	37
6. 4. Réduction du radical- cation ABTS	37
6.5. Réduction du fer par test de FRAP	39
Conclusion générale	40
Références bibliographiques	41

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles sont des composés organiques cycliques qui comportent au moins un hétéroatome (azote, oxygène, soufre, etc....), ils peuvent être saturés ou aromatiques et sont très présents dans les composés naturels. Ils constituent les bases (adénine, cytosine, guanine, uracile) de L'ADN et de L'ARN chez tous les êtres vivants et sont utilisés dans différents domaines particulièrement dans l'industrie pharmaceutique où ils ont trouvé des applications dans le traitement de nombreuses maladies.

L'hétérocycle constitue le squelette de base dans une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel. Les hétérocycles contenant un atome d'azote comme la quinoléine, sont parmi les éléments les plus présents dans le domaine de la chimie médicinale [1].

Les dérivés de la quinoléine occupent une place très importante dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique aussi, les modifications de la structure de base de la quinoléine, ont permis la synthèse de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques. Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique tout particulièrement, anticancéreux, antibactérien, antimalarique, antifongique, traitement des maladies cardiovasculaire, antiviral et antioxydant.

L'évolution de la médecine avec la compréhension de l'apparition de pathologies liées au stress oxydant a permis de mieux cibler des voies thérapeutiques et c'est ainsi que les antioxydants ont trouvé leur intérêt dans le traitement ou la prévention de plusieurs maladies.

Vu l'importance de ce sujet, l'objet de ce mémoire de master est comme l'indique l'intitulé « étude théorique des méthodes de synthèse et de quelque activité biologique de la quinoléine et ses dérivés ; stress oxydant et activité antioxydante ».

Notre travail s'articule autour de deux chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique des différentes méthodes de synthèse (méthodes classiques et récentes) des dérivés de la quinoléine ainsi que l'activité biologique de ceux-ci.
- Dans le deuxième chapitre, nous détaillerons quelques généralités sur le stress oxydatif, les différents types d'antioxydants et les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante.

Chapitre I

*Méthodes de Synthèse et intérêt des dérivés de la
quinoléine*

Introduction

La quinoléine, également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo[b]azine, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N . Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la «fusion» d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est une base organique faible de pKa 4,85. Elle peut former un sel avec des acides et présente des réactions similaires à celles de la pyridine et du benzène. Elle subit des réactions de substitution électrophiles et nucléophiles.

La quinoléine a été extraite pour la première fois par **F. Runge** en 1834 du goudron de houille. Par la suite, ce motif structural et ses dérivés ont été identifiés dans plusieurs produits naturels [2].

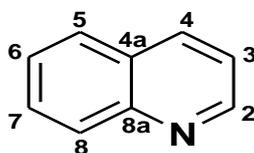


Figure 1 : Structure de la quinoléine.

1. Méthodes de synthèse des quinoléines

Les quinoléines sont souvent synthétisées à partir des amines aromatiques suivant plusieurs méthodes de synthèses et différents modes de fermeture de l'hétérocycle (**Schéma1**) :

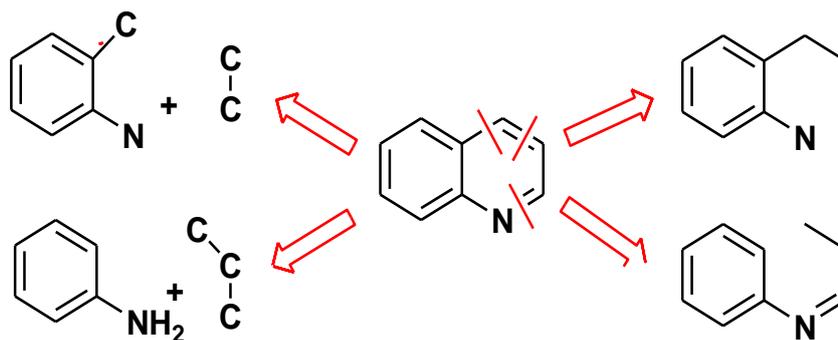


Schéma 1 : Les voies rétrosynthétiques conduisant à la préparation des dérivés de la quinoléine.

Dans la suite, nous exposerons quelques méthodes de synthèses classiques les plus courantes des dérivés de la quinoléine, ainsi que les approches récentes.

1.1. Méthodes de synthèse classiques de la quinoléine

1.1.1. A partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés

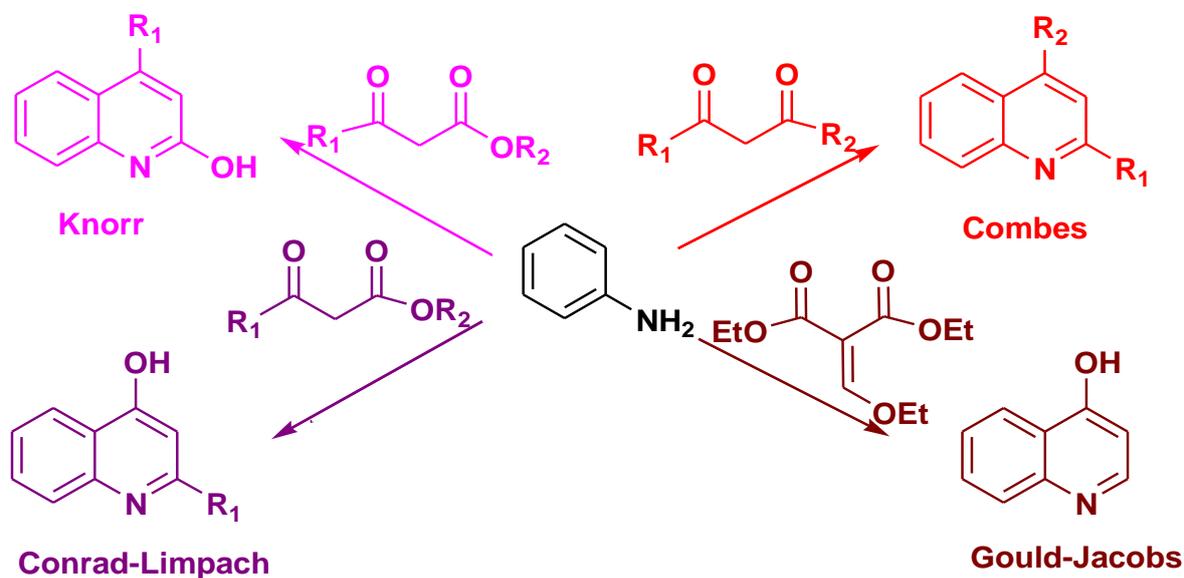


Schéma 2 : Synthèse des quinoléines à partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés.

1.1.1.a. Synthèses de Combes :

Cette réaction a été rapportée pour la première fois par **Combes** en 1888. Elle consiste à faire réagir une aniline avec les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétonique en présence d'un acide et par chauffage à 100 °C. Cette méthode fournit un accès rapide au squelette de quinoléine 2,4-disubstituée, mais elle souffre d'une faible régiosélectivité, comme dans le cas des anilines méta-substituées avec des positions différentes possibles. Il a été constaté ultérieurement que l'acide poly phosphorique constituait un meilleur catalyseur que l'acide sulfurique pour la cyclisation [3].

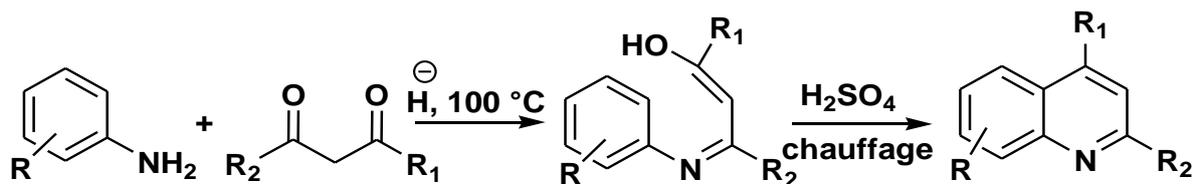


Schéma 3.a : Réaction de Combes.

Le mécanisme réactionnel subit trois étapes majeures, d'abord la formation d'énamine par condensation d'aniline avec 1,3-dicétone, suivi de la formation de quinoléine substitué par cyclisation et enfin une étape de déshydratation.

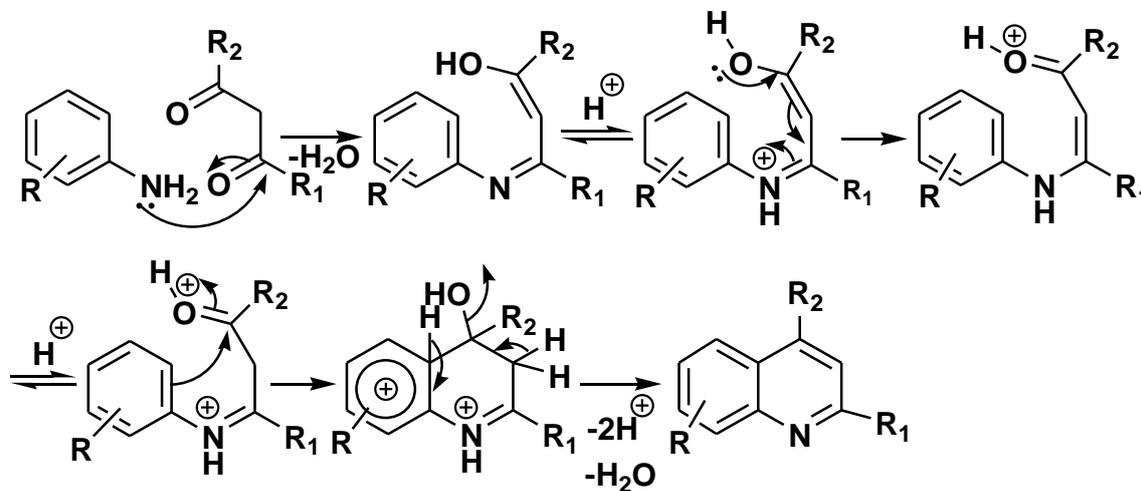


Schéma 3.b : Mécanisme de la réaction de Combes.

1.1.1.b. Synthèses de Knorr :

Au-dessus de 140 °C un β-cétoanilide est formé par la condensation des β-cétoesters avec les arylamines, et la cyclisation intramoléculaire du produit intermédiaire conduit à la formation de la 2-quinolone attendu. Elle nécessite un milieu acide fort, c'est la synthèse de Knorr [4].

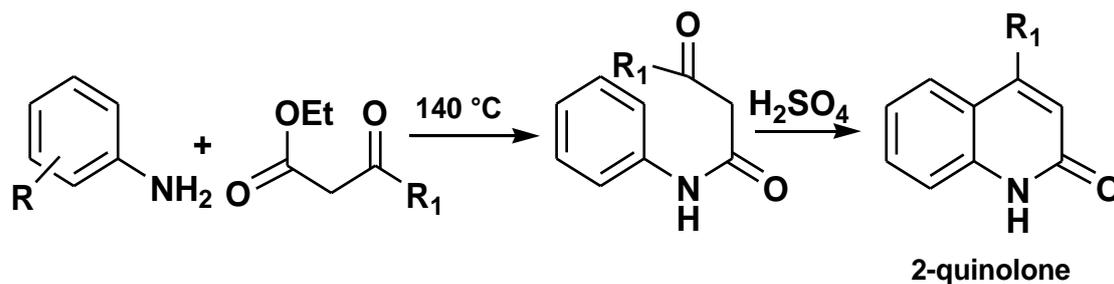


Schéma 4.a : Réaction de Knorr.

La réaction commence par une condensation de l'aniline sur le β-cétoester à une température de 140 °C avec la perte d'une molécule d'éthanol, suivi d'une double protonation et d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de la 2-quinolone (le Produit thermodynamique).

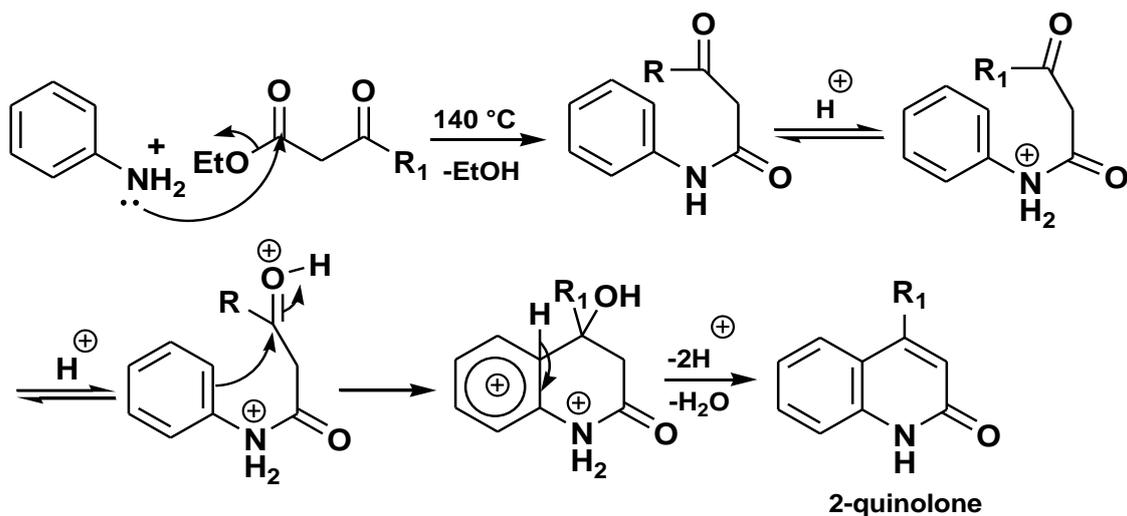


Schéma 4.b : Mécanisme de la réaction de Knorr.

1.1.1.c. Synthèse de Conrad-Limpach :

Dans cette réaction, une condensation des amines aromatiques avec des β -cétoesters dans les conditions cinétique ($T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$) conduit à un intermédiaire qui se cyclise en 4-quinolone à une température de $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5].

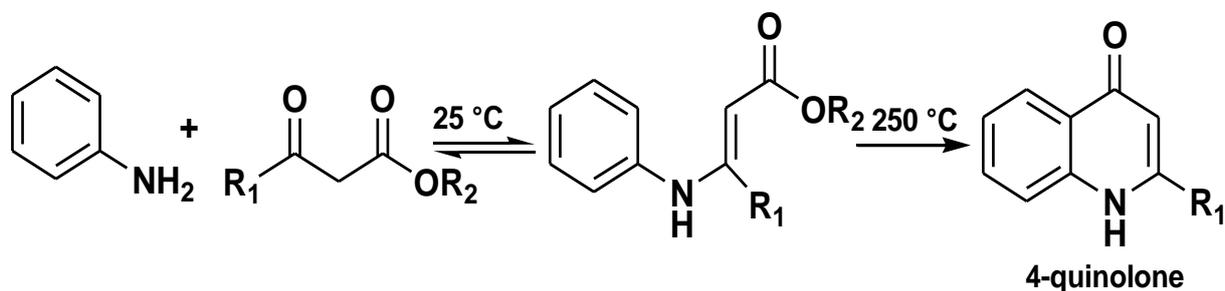


Schéma 5.a : Réaction de Conrad-Limpach.

Dans la première étape, le mécanisme commence par une attaque nucléophile de l'aniline sur la fonction cétone, suivi d'une déshydratation conduisant au produit de condensation (condition cinétique).

Dans la deuxième étape, la cyclisation intramoléculaire, se fait à une température de $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduisant à la 4-quinolone avec la perte d'une molécule d'éthanol.

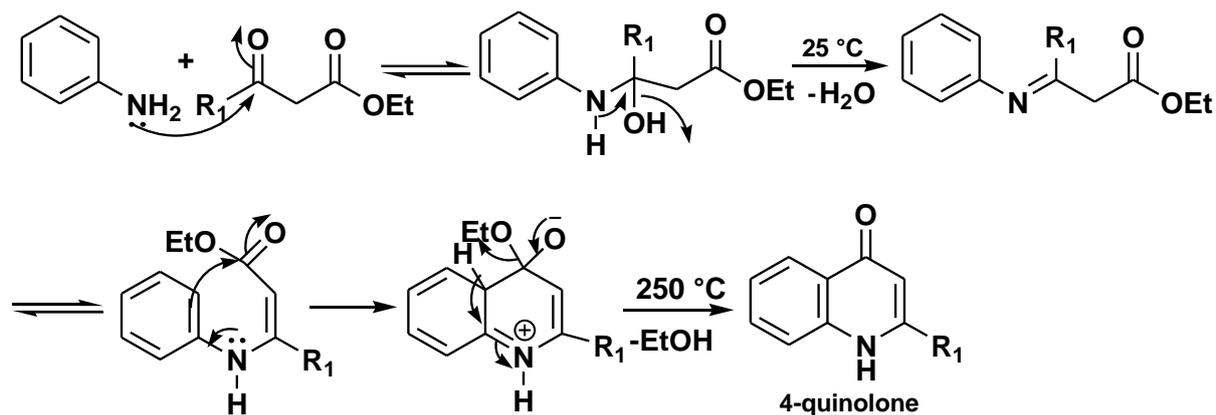


Schéma 5.b : Mécanisme de la réaction de Conrad-Limpach.

1.1.1.d. Variantes de la synthèse de Conrad-Limpach :

De nombreuses variantes de la synthèse de **Conrad-Limpach** ont été publiées telle que celle utilisant l'aniline, orthoformiate d'éthyle et un composé comportant un méthylène actif (malonate d'éthyle, malononitrile...). Le milieu basique favorise la condensation de l'orthoformiate avec l'aniline, d'une part, et le malonate d'éthyle, d'autre part. Le composé ainsi produit se cyclise selon le mécanisme de la synthèse de **Conrad-Limpach** [6].

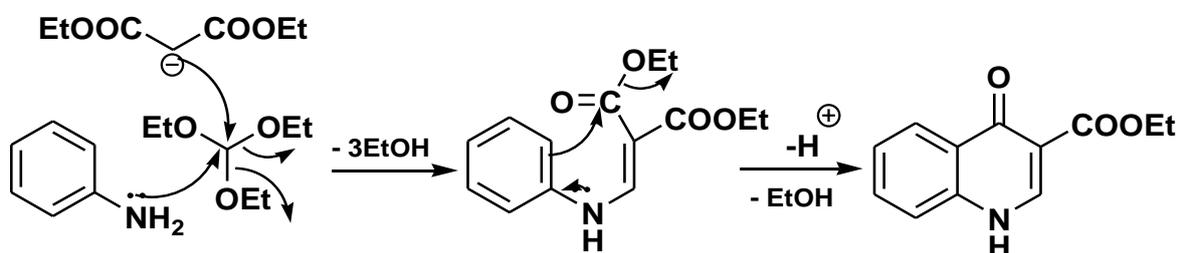


Schéma 6 : Mécanisme de formation de dérivés de la quinoléine selon une réaction tricomposante.

1.1.1.e. Synthèse de Gould-Jacobs :

Cette réaction a été initialement rapportée par **Gould** et **Jacobs** en 1939. Il s'agit de la synthèse de 4-hydroxyquinoléines à partir de la condensation d'anilines avec l'ester diéthylique de l'acide éthoxyméthylène malonique, suivi de cyclisation des esters anilinométhylène malonique dans une huile minérale à 250 °C pour donner l'ester quinoléin-3-carboxylique. Une hydrolyse de l'ester suivi d'une décarboxylation conduit à l'acide 4-hydroxyquinoléique attendu. Cette réaction donne de bons rendements avec les anilines substituées par des groupements donneurs d'électrons en position méta, alors que les

groupements attracteurs d'électrons réduisent le rendement global de la réaction, en générale les rendements de cette réaction varient de 30 à 70% [7].

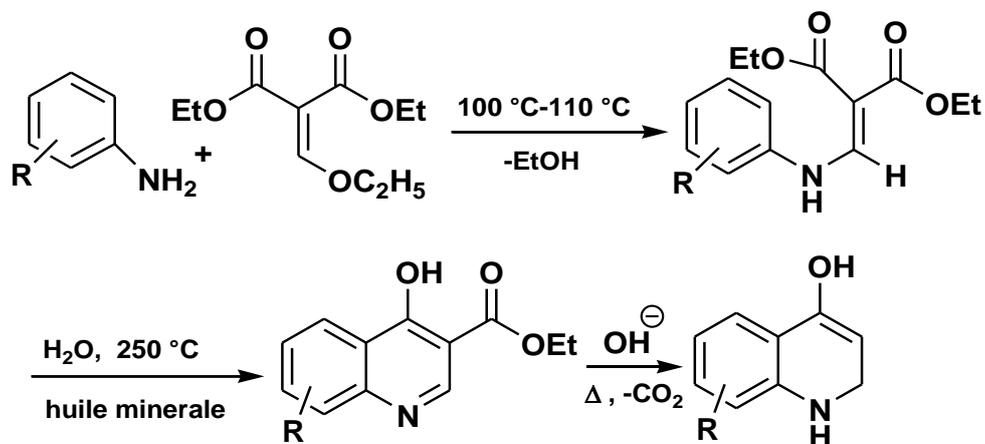


Schéma 7.a : Réaction de Gould-Jacobs.

Le mécanisme de la réaction de **Gould-Jacobs** commence par une attaque nucléophile de l'azote du groupe amine, suivi par la perte d'une molécule d'éthanol pour former le produit de condensation, après il y a un transfert de proton, puis une cyclisation à six chaînons avec la perte d'une autre molécule d'éthanol. La forme énol est obtenue à partir de la forme cétone par un mécanisme de tautomérisation céto-énolique.

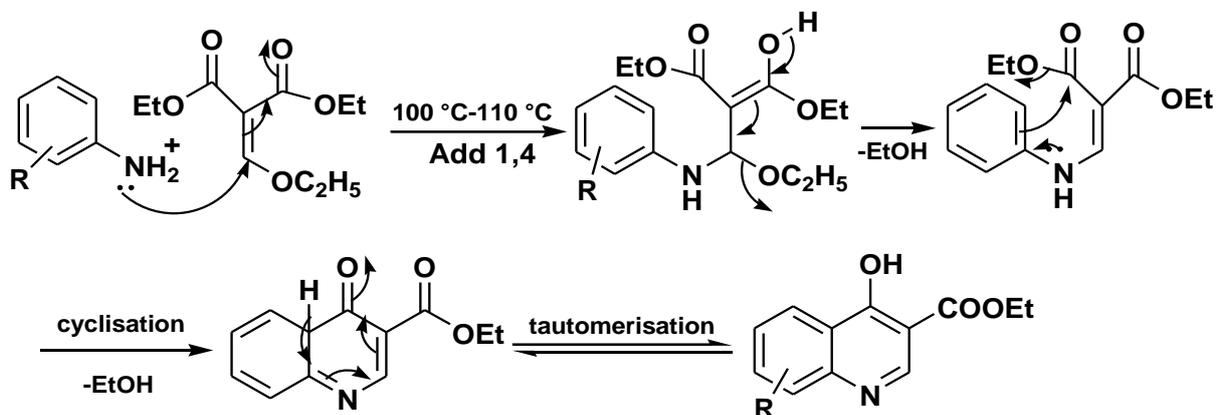


Schéma 7.b : Mécanisme de la réaction de Gould-Jacobs.

1.1.2. A partir d'arylamines et des composés carbonylés α, β -insaturés

1.1.2.a. Synthèse de Skraup :

La méthode de **Skraup** a été réalisée en 1880, elle consiste à faire réagir une aniline avec le glycérol à une température supérieure à 100 °C, elle exige la présence d'un acide fort

(acide sulfurique ou phosphorique). du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction [8].

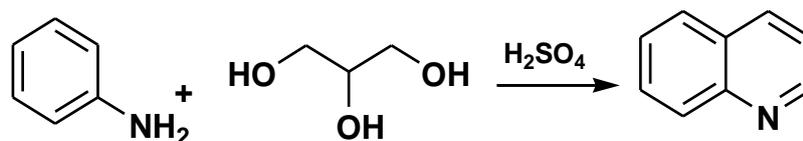


Schéma 8.a : Réaction de Skraup.

La première étape qui implique la double déshydratation du glycérol au moyen d'acide sulfurique pour donner une acroléine intermédiaire. Cette dernière subit une addition 1,4 de Michael pour donner un propionaldéhyde substitué. Une attaque électrophile intramoléculaire du noyau benzénique sur le groupe aldéhyde protoné provoque la cyclisation intramoléculaire.

La quinoléine est obtenue après déshydratation et oxydation. Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant

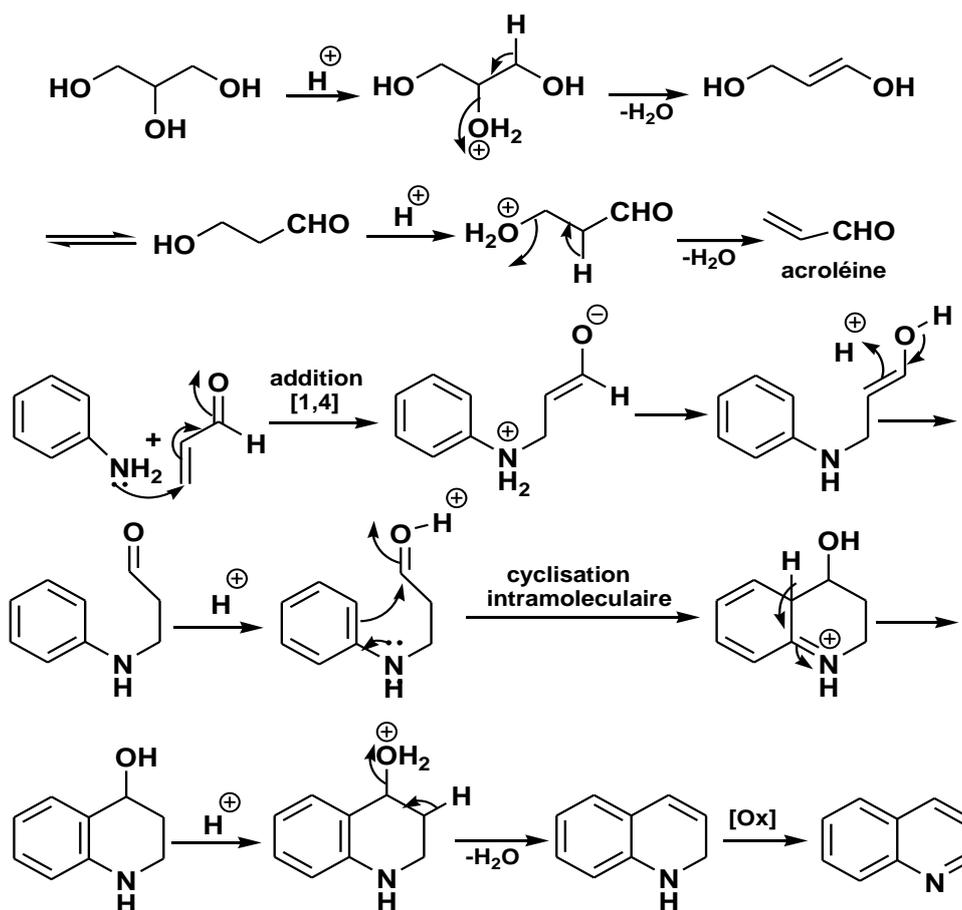


Schéma 8.b : Mécanisme de la réaction de Skraup.

1.1.2.b. Synthèse de Doebner et von-Miller :

Cette réaction a été initialement rapportée par **Doebner** et **Von-Miller** en 1881 comme une modification de la réaction originale de **Skraup**, elle a le même mécanisme réactionnel que celle de **Skraup**.

C'est une condensation acido-catalysée entre les amines aromatiques primaires (par exemple les anilines) et les composés carbonylés α,β -insaturés (principalement des aldéhydes α,β -insaturés) pour donner des quinoléines 2,3-disubstituées.

La nature et les positions des substituants dans les anilines se sont avérées d'avoir un effet sur le rendement en quinoléine. Les anilines substituées en méta avec des groupes donateurs d'électrons offrent des rendements plus élevés en quinoléines, tandis que celles substituées avec des groupes attracteurs d'électrons empêchent la formation du produit [9].

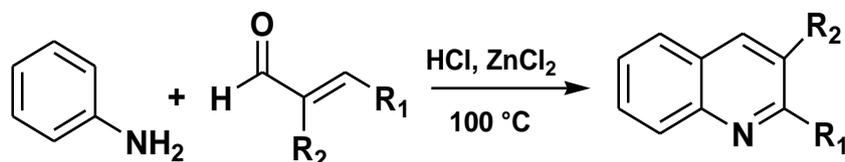


Schéma 9.a : Réaction de Doebner et Von-Miller.

Il est évident que la condensation de l'aniline avec un aldéhyde α,β -insaturé pour donner les quinoléines implique la perte non seulement d'eau, mais également la perte de deux atomes d'hydrogène.

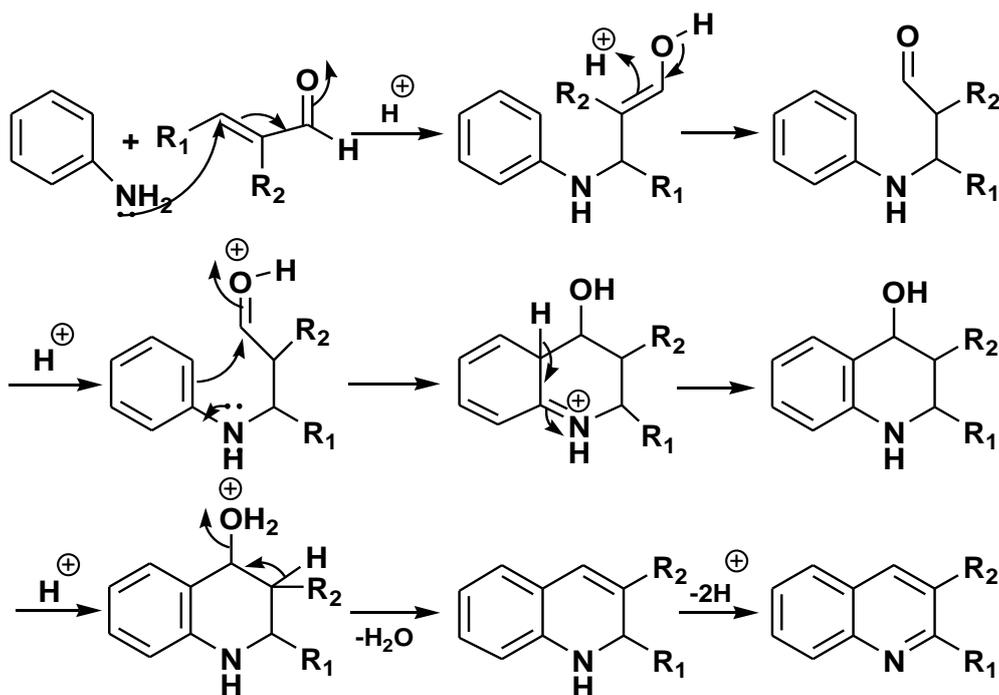


Schéma 9.b : Mécanisme de la réaction de Doebner-Von Miller.

1.1.3. A partir d'*o*-acylanilines et des composés carbonylés énolisables

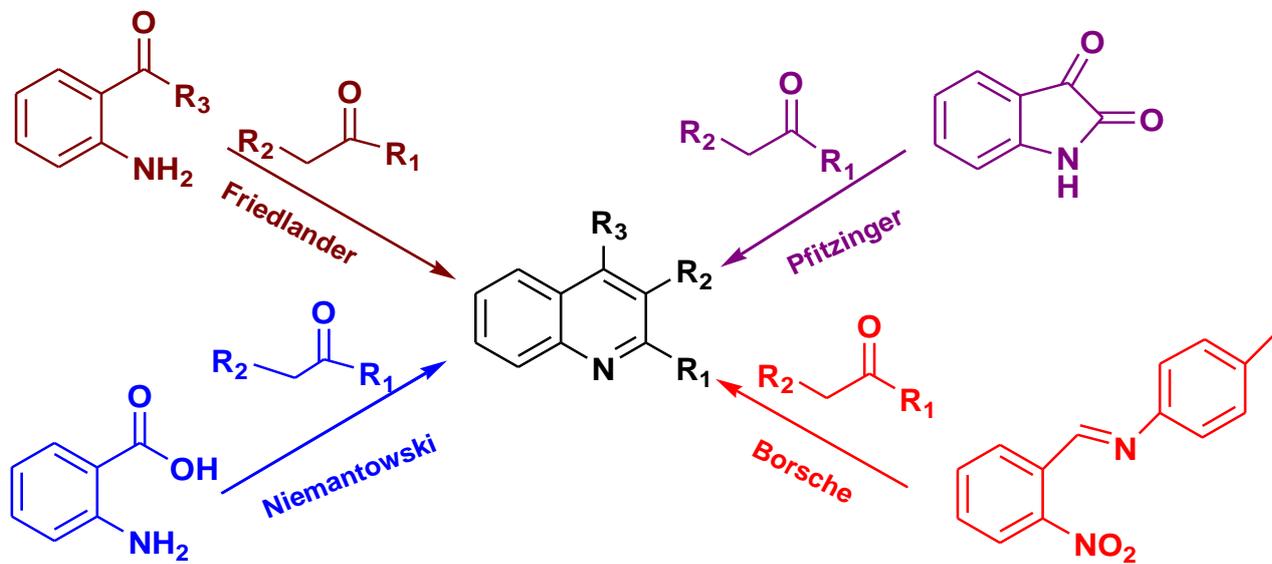


Schéma 10 : Synthèse de quinoléines à partir d'*o*-acylanilines et des composés carbonylés énolisables.

1.1.3.a. Synthèse de Friedlander :

Les *o*-aminobenzaldéhyde (ou les *o*-acylanilines) réagissent avec les aldéhydes (ou cétones) possédant un groupe méthylène en α , pour donner des alkylquinoléines différemment substituées selon les conditions expérimentales utilisé (milieu acide ou basique) [10].

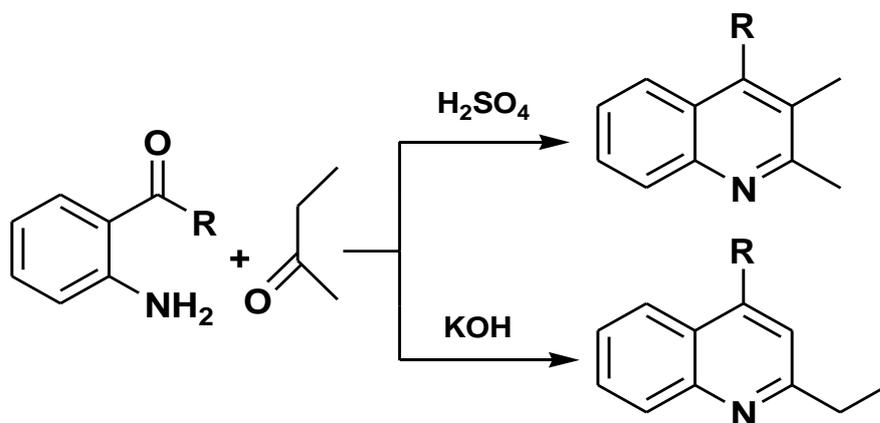


Schéma 11 : Réaction de Friedlander.

❖ En milieu acide :

La première étape est la protonation de l'oxygène sur le carbonyle, qui subit une attaque nucléophile suivie d'une déshydratation et la formation d'une base de Schiff, après il y'a une cyclisation intramoléculaire, et enfin une déshydratation pour former la 2,3-diméthylquinoléine attendu.

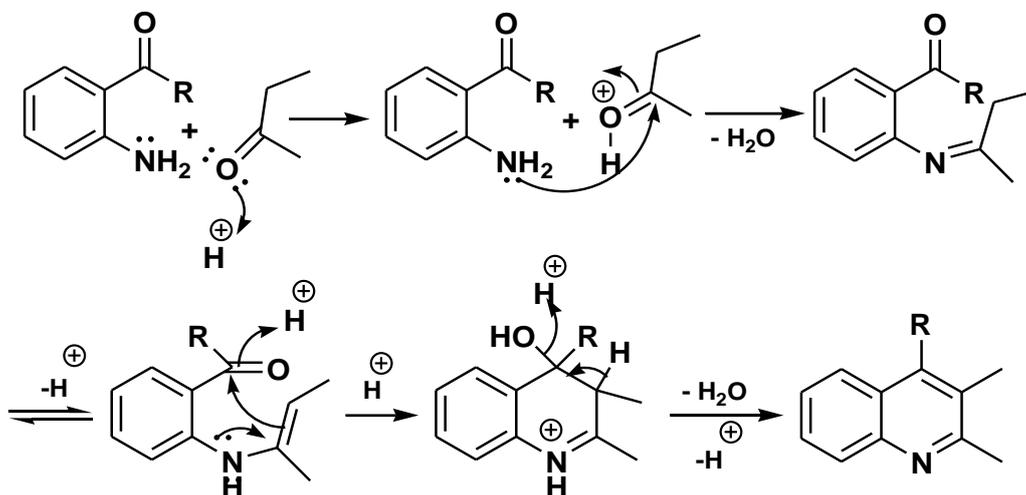


Schéma 11.a : Mécanisme de la réaction de Friedlander en milieu acide

❖ En milieu basique :

La première étape commence par la formation d'un carbanion à partir de butan-2-one suivi d'une attaque nucléophile sur la fonction carbonyle de l'o-acylanilines, la déshydratation de produit intermédiaire instable suivi d'une cyclisation intramoléculaire conduit à la formation de 2-éthylquinoléine attendue.

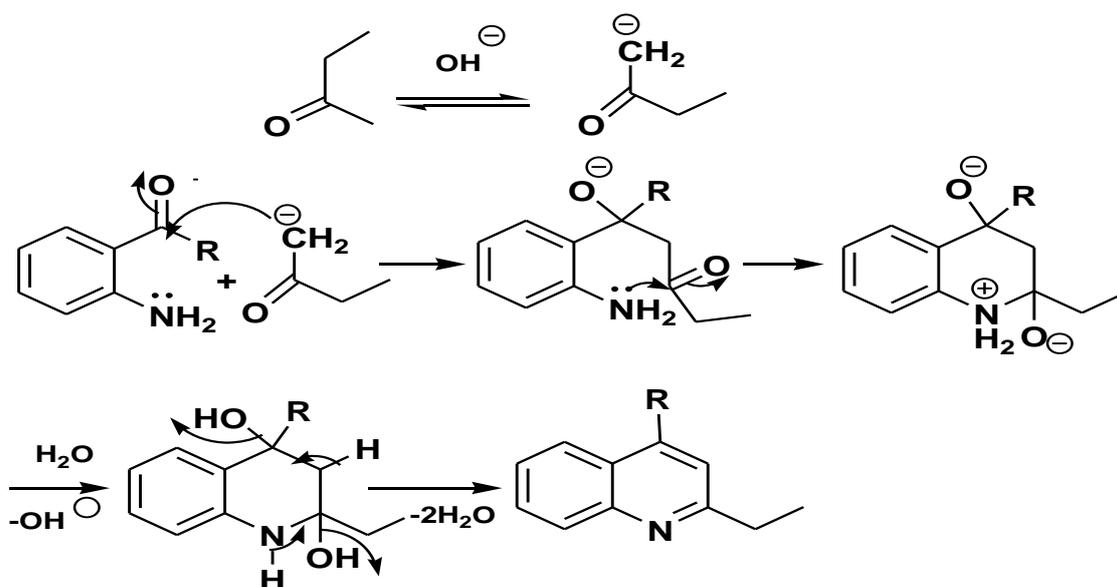


Schéma 11.b : Mécanisme de la réaction de Friedlander en milieu basique.

1.1.3.b. Synthèse de Niementowski :

La formation de 4-hydroxyquinoléines est obtenue par cyclocondensation de l'acide anthranilique avec les composés carbonylés contenant un groupe méthylène suivi de déshydratation [11].

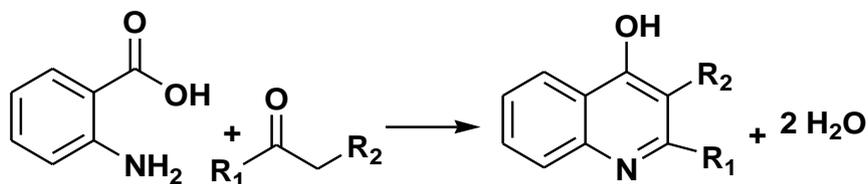


Schéma 12.a : Réaction de Niementowsky.

Le mécanisme de la synthèse de Niementowski est peu différent de celui de la synthèse Friedländer, la réaction commence par la formation d'une base de Schiff intermédiaire, suivi par une cyclocondensation intramoléculaire conduisant à la formation des dérivés de la quinoléine.

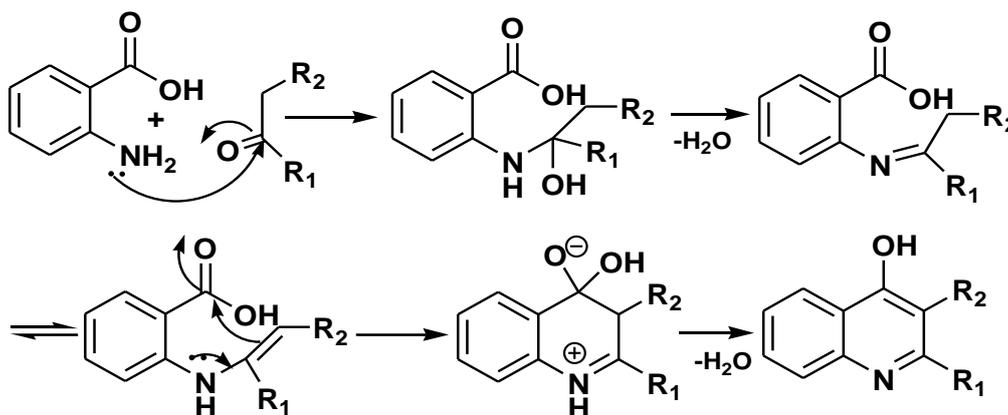


Schéma 12.b : Mécanisme de la réaction de Niementowsky.

1.1.3.c. Synthèse de Pfitzinger :

En 1886, **Pfitzinger** a permis la formation des dérivés de l'acide quinoléin-4-carboxyliques à la suite de la réaction de l'isatine ou ses dérivés avec des cétones contenant un groupe méthylène en α en présence d'une base forte.

Dans les années qui ont suivi cette réaction, dans laquelle l'isatine et ses dérivés d'une part et diverses cétones d'autre part ont été utilisées, cette méthode a attiré l'attention de nombreux auteurs. L'intérêt pour cette réaction est dû à la possibilité prospective de synthétiser des substances biologiquement actives et avec de bons rendements simplement à

partir de matériaux facilement accessibles. La réaction se fait par chauffage de l'isatine avec le dérivé carbonyle à 100 °C dans le NaOH (33%) pendant 8 h, les dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxyliques peuvent être obtenue avec un rendement allant jusqu'à 80% [12].

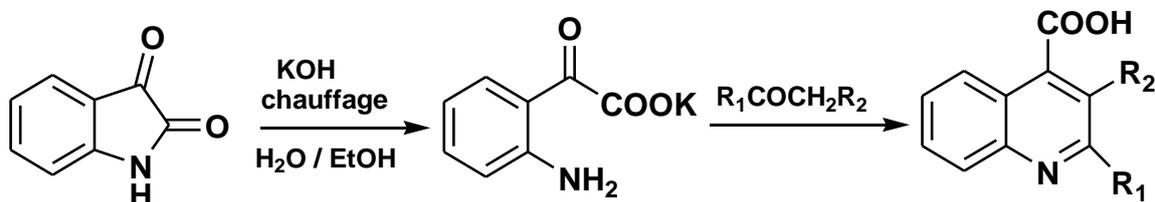


Schéma 13.a : Réaction de Pfitzinger.

La première étape débute par l'ouverture de l'isatine sous l'effet de la base pour conduire à l'isatine, suivie de la formation d'une imine par réaction avec la cétone, ces imines intermédiaire subissent des cyclisations intramoléculaires et sont convertis en sels d'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylate, et finalement une hydrolyse acide conduit à la formation de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique.

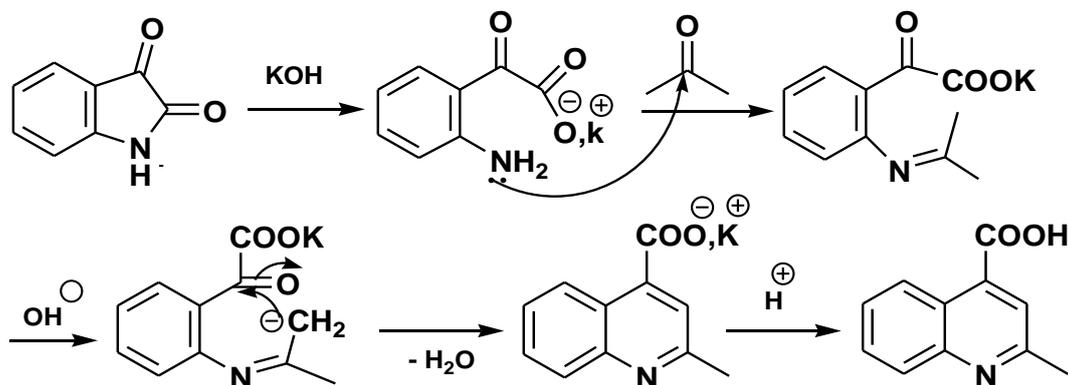


Schéma 13.b : Mécanisme de la réaction de Pfitzinger.

➤ **Modification de Walther :**

En 1903, **Walther** et ses collègues ont montré que les imino-nitriles possèdent une réactivité semblable à celle des cétones correspondantes en présence d'isatine [13].

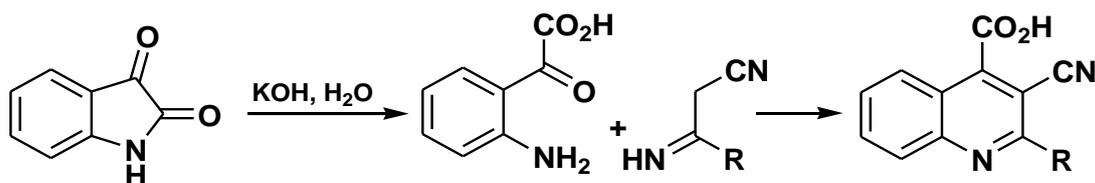


Schéma 14 : Réaction de Walther.

➤ **Variation de Halberkann :**

Le chauffage des N-acétylisatines dans une solution alcaline conduit à la formation de l'acide cinchoninique [14].

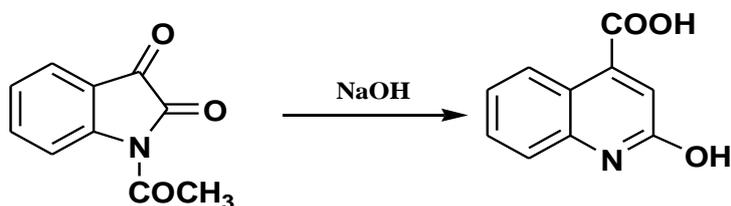


Schéma 15 : Réaction de Halberkann.

1.1.3.d. Synthèse de Borsche :

Borsche (1943) a apporté des modifications sur la réaction de Friedlander telles que l'*o*-nitrobenzaldéhyde est converti en imine avant la réduction du groupe nitro en amine, ce processus est utile car il réduit les problèmes liés à l'instabilité des aminobenzaldehyde [15].

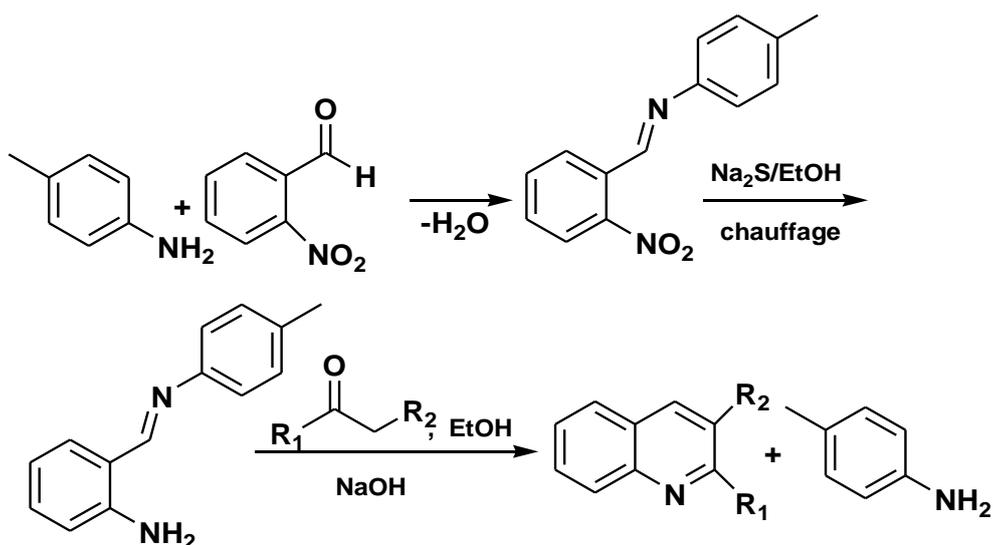


Schéma 16 : Réaction de Borsche.

1.1.4. Réactions multi-composantes dans la synthèse des quinoléines

1.1.4.a. Synthèse de Doebner :

Cette réaction a été initialement rapportée par **Doebner** en 1887, il s'agit de synthétiser l'acide quinoléine-4-carboxylique, en utilisant une réaction multi-composants (RMC), engageant l'aniline, l'acide pyruvique et un dérivé du benzaldéhyde [16].

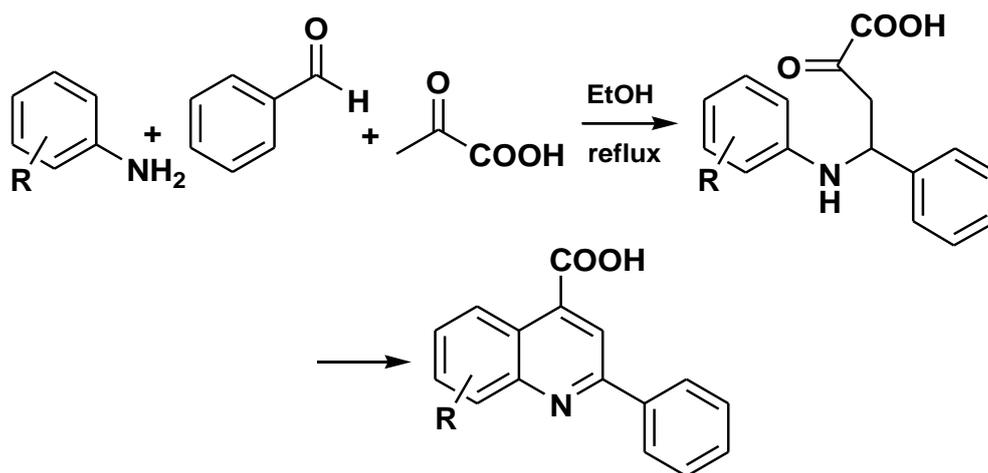


Schéma 17.a : Réaction de Doebner.

La première étape commence par la protonation de l'oxygène sur le carbonyle du dérivé de benzaldéhyde qui subit une attaque nucléophile, de la part de l'aniline, suivie d'une déshydratation et formation d'une base de Schiff, cette intermédiaire réagit avec la forme énol de l'acide pyruvique conduisant à la formation d'une aniline substituée qui subit une cyclocondensation intramoléculaire, enfin une déshydratation et oxydation conduisant à la formation d'acide quinoléine-4-carboxylique .

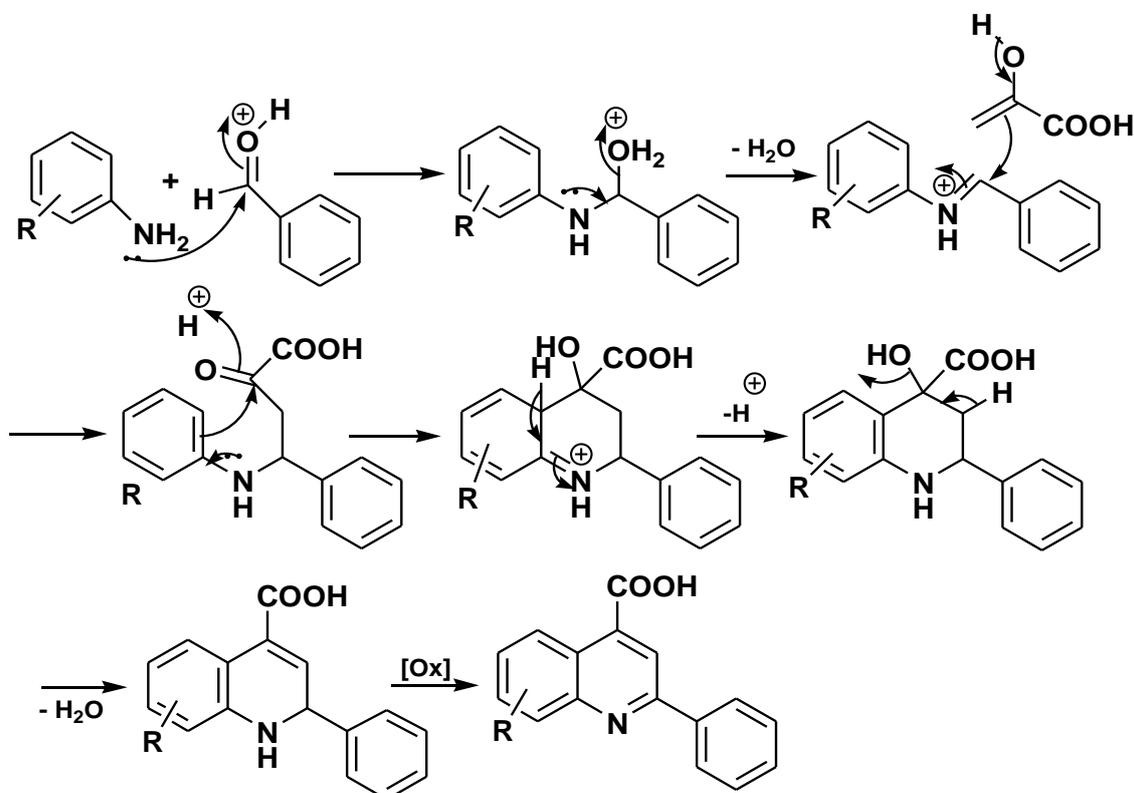


Schéma 17.b : Mécanisme plausible de la réaction de Doebner.

1.1.4.b. Synthèse de Povarov :

D'un autre côté, En 1962, **Povarov et al**, ont décrit la synthèse de certains dérivés de la quinoléine, en faisant réagir une imine substituée, issue de la condensation de l'aniline avec le benzaldéhyde, sur un alcène substitué avec un rendement allant jusqu'à 90% Sous l'action d'un oxydant.

La réaction est également classée comme un sous-ensemble des réactions aza Diels-Alder impliquant un acide de Lewis comme catalyseur [17].

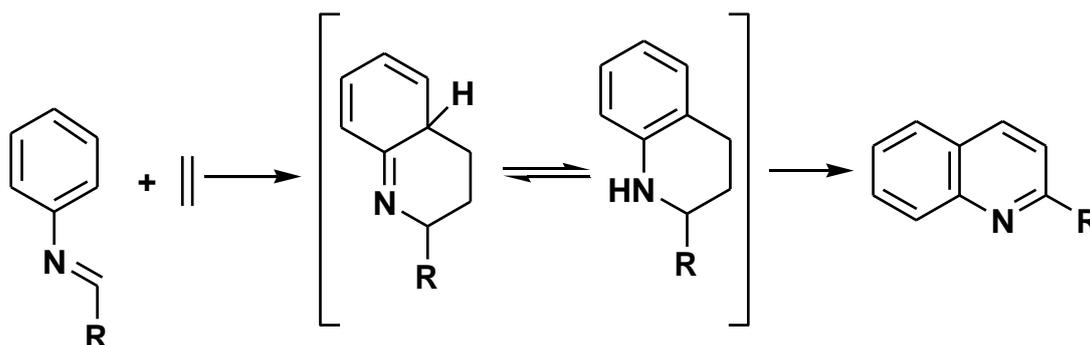


Schéma 18.a : Synthèse de Povarov.

Le mécanisme de la réaction de **Povarov** pour la synthèse de la quinoléine est décrit dans le schéma 18.b. Dans la première étape, la condensation de l'aniline et du benzaldéhyde conduit à la formation d'une base de Schiff.

La deuxième étape qui nécessite la présence d'un acide de Lewis tel que le trifluorure de bore pour activer l'imine qui subit une attaque nucléophile sur l'alcène activé, l'activation et la substitution aromatique électrophile donne l'ion oxonium, et enfin deux réactions d'élimination supplémentaires créent la structure cyclique de la quinoléine, après oxydation et aromatisation du cycle.

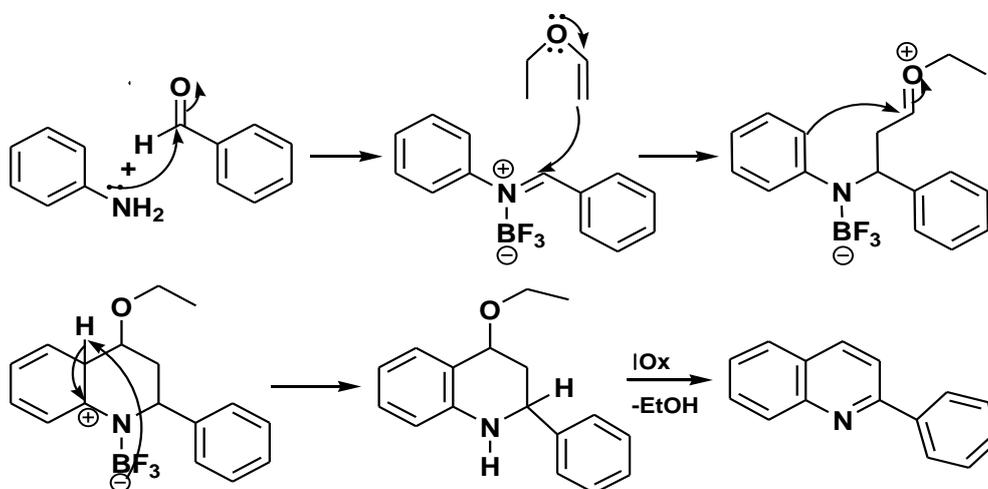


Schéma 18.b : Mécanisme de Povarov.

1.2. Approches récentes de la synthèse des quinoléines

Les protocoles respectant les principes de la chimie verte nous aident à synthétiser de nouvelles molécules en utilisant des produits respectueux de l'environnement et sans pollution. Ils ont reçu une attention considérable car l'industrie chimique évolue de plus en plus vers des processus plus verts. En ce moment, les réactions multicomposants ont reçu une plus grande attention dans le domaine de synthèse organique et en chimie médicinale car elles offrent la possibilité de réduire le temps et les étapes de la réaction, et réduire aussi les déchets par rapport aux méthodes de synthèse conventionnelles [18].

1.2.1. Réactions de synthèse par micro-onde :

La voie adoptée par **Patel** et ses collègues pour la synthèse des acides quinoléine-4-carboxyliques est donnée dans le schéma 19. Un mélange d'aldéhyde aromatique, d'aniline substituée et d'acide pyruvique dans d'éthanol, en présence d'acide p-toluènesulfonique (p-TSA 10%) comme catalyseur, est soumis à une irradiation aux micro-ondes à 300 W pendant 3-4 minutes, le rendement du produit était d'environ 50% à 80% [18].

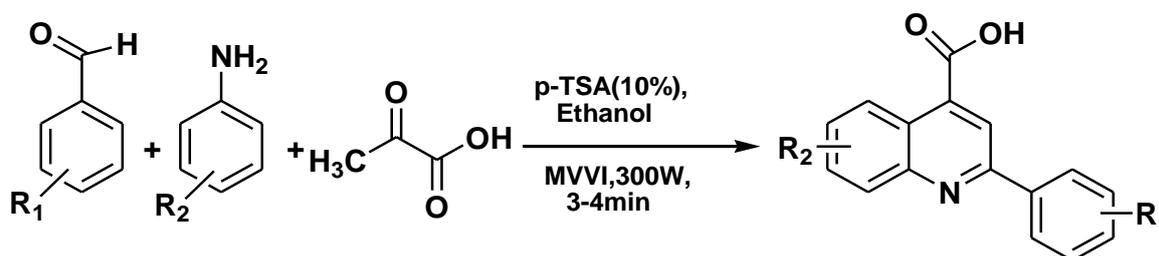


Schéma 19 : Synthèse de Patel.

1.2.2. Réactions de synthèse par ultrasons :

Kowsari et **Mallakmohammadi** ont également rapporté une synthèse efficace de la quinoléine à partir de deux cétones différentes catalysées par un liquide ionique basique (BIL), sous condition ultrasonique. On constate que la fréquence des ultrasons et le temps d'irradiation ont une influence sur le rendement de la réaction [19].

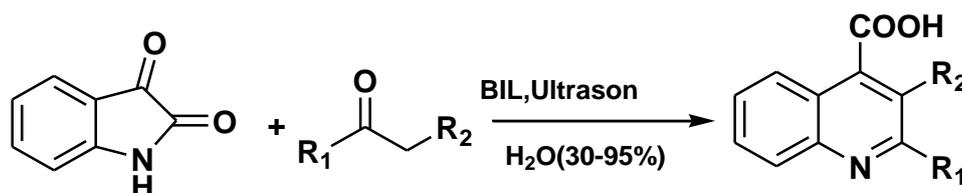


Schéma 20 : Synthèse de Kowsari et Mallakmohammadi

1.2.3. Réactions par photocatalyse :

En 2016, les chercheurs ont découvert que la réaction de 2-arylphénylisonitrile avec des oxydes de diphénylphosphine sous la lumière visible, utilisant un sel d'iridium comme catalyseur dans du DMF conduit à des dérivés de la quinoléine [20].

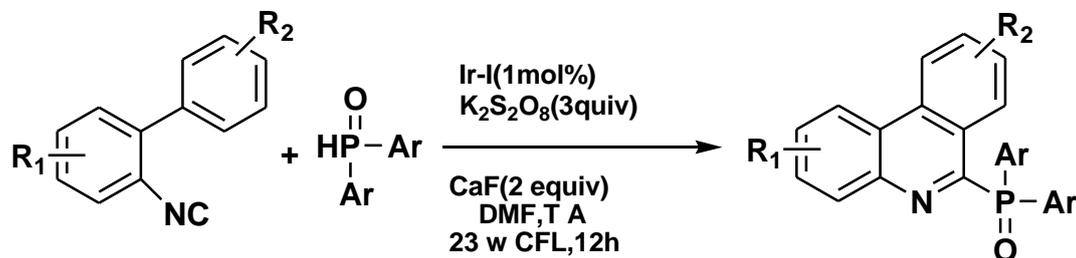


Schéma 21 : Réaction de Lu

En 2019, **Mei et al** décrit la préparation de 2,8-diméthylquinoléine-6-carboxylate de méthyle à partir du 4-amino-3-méthylbenzoate de méthyle avec de l'éthoxyéthène dans du DMF en utilisant Fluoroborate de 2,4,6-triphénylpyrylium (TPT, 4 mol%) comme catalyseur et à température ambiante sous irradiation de LED bleue (3W) avec un rendement de 61% [21].

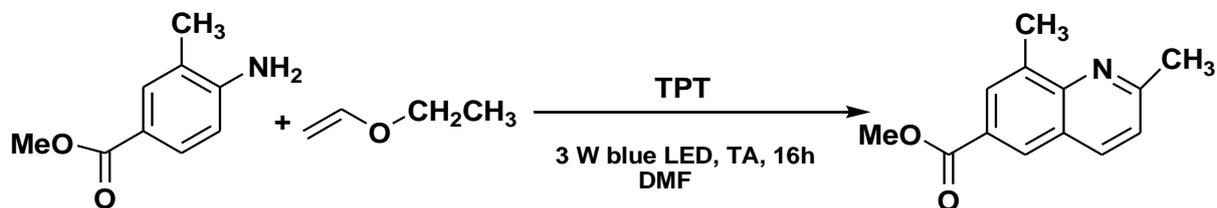


Schéma 22 : Exemple pour la synthèse photocatalytique.

1.2.4. Synthèse biocatalytique :

Avec une approche biocatalytique, **Le** a réalisé la synthèse de dérivés de la quinoléine via la réaction de **Friedländer** catalysée par l' α -chymotrypsine dans un liquide ionique avec d'excellents rendements à température ambiante [22].

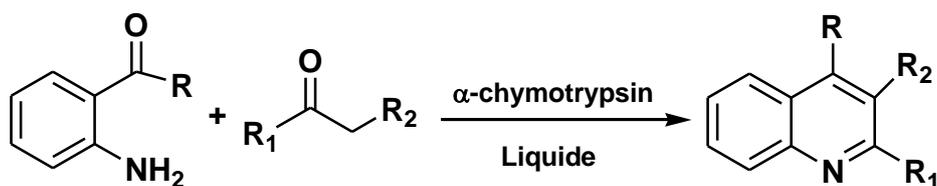


Schéma 23 : Réaction de Le.

1.2.5. Réaction catalysée par le palladium dans la synthèse de quinoléines

- **Synthèse de Trillo et Pastor :**

La condensation d'anilines avec des alcools allylique a également été développée. Par exemple, **Trillo** et **Pastor** ont rapporté que les quinoléines pouvaient être préparées à partir d'alcools allylique et d'anilines, en utilisant un catalyseur d'acétate de palladium dans un solvant DMSO via une réaction de cyclisation oxydante, fournit de la quinoléine. Il n'est pas nécessaire d'employer un acide, une base ou un additif pour favoriser la réaction [23].

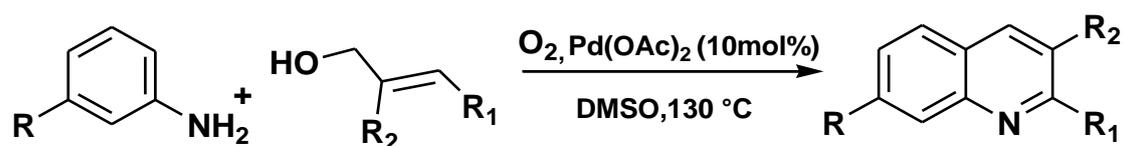


Schéma 24 : Synthèse catalysée par le palladium de dérivés de quinoléine.

1.2.6. Synthèse de Wang :

En 2009, **Wang** et **al** ont mis au point une synthèse simple de l'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique, en réalisant une réaction multi-composants mettant en jeu l'acide pyruvique, l'aniline et le benzaldéhyde, en présence de catalyseurs de métaux de terres rares et au reflux de l'eau [24].

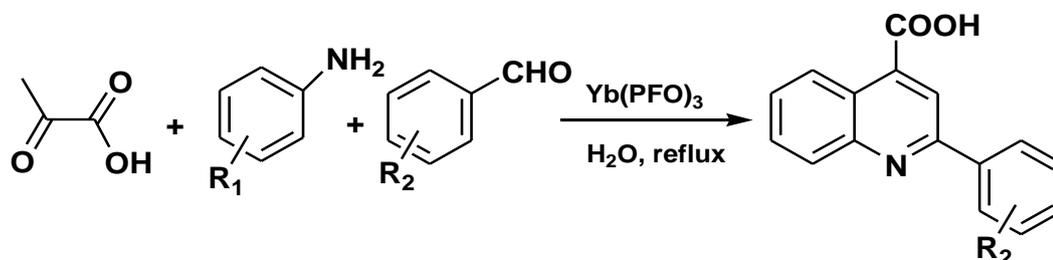


Schéma 25 : Schéma de la réaction de Wang.

2. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

Les dérivés de quinoléine sont une classe de composé très importantes et entrent dans la composition de nombreux médicaments et produits naturels. Ils présentent un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques telles que les activités anticancéreuses, antibactériennes, antimalariques, antifongiques, activités cardiovasculaires, antivirales et antioxydantes [25].

2.1. Dérivés de la quinoléine antibactériens :

La thérapie antibactérienne est en raison de l'augmentation des infections causées par des bactéries couplées avec leur résistance à la plupart des agents antibiotiques de première intention ce qui appelle, de toute urgence, les chercheurs à continuer à travailler pour trouver des composés possédant une meilleure activité antibactérienne à large spectre d'activités [26].

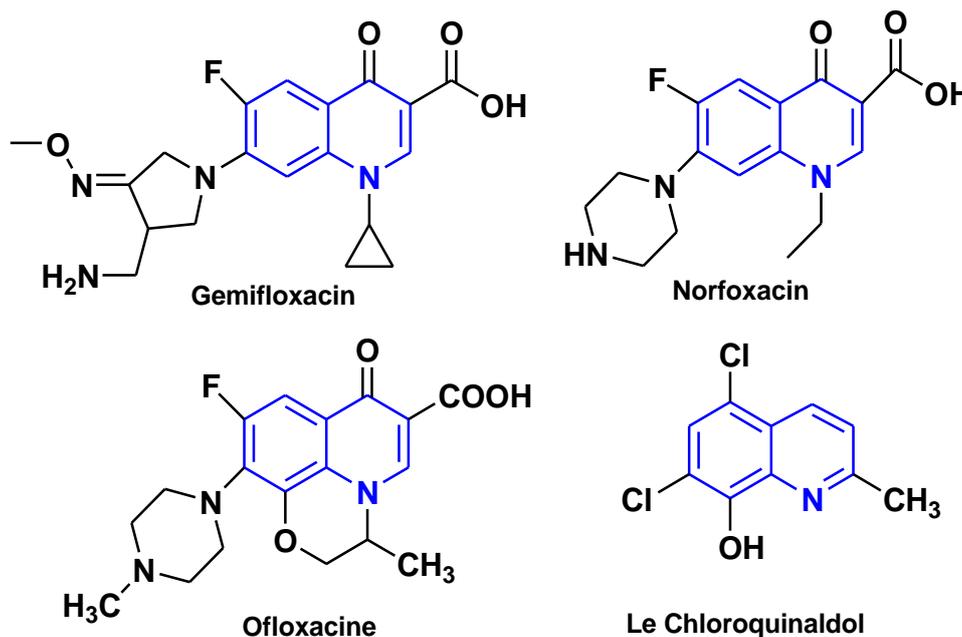


Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antibactériens.

Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes, comme le Chloroquinaldol, D'autres dérivés ont montrés une excellente efficacité thérapeutique. Parmi ceux-ci on citera : l'Ofloxacine, le Gemifloxacine et le Norfoxacin.

2.2. Dérivés de la quinoléine antimalariques :

De nombreux dérivés quinoléiques, synthétiques ou naturels ont présenté des propriétés antimalariques intéressantes.

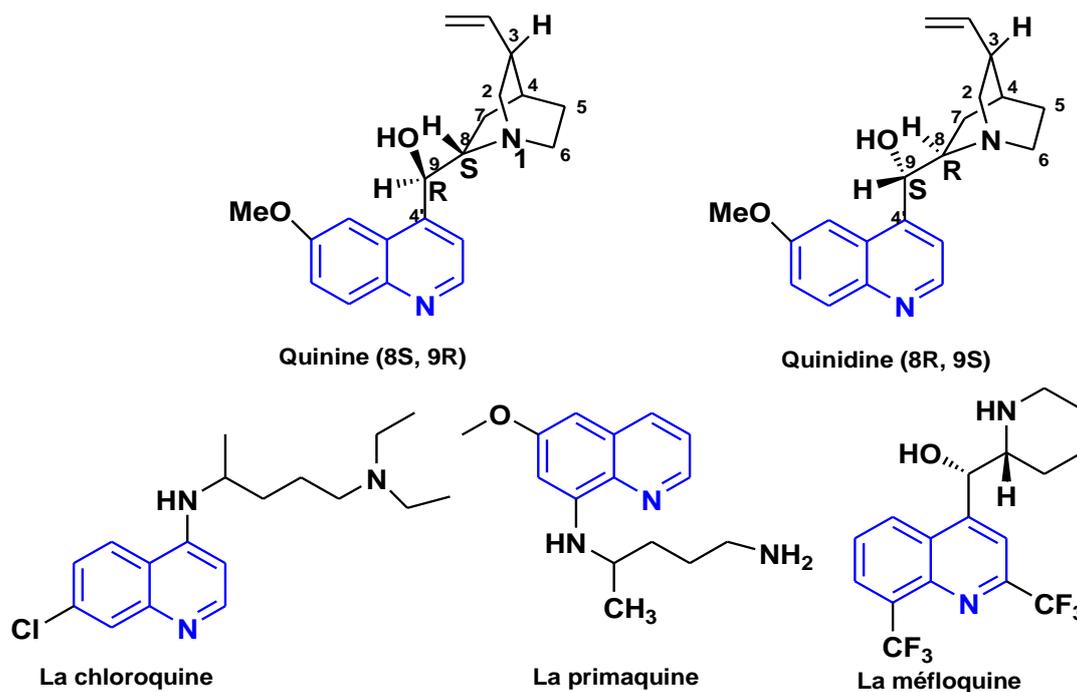


Figure 3 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels et synthétique.

La quinine : introduite en **Europe** en 1638 elle est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine. C'est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique du sud : le quinquina jaune ou *Cinchona succiruba* (*Rubiaceae*), Ce principe actif représente le médicament le plus utilisé pour la prévention du paludisme (le traitement de la malaria) [27], aussi la quinidine possède les mêmes propriétés pharmacologiques.

La quinine peut entraîner des effets secondaires considérables, des nausées et des maux de tête jusqu'à la perte de vue, la perte d'ouïe, l'hypotension, l'hypoglycémie, etc. Son utilisation devient donc de moins en moins fréquente grâce au développement des médicaments plus efficaces et moins toxiques, [28] tels que:

La chloroquine : le premier antipaludique synthétique, a été mis sur le marché en 1949, résultant d'une modification de la structure de la quinine. Ce médicament est utilisé pour la prévention et le traitement des crises de paludisme (malaria). Il tue les parasites du paludisme, vrai semblablement en détériorant leur ADN (matériel génétique) [29]. La chloroquine semble être un médicament prometteur dans la lutte contre la pandémie de

Covide-19, bien que la chloroquine soit un médicament à bon marché connu depuis longtemps, l'offre doit considérablement augmenter pour répondre aux besoins actuels [29].

La primaquine : un dérivé 8-aminoquinolinique, a également été introduit dans les années 1940. Il est utilisé pour traiter la malaria causée par le *Plasmodium falciparum*. La primaquine est oxydée en quinone in vivo, ce métabolite inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale, arrêtant ainsi le métabolisme du parasite [30].

La méfloquine : commercialisé sous le nom **Lariam®**, c'est le seul agent antimalarique individuel à l'heure actuelle, capable de tuer le parasite en une dose [31]. 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 [30].

2.3. Dérivés de la quinoléine anticancéreuse :

Les dérivés de la quinoléine ont été largement étudiés en tant que composés bioactifs, notamment comme anticancéreux.

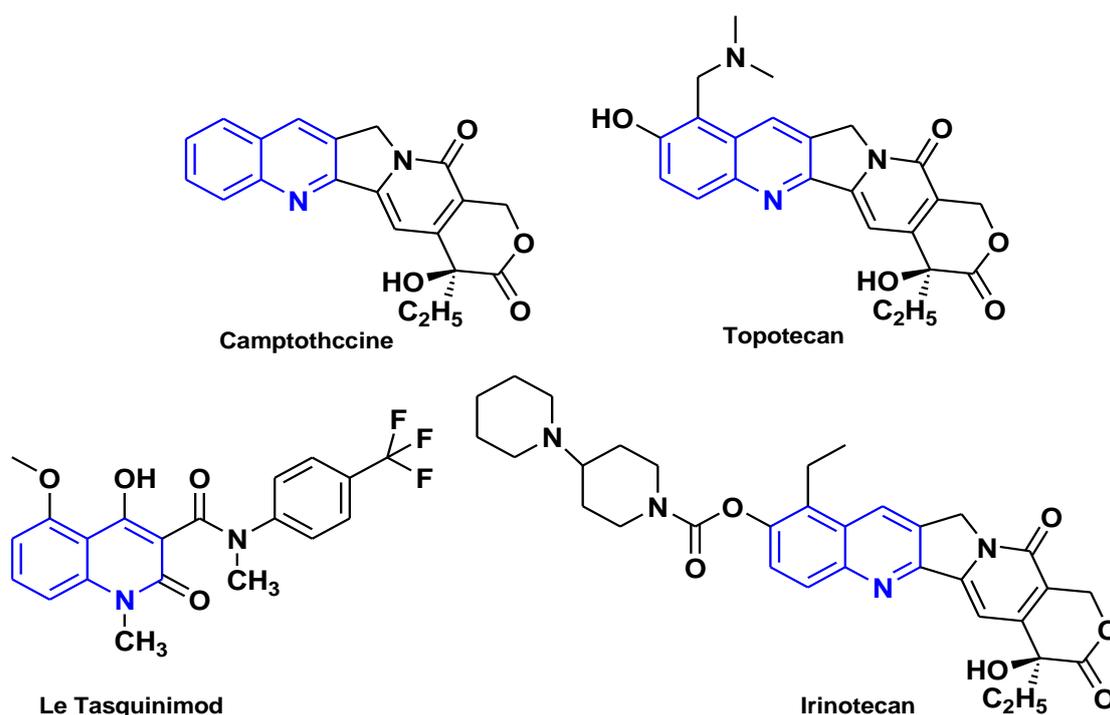


Figure 4 : Dérivés de la quinoléine anticancéreuse.

La camptothécine (CPT) est un composé penta-cyclique initialement isolé de la plante *Camptotheca acuminata* [32]. Elle présente des propriétés anti-tumorales [33]. De plus, elle agit selon un mécanisme d'action originale par inhibition sélective de la *topo-isomérase I*,

une enzyme essentielle, impliquée dans les processus vitaux de la cellule tels que la réplication, la recombinaison, la transcription et la réparation de l'ADN [34]. Après la découverte de la camptothécine, son dérivé le topotécan (TPT) est commercialisé sous le nom d'**Hycamtin®**. Il est utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire.

L'irinotécan (CPT-11) est un dérivé hémi-synthétique de la camptothécine, qui a montré une activité antitumorale remarquable envers des tumeurs solides humaines, le CPT-11 est également actif dans le traitement des cancers du côlon et du poumon [35].

Le Tasquinimod un nouveau médicament administré par voie orale, et actuellement en études cliniques (phase II) pour le traitement de tumeurs solides [36].

2.4. Activité antifongique :

Gholap et all, ont préparé certain estétrahydroquinoléines qui se sont révélées avoir un bon degré d'activité contre les champignons *Candida albicans* et *Fusarium oxysporum* [37]. **Kharkar et all**, ont développé une série de dérivés de la quinoléine comme agents antifongiques. Ces composés contiennent différents cycles aromatiques volumineux portés par une chaîne latérale. Les composés ont été générés en utilisant le programme de conception de médicament LeapFrog [38].

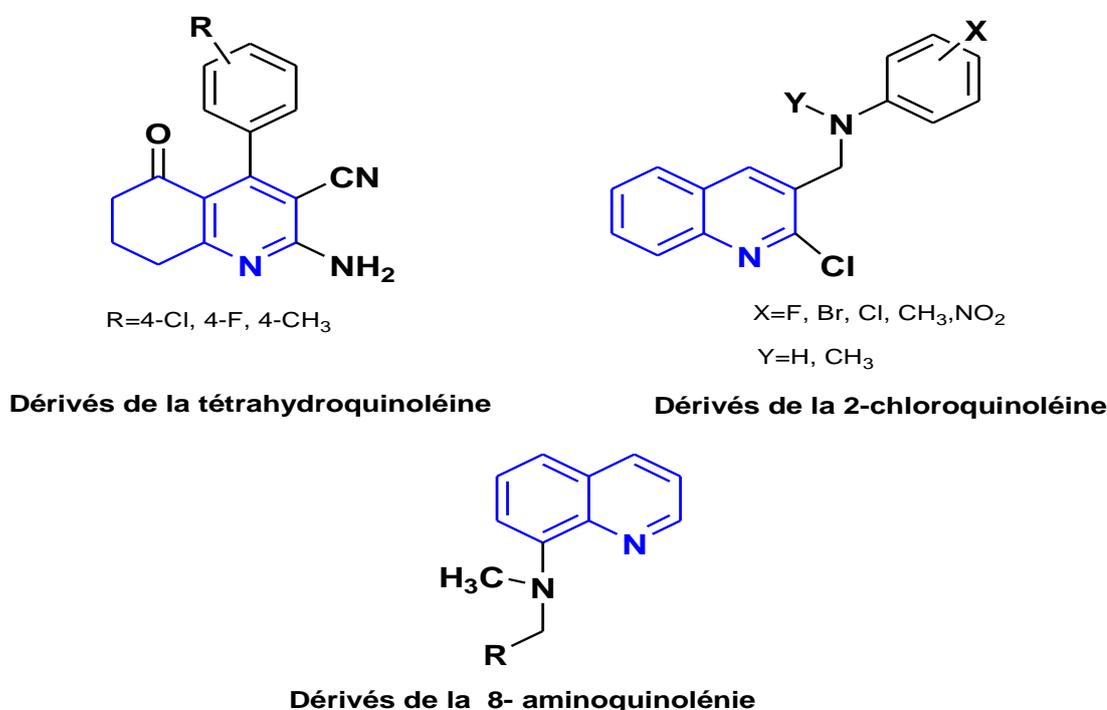


Figure 5 : Dérivés de quinoléiques antifongiques.

Kumar et **all**, ont développé certaines amines secondaires contenant la 2-chloroquinoléine et les ont évaluées pour leur activité antimycotique contre *Aspergillus niger*, *Monascus purpureus* et *Penicilium citrinum* [39].

2.5. Activité cardiovasculaire :

D'autres alcaloïdes quinoléine ont des effets cardiovasculaires, comme l'alcaloïde de la furoquinoléine (**Dictamine**), isolée de l'espèce *Zanthoxylum* en 1994 [40,41]. Elles sont également révélée très efficace pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et l'acide arachidonique. Quelques exemples: **Simulénoline** et **Edulitine**, qui ont également inhibé l'agrégation induite par la thrombine, dans les plaquettes de lapin [42], sont présentés sur la figure 6.

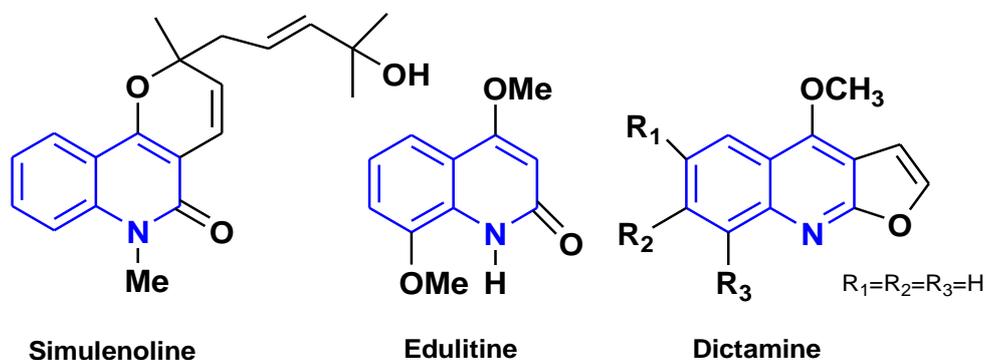


Figure 6 : Activité de protection cardiovasculaire.

2.6. Activité antivirale :

Les infections virales ont des effets préoccupants sur la santé des populations humaines dans le monde. Les traitements efficaces de ces infections nécessitent des médicaments antiviraux très efficaces, qui, avec la propagation croissante de la résistance, nécessitent de nouveaux agents thérapeutiques. De nombreux efforts ont été faits sur les propriétés antivirales des quinolines et de leurs analogues structuraux contre le virus Ebola [43] et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Leur activité antivirale a également été démontrée contre le cytomégalovirus humain (HCMV) [44].

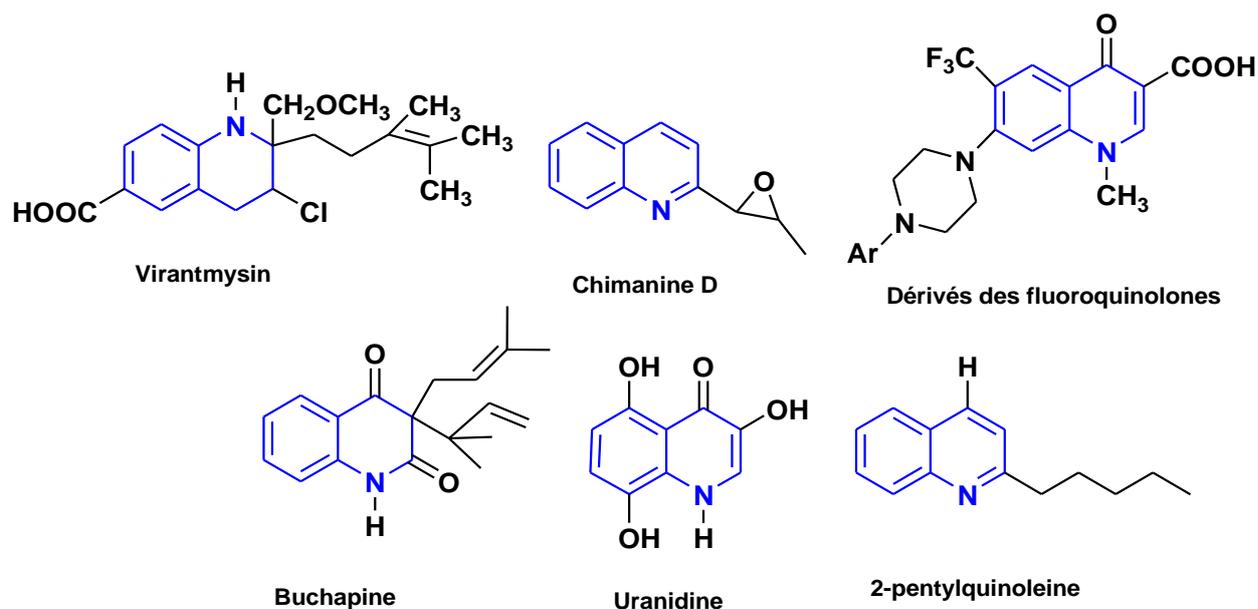


Figure 7 : Dérivés de la quinoléine à activité antivirale.

L'uranidine, un alcaloïde quinolone et un pigment jaune bien connu, inhibe la synthèse d'ADN dirigée par l'ARN des transcriptases inverses (RT) des virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et VIH-2, le système 3-hydroxy-4-oxo étant probablement un élément structurel principal de l'activité inhibitrice [45].

Buchapine a montré une activité anti-VIH-1. Ce composé est actif contre le VIH-1 infectieux dans les cellules hôtes lymphoblastoïdes humaines [46], à de très faibles concentrations. La **virantmycine** a inhibé divers virus à ARN et à ADN. Ce composé a affecté les membranes cellulaires, y compris des sites récepteurs de virus spécifiques, et a supprimé la réplication virale à un stade très précoce. De plus [47], il a montré une excellente inhibition de la croissance du virus de la grippe [48].

La chimanine D et la **2-pentylquinoléine**, ont inhibé la croissance des cellules infectées par le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HLTV-1) [49-50].

Il y a aussi certains dérivés de la fluoroquinolone pour le traitement de l'infection VIH [51].

2.7. Activité antioxydante :

Les quinoléines présentent un intérêt permanent. On peut observer que parmi les nouveaux composés de quinoléine synthétisés, un bon nombre de composés testés présentaient une propriété antioxydante.

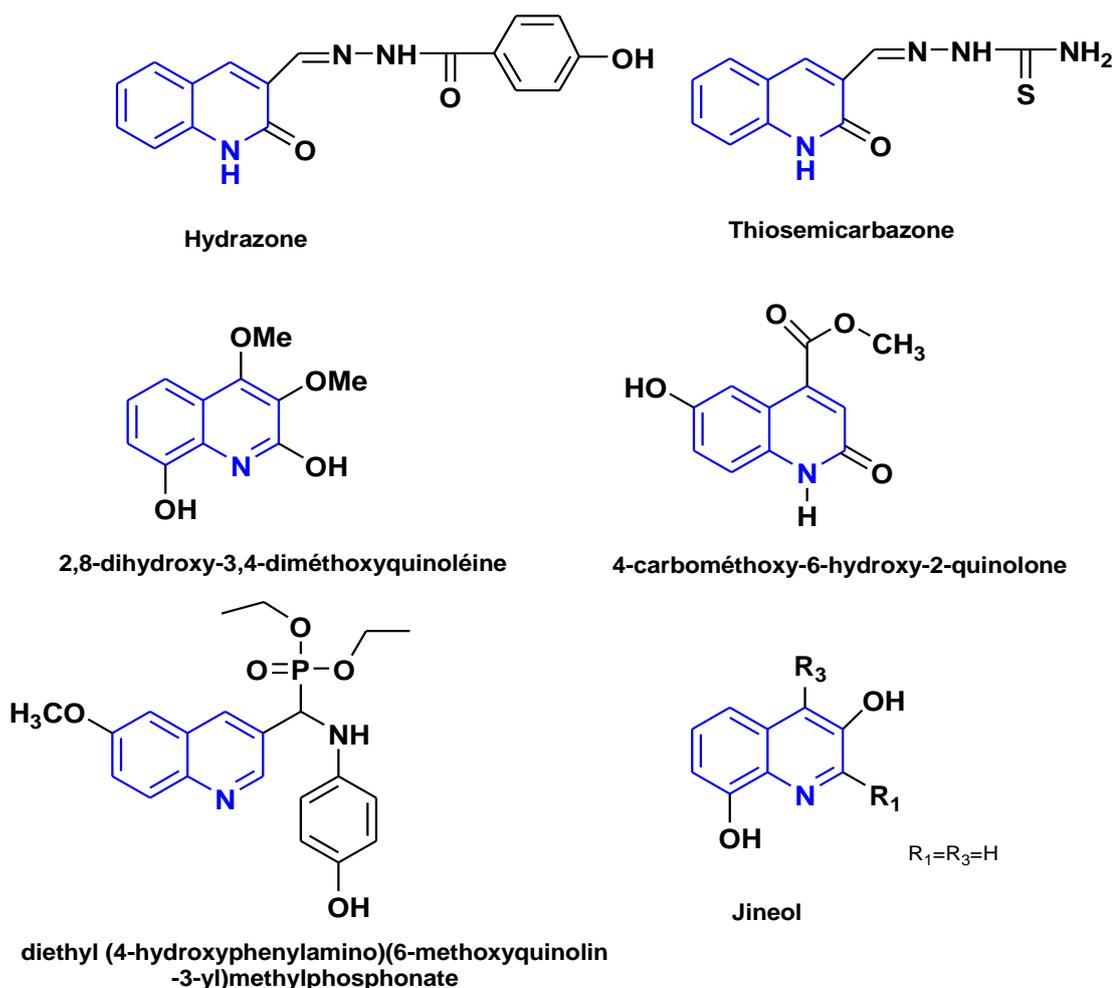


Figure 8 : Structure chimique des dérivés de la quinoléine antioxydants.

En 2006, **Moon** et **all** ont synthétisés **Jineol** et 2,8-dihydroxy-3,4-diméthoxyquinoléine (Fig.8) les deux composés ont présenté des activités antioxydantes [52].

De plus, la 4-carbométhoxy-6-hydroxy-2-quinolone, du cultivar de riz noir présente une activité antioxydante modérée dans un essai de piégeage des radicaux libres de 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle [53].

Liu et all. ont signalé deux nouveaux complexes cuivreux hydrosolubles avec les dérivés de l'hydrazone et thio semicarbazone, les tests antioxydants ont confirmé que les composés synthétisés représentent des activités antioxydant [54].

Des composés synthétiques comprenant des atomes de S et N ont été largement utilisés dans la recherche biologique, la médecine et la pharmacie quant à leur activité antioxydante [55].

Le dérivé de quinoléine ancré avec un α -aminophosphate a révélé une activité antioxydante efficace par rapport à la DPPH standard, les auteurs ont confirmé que la bioactivité était encore modifiée par l'introduction d'un cycle phénol comme substituant à l'échafaudage quinoléine [56].

3. Autres utilisations

- **Les dérivés de la quinoléine utilisés comme solvants**

Les dérivés de la quinoléine sont également utilisés comme solvants pour les terpènes et les résines et les colorants à base de quinoléine tels que l'iodure d'éthyle rouge et le pinacyanol qui ont été utilisés depuis le début du 19^{ème} siècle dans des plaques photographiques [57].

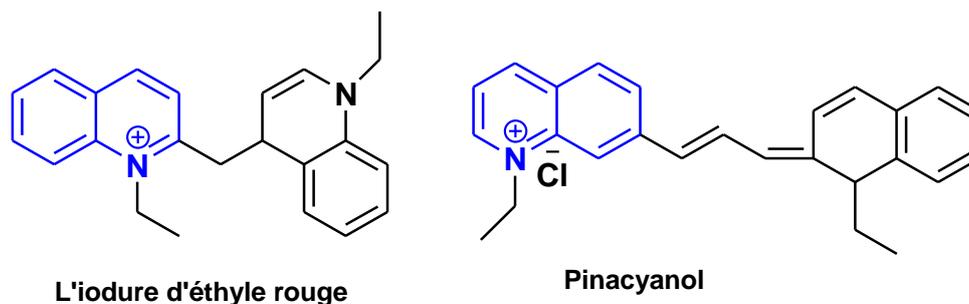


Figure 9 : Dérivés de la quinoléine utilisés comme solvants pour les terpènes et les résines.

Conclusion

Dans cette recherche bibliographique, nous avons présenté quelque méthodes de synthèses classiques et récentes des quinoléines mettant l'accent sur les évolutions concernant la synthèse de cette famille d'hétérocycles.

L'activité biologique des quinoléines, et leurs dérivés ont été mis en évidence par l'exposé de quelques médicaments base de quinoléines.

Chapitre II

Stress oxydatif et activité antioxydante

Introduction

Le stress oxydant et les antioxydants sont deux termes qui deviennent de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé et le grand public. Ces notions ne sont pas nouvelles puisque dans les années 50, **Gerschman** et **Hartman** avaient déjà évoqué la toxicité de l'oxygène pour expliquer le processus de vieillissement. Le mode de vie actuel (tabagisme, obésité...), ainsi que les mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon significative la production des radicaux libres dans l'organisme. A long terme, ceci peut entraîner des effets dommageables dans l'organisme. A nos jours, il existe un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres, en raison de leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire [58].

En ce sens, il est important d'utiliser des molécules antioxydantes qui diminuent le stress oxydatif, réduisant ainsi l'incidence de diverses maladies. Il est donc important de mettre en évidence les composés contenant les dérivés de la quinoléine, qui présentent des propriétés pharmacologiques différentes, comme une action antioxydante.

L'étude d'un dérivé de quinoléine pourrait être une alternative à la recherche de nouveaux composés aux propriétés antioxydantes pour le traitement des maladies liées au stress oxydatif. La douleur et l'inflammation sont un problème clinique majeur, et plusieurs effets secondaires indésirables causés par l'utilisation d'agents analgésiques et anti-inflammatoires se produisent. Compte tenu de cela, le développement de nouveaux médicaments ayant des effets antinociceptifs pour le contrôle de plusieurs conditions douloureuses serait très utile comme source thérapeutique [59].

1. Stress oxydant

Le stress oxydant est l'ensemble des lésions induites par les espèces réactives d'oxygène (ERO) qui résultent d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants) au sein d'un même organisme.

Au cours de ces dernières années le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce nouveau concept, c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Les radicaux libres constituent des espèces extrêmement dangereuses susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies tout en étant des espèces indispensables [60], sources importantes de radicaux libres sont les mécanismes des cycles redox, produites dans l'organisme, tels que l'oxydation des molécules

comme les quinones. Les rayonnements ainsi que les particules inhalées (amiante, silice) sont aussi capables de générer des radicaux libres [58].



Figure 10 : Le déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants).

La production d'espèces réactives de l'oxygène est utile mais peut être néfaste pour l'organisme lors d'une production excessive et en l'absence de mécanismes de défense. Ceci peut favoriser la survenue de pathologies (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies dégénératives) ainsi qu'un vieillissement prématuré. Une des principales fonctions déclenchées par le stress oxydatif est la mort cellulaire programmée ou apoptose [61].

1.1. Conséquences du stress oxydant :

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des radicaux libres est particulièrement fragile. La production de ces radicaux peut être régulée par l'organisme vivant. Les systèmes de régulation se composent d'enzymes, de protéines, de molécules antioxydantes de petite taille et d'oligoéléments indispensables pour l'activité enzymatiques. Un déséquilibre de la balance antioxydante en faveur de la production des ERO constitue le stress oxydant. Le stress oxydant va dénaturer les lipides, les protéines, l'ADN et provoquer des pathologies [62].

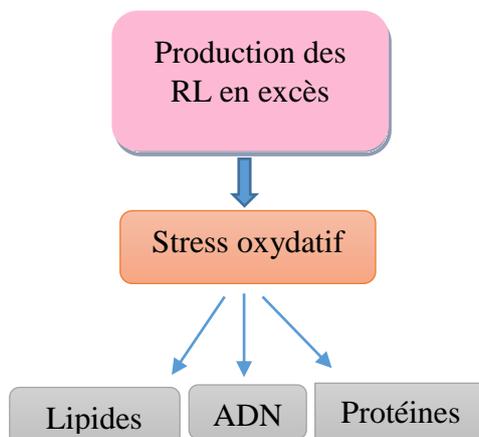


Figure 11 : Conséquences du stress oxydant.

1.2. Les maladies liées au stress oxydatif :

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de leur l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes [63].

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels que le cancer, des maladies cardiovasculaires, des maladies oculaires liées à l'âge et au vieillissement. Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharges en facteurs pro-oxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (l'inflammation, exposition à des xénobiotiques pro-oxydants...), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène [64].

2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes, ions ou molécules) possédant un électron célibataire (non apparié) sur leur couche périphérique (au niveau de ses orbitales externes). Un radical libre réagit spontanément avec d'autres atomes ou molécules pour former un nouveau radical provoquant ainsi des réactions en chaîne qui ne sont interrompues que lorsque deux radicaux libres réagissent entre eux, celle-ci sont des espèces instables très réactives *in vivo*. Ils réagissent aussi avec différents composés cellulaires : lipides, protéines et acides nucléiques, notamment lors de réaction en chaînes dont l'exemple le plus connu est celui de la peroxydation des lipides. Les radicaux libres issus de la réduction monovalente de l'oxygène constituent les ERO [65]. Parmi ces espèces, les moins réactives comme l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sont peu impliqués dans la dégradation protéique. Ils sont également à l'origine de la production d'espèces plus réactives comme le peroxy-nitrite ($NO_3^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). Le peroxy-nitrite est obtenu par interaction entre ($O_2^{\cdot-}$) et l'oxyde nitrique (NO^{\cdot}) (Schéma 26), un radical vasodilatateur produit par de nombreuses cellules comme les cellules vasculaires endothéliales [65].

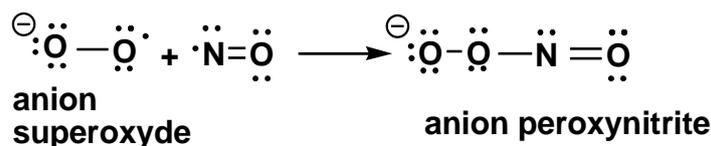


Schéma 26 : Synthèse du peroxynitrite.

3. Nature et sources des radicaux libres

L'oxygène représente, après l'azote, le deuxième élément le plus abondant dans l'atmosphère (21 %). L'oxygène est un élément indispensable à la vie des organismes aérobies. Ces organismes utilisent l'oxygène pour oxyder les substrats riches en carbone et en hydrogène. Cependant, quand on oxyde les molécules avec l'oxygène, ce dernier est réduit et forme des intermédiaires radicalaires, très réactifs connus sous le nom des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces dernières sont des molécules contenant de l'oxygène mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule d'O₂. Ces ERO comprennent des radicaux tels l'anion superoxyde (O₂^{•-}) ou le radical hydroxyle (HO[•]); radicale peroxyde (ROO[•]); et les espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'oxygène singulet (¹O₂). L'anion superoxyde et le radical hydroxyle sont très instables par comparaison au H₂O₂ qui diffuse librement et possède une durée de vie plus longue [66].

4. Les espèces réactives de l'oxygène

Les principales espèces réactives de l'oxygène sont : le radical superoxyde (O₂^{•-}), le radical hydroxyle (OH[•]), et aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le peroxynitrite (ONOO⁻) [67].

Les principaux radicaux libres dérivés de l'oxygène sont les suivants :

- **L'anion superoxyde O₂^{•-} :**

Les O₂^{•-} sont formés par la capture d'un électron par la molécule d'oxygène. Ils ont une faible réactivité avec les composés biologiques et ne réagissent ni avec les acides nucléiques et leurs constituants, ni avec les protéines et leurs acides aminés, ni avec les lipides et leurs acides gras. La présence de la charge électrique négative sur cette molécule bloque

leur diffusion à travers des membranes biologiques. En fait, la dismutation spontanée des anions superoxydes aboutit à la formation du radical hydroxyle (réaction de Haber–Weiss) (Schéma 27) [68].

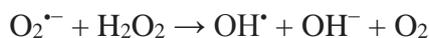


Schéma 27 : Génération des radicaux hydroxyles par la réaction de Haber-Weiss

▪ **Le radical hydroxyle (OH[·]) :**

Les OH[·] sont les radicaux les plus délétères. Ils présentent une extrême réactivité, diffusent peu et sont les plus toxiques. Ils agissent selon des mécanismes : soit en arrachant un électron (OH[·] + Fe²⁺ → Fe³⁺ + OH⁻) soit un atome d'hydrogène (OH[·] + RH → R[·] + H₂O).

Leurs cibles biologiques sont la plupart des molécules organiques et inorganiques des cellules, en particulier, l'ADN, les protéines, les lipides, les acide-aminés, les sucres et les métaux [68].

▪ **Les radicaux peroxydes (ROO[·]) :**

Ce sont des radicaux issus de l'oxydation de substrats organiques, initiée par l'oxygène singulet ou le radical hydroxyle (OH[·]). Ils sont dotés d'un pouvoir oxydant important mais inférieur à celui de (OH[·]), avec le même mécanisme d'action que ce dernier. Ils sont à l'origine de réactions en chaîne, et la peroxydation des lipides est un exemple d'oxydation très dangereux pour les cellules provoquées par les ERO en particulier les radicaux hydroxyles ou peroxydes [68].

▪ **L'oxygène singulet (¹O₂) :**

C'est la forme « excitée » de l'oxygène moléculaire, très instable et extrêmement réactif, et a une durée de vie très limitée. Au contact des molécules de son environnement, notamment les molécules d'eau, il se désactive en libérant de l'énergie. Il est formé en moindre quantité que les oxy-radicaux et est produit lors de la peroxydation lipidique, la flambée respiratoire et suite à l'action des rayons ultraviolets sur le dioxygène [68].

5. Antioxydants

5.1. Définition des antioxydants :

Un antioxydant peut être défini comme toute substance (molécule) qui, lorsqu'elle est présente à faible concentration par rapport à un substrat oxydable empêche ou ralentit l'oxydation, quelques antioxydants sont synthétisés par le corps humain, et d'autres doivent être apportés par notre alimentation [69].

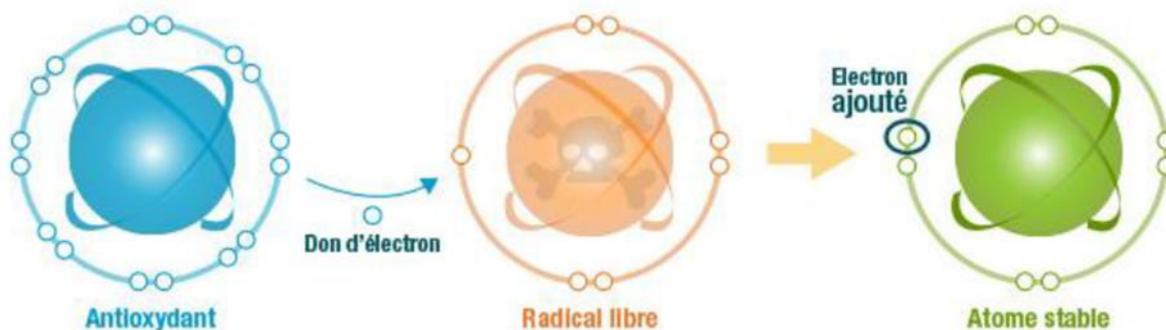


Figure 12 : Action des antioxydants sur les radicaux libres [70].

5.2. Différents types d'antioxydants :

5.2.1. Les antioxydants endogènes :

Les antioxydants endogènes sont soit enzymatiques soit non enzymatiques (ferritine, céruloplasmine, albumine, oligoéléments, etc.). Les principales enzymes antioxydantes sont : le superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT). A côté de ces dernières, il existe d'autres enzymes (hème oxygénase 1, thiorédoxines, etc) ayant également des propriétés antioxydantes.

La classe d'antioxydants non enzymatiques regroupe des composés endogènes de faible poids moléculaire (glutathion) [71].

5.2.2. Les antioxydants exogènes :

Toutes les défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes par :

- **vitamines :**
- **vitamine C (l'acide ascorbique) :**

La vitamine C (l'acide ascorbique) est un antioxydant que l'on trouve chez les animaux et les plantes, mais ne peut pas être synthétisé chez l'homme, et doit être obtenu à partir de l'alimentation [72]. Il est généralement considéré comme l'antioxydant hydrosoluble, le plus

efficace dans le plasma humain. C'est un cofacteur pour beaucoup des réactions enzymatiques importantes. Il fournit la protection contre le stress oxydatif en agissant comme un boueur des ERO, directement ou indirectement en recyclant l'antioxydant liposoluble, l'alpha-tocophérol (la vitamine E) [73]. Dans les cellules, il est maintenu dans sa forme réduite par la réaction avec le glutathion [72].

➤ **La vitamine E ou Tocophérols :**

C'est une vitamine liposoluble. Elle prévient la peroxydation des lipides membranaires *in vivo* en captant les radicaux peroxydes (ROO[•]), empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. Elle est présente dans les huiles végétales (huile d'arachide), ainsi que dans les noix, les graines de sésame, le lait et les œufs [74].

➤ **Les Médicaments :**

Ils constituent une source importante d'antioxydants. Actuellement, les classes thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les bêta-bloquants et autres antihypertenseurs ont été évalués pour leurs propriétés antioxydantes [75].

➤ **Les oligo-éléments :**

Les oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc) sont des cofacteurs des antioxydants enzymatiques, mais également des caroténoïdes, de l'acide urique et des polyphénols [76].

➤ **Les Polyphénols :**

Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupement hydroxyle. Il existe également des structures plus complexes comme les flavonoïdes et les anthocyanes, qui présentent aussi dans leur structure un cycle benzénique plus ou moins substitué par des groupements hydroxyles. Ils sont naturellement capables de piéger des radicaux libres [77].

Ceci est dû à leur propriété de donation d'atomes d'hydrogène disponibles dans les substituants hydroxyles de leurs groupes phénoliques [78]. Ce sont d'excellents piègeurs des ERO et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre [79].

Leur effet protecteur est notamment connu dans le système cardiovasculaire. Ils sont particulièrement présents dans certaines boissons (thé, vin rouge...) ou les fruits et légumes (agrumes, carottes...) [77].

5.3. Rôle des antioxydants :

On répertorie les antioxydants selon leur origine, les antioxydants endogènes de type enzymatique sont plutôt impliqués dans la neutralisation des ERO alors que les antioxydants non enzymatiques et ceux d'origine exogène sont des donneurs de proton ou d'électron.

Les antioxydants peuvent également être différenciés selon leur mécanisme d'intervention, mais surtout selon le niveau auquel ils interviennent dans le processus d'oxydation. Ainsi, une première « ligne de défense » est assurée par les antioxydants dits « préventifs » chargés de contrôler la formation des ERO en les réduisant. Les antioxydants peuvent également intervenir en tant que « scavenger » (capteurs) des espèces réactives formées avant qu'elles n'attaquent les molécules biologiquement essentielles. Cette deuxième ligne de défense peut être assurée par différentes enzymes, comme la glutathion peroxydase (GPx), la catalase (CAT) ou le superoxyde dismutase (SOD) ou encore par des composés de type phénolique. Une autre ligne de défense, en réponse aux attaques radicalaires, est également assurée par des enzymes. Leur action consiste à réparer des dommages causés sur les molécules cibles ou à éliminer les produits toxiques générés par les attaques radicalaires ou enfin à assurer une restitution des fonctions altérées. Il apparaît également de façon de plus en plus évidente, que les antioxydants peuvent agir directement en tant que messagers cellulaires permettant une régulation des niveaux des ERO ou des enzymes nécessaires à la lutte contre les agressions d'oxydation [80]. Donc leur rôle est triple :

- Ils empêchent la formation de radicaux libres.
- Ils les éliminent quand ils sont en excès.
- Ils réparent les cellules endommagées.

5.4. Utilisations des antioxydants :

On peut utiliser les antioxydants dans plusieurs domaines comme :

- Dans l'industrie chimique : pour éviter le durcissement du caoutchouc ou en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation.
- Dans l'industrie agro-alimentaire : pour éviter le rancissement des corps gras.
- Dans l'industrie teinturerie : pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lors de la teinture [81].

6. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante des dérivés de la quinoléine, la plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou la décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel. Ces méthodes ont porté sur la détermination du pouvoir antiradicalaire en utilisant le radical DPPH, le pouvoir réducteur du Fer, le piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), méthode de FRAP, réduction du radical-cation ABTS.

6.1. Test du Piégeage du radical DPPH :

Le DPPH[•] (ou 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est un radical stable à température ambiante et de couleur bleu-violet caractéristique. Il possède dans sa structure un électron non apparié sur un atome du pont azote-azote. Sa stabilité provient de la haute délocalisation des électrons π le long de la molécule.

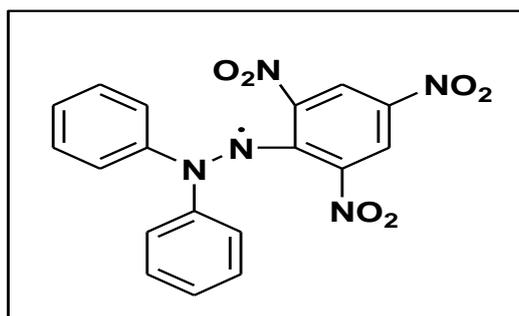


Figure 13 : Structure chimique du radical libre DPPH[•]

L'efficacité d'un antioxydant peut être mesurée par sa capacité à réduire le radical. Ceci s'observait par le changement de couleur allant du bleu-violet (forme oxydée) au jaune (forme réduite) [82] (Schéma 28). La concentration en antioxydants est proportionnelle à la baisse de l'absorbance due à la diminution de l'intensité de la coloration de la solution DPPH mesurée à 515 – 518 nm. 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 : A₀ : est l'absorbance de la solution de DPPH sans soluté.

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

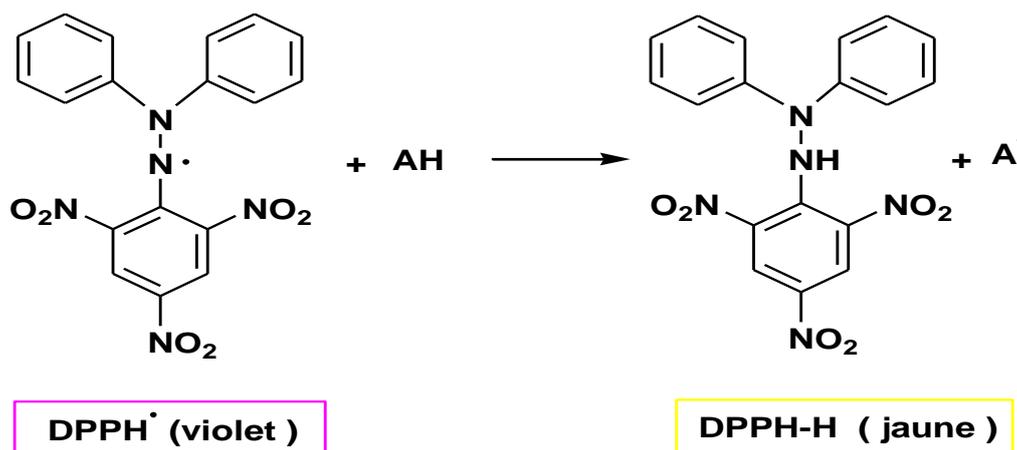


Schéma 28 : Piégeage du radical DPPH avec l'antioxydant (AH).

L'inconvénient que pose ce radical est son instabilité à la lumière, c'est pourquoi les tests réalisés avec le DPPH doivent impérativement se faire dans l'obscurité [83].

6.2. Méthode du pouvoir réducteur du fer:

Cette méthode est basée sur la réaction de réduction du fer ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ en fer ferreux (Fe^{2+}) par un antioxydant (soluté), la réaction est révélée par levirement de la couleur jaune du fer ferrique (Fe^{3+}) à la couleur bleue du fer ferreux (Fe^{2+}). L'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie à 700 nm [84]. L'augmentation de l'absorbance indique une augmentation de l'activité antioxydante du soluté testé.

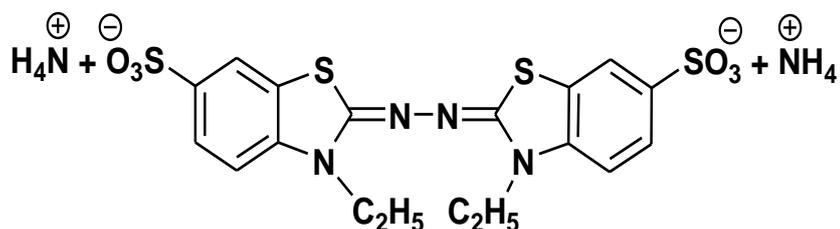
6.3. Le Piégeage du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :

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 H_2O_2 diminue par les composés piègeurs 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 [85].

6.4. Réduction du radical- cation ABTS :

L'activité antiradicalaire peut être déterminée par une méthode basée sur la réduction du radical-cation $\text{ABTS}^{+\bullet}$ « acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) » qui est utilisé comme un radical libre pour évaluer l'activité antioxydante des échantillons. Ce

radical- cation est facilement formé par oxydation de la molécule ABTS en présence de persulfate de potassium pour donner une solution colorée en vert-bleu (Schéma 29).



ABTS: sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique

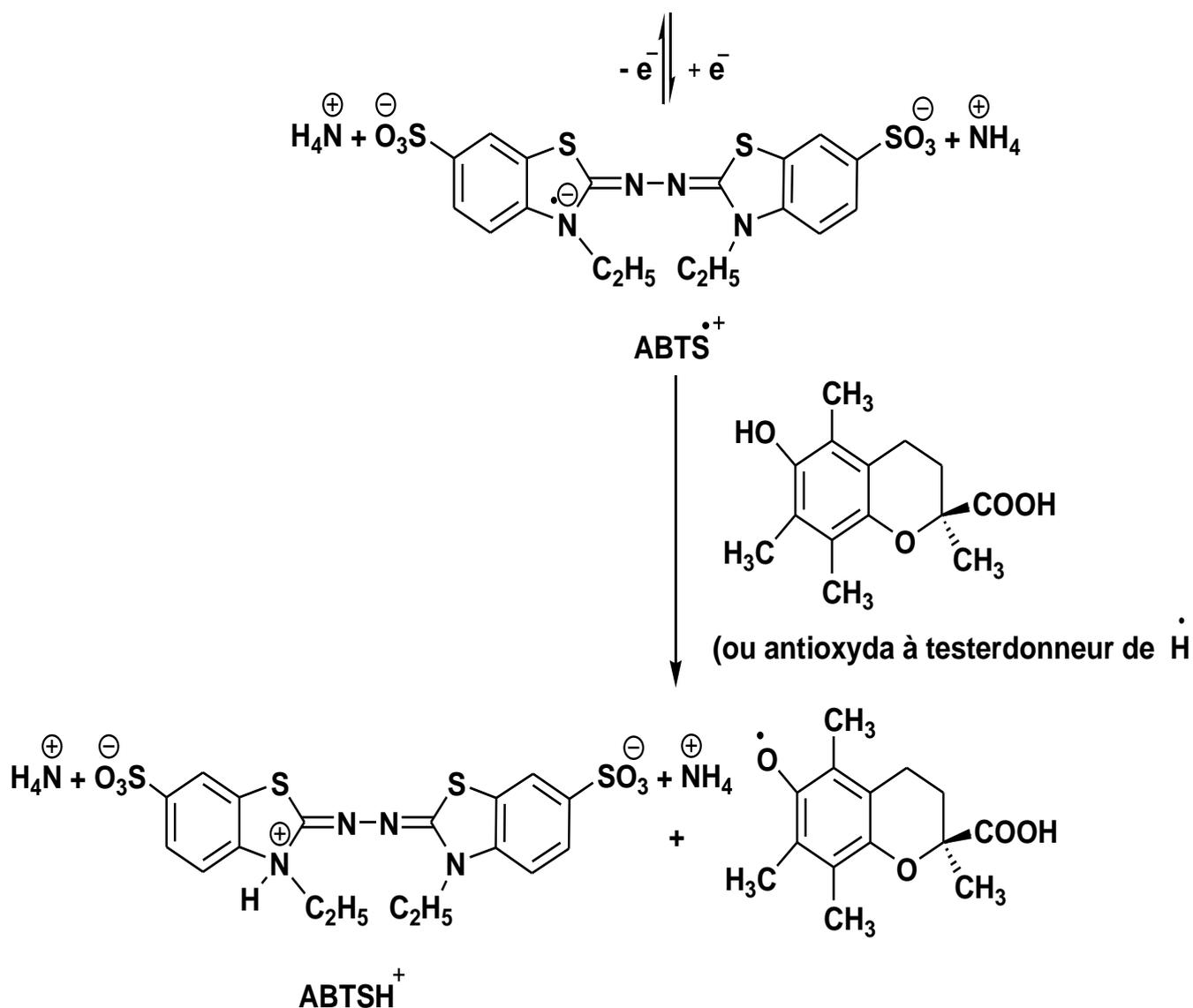


Schéma 29 : Formation et piégeage du radical ABTS^{•+} par un antioxydant donneur le H[•].

L'addition d'un antioxydant à une solution à ce radical cationique entraîne la réduction de ce radical et une diminution de l'absorbance. Cette diminution mesurée par

spectrophotométrie à 734 nm dépend du pouvoir antioxydant des composés testés et de leurs concentration, les résultats obtenus sont comparés à une antioxydant de 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 [86].

6.5. Réduction du fer par test de FRAP

La capacité de réduction ferrique du plasma a été développée pour évaluer l'effet antioxydant de défense non enzymatique dans les fluides biologiques. C'est une méthode basée sur le changement de coloration lors de la réduction du fer après un transfert d'électrons. C'est un passage de l'ion ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe ferrique tripyridyltriazine (Fe(III)-TPTZ) (de couleur jaune) à l'ion ferreux (Fe^{2+}) dans (Fe(II)-TPTZ) (de couleur bleu intense). Cette réduction se fait grâce à la présence d'un antioxydant capable de céder des électrons. Le transfert d'atome d'hydrogène ne sera donc pas, le mécanisme privilégié. L'absorbance est mesurée à 593 nm [87].

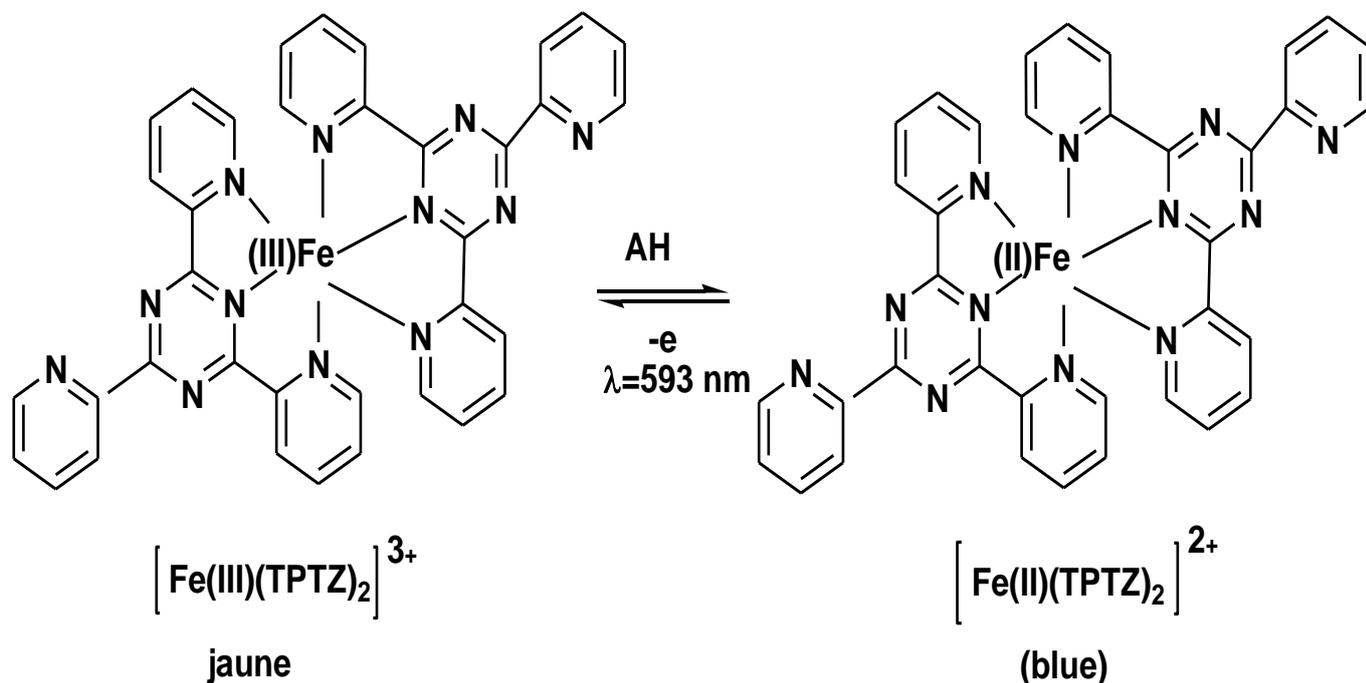


Schéma 30 : Réaction antioxydante avec le sel ferrique

Conclusion générale

Conclusion générale

Les quinoléines sont des systèmes hétérocycliques qui rentrent dans la structure d'une large variété de produits naturels. Leur importance est liée à leurs propriétés pharmacologiques et leur efficacité thérapeutique dans des affections variées. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de la quinoléine susceptibles de présenter des activités biologiques.

Dans la première partie de ce travail, nous avons présenté une étude bibliographique sur les méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques en utilisant des méthodes classiques avec des conditions opératoires drastiques, et des méthodes récentes en utilisant des produits respectueux de l'environnement. Les méthodes récentes ont montré leur efficacité : temps de réactions courts et rendements élevés. Nous avons aussi présenté des molécules à base de quinoléine présentant des effets thérapeutiques intéressants.

Dans la deuxième partie nous avons mis en évidence les causes et les conséquences du stress oxydatif. Nous avons aussi présenté les maladies associées au stress oxydant. Une variété de systèmes antioxydants endogènes et exogènes a été également décrite, suivie d'une présentation de quelques méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante.

Enfin, nous avons mis en évidence la valeur des antioxydants et l'étendue de leur nécessité et nous avons réalisé le bénéfice de la chloroquine, le produit pharmaceutique à base de la quinoléine, en particulier pendant la propagation de la pandémie du corona virus (covid 19) au 21 siècle.

Références Bibliographiques

Les références bibliographiques

- [1] S.Arous, Synthèse et étude de quelques dérivés à base de quinoléine, thèse Master en chimie organique, (2012), 1.
- [2] F.Guenfoud, Nouvelles Synthèses à partir des 2-Chloro-3-Quinoleine Carboxaldehydes, Thèse de Doctorat en sciences spécialité : chimie, (2014).
- [3] A.Combes, Combes quinoline synthesis, *Bull.SOC.Chim.France*, 49, (1888), 89.
- [4] L.Knorr, Knorr Quinoline Synthesis, *Ann*, 69, (1886), 236.
- [5] M.Conrad, L.Limpach, *Ber*, 20, (1887), 944-948.
- [6] R.Milcent. « Chimie organique hétérocyclique ». EDP Sciences. Paris, (2003), 416.
- [7] R.G.Gould, W.A.Jacobs, *J.Am.Chem.Soc*, 61, (1936), 2890.
- [8] Z.H, Skraup, *Ber*, Skraup quinoline synthesis, 13, (1880), 2086.
- [9] (a) O.Doebner, W.Miller, *Ber*, 14, (1881), 2812.
(b) O.Doebner, W.Miller, *Ber*, 16, (1883), 2464.
(c) O.Doebner, W.Miller, *Ber*, 17,(1884),1712.
- [10] P. Friedlander, Friedlaender Condensation, *Ber*, 15, (1882), 2572.
- [11] S.V.Niementowski, Synthèse Niementowski Quinoline, *Ber*, 27, (1894), 1394.
- [12] W.Pfizinger, A New Aspect of the Pfizinger Reaction: Microwave-assisted Synthesis of the New Heterocyclic Ring System 6-Arylbenzo[4,5]imidazolo[2,1-b]quino[4,3-e]-1,3-thiazin-14-one, *J.prakt.Chem*, 33, (1886), 100, 38, (1888), 582.
- [13] Walther, *Ber*, 41, (1908), 87 -90.
- [14] J.Halberkann, *Ber*, Pfizinger, 54, (1921), 3090.
- [15]W.Borsche, W.Ried, A Mild and Efficient One-Step Synthesis of Quinolines, *JustusLiebigAnn.Chem*, 554, (1943), 269-272.
- [16] (a) O.Doebner, Catalyst Free Synthesis of Some Novel Trimethoxy-Quinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives, *Ann*, (1887), 242- 265.
(b) O.Doebner, Catalyst Free Synthesis of Some Novel Trimethoxy-Quinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives, *Ber*, 20, (1887), 277.
- [17] L.S.Povarov, V.I.Grigos, B.M.Mikhailov, Theoretical Study of the Regio- and Stereoselectivity of the Intramolecular Povarov Reactions yielding 5H-chromeno[2,3-c]acridine derivatives, *Izv.Akad.Nauk.SSRSer.Khim*, (1963), 2039-2041.
- [18] D.B.Patel, D.P.Rajani, S.D.Rajani, H.D.Patel, Synthesis of novel quinoline-thiosemicarbazide hybrids and evaluation of their biological activities, molecular docking,

molecular dynamics, pharmacophore model studies, and ADME-Tox properties, *J.Heterocyclic.Chem*, (2019), 2.

[19] P.Y.Chung, Z.X.Bian, H.Y.Pun, D.Chan, A.S.C.Chan, C.H.Chui, J.C.O.Tang, K.H.Lam, *Future.Med.Chem*, 7, (2015), 959–961.

[20] C.X.Li, D.S.Tu, R.Yao, H.Yan, C.S.Lu, Photocatalytic synthesis of diphosphorous quinoline compounds, *Org.Lett*, 18, (2016), 4928–4931.

[21] Y.Mei, J.Liu, L.Wang, P.Li, Synthèse de 2-alkylquinoléines substituées par catalyse photorédox en lumière visible, *Organic and Biomolecular chemistry*, 18, (2019), 86-88.

[22] Z-G.Le, M-Liang, Z-S. Chen, S-H.Zhang, Z-B.Xie, Ionic Liquid as an Efficient Medium for the Synthesis of Quinoline Derivatives via α -Chymotrypsin-Catalyzed Friedländer Condensation, *J.Molecules*, 22, (2017), 762.

[23] J.Xu, J.Sun, J.Zhao, B.Huang, X.Li, Y.Sun, Synthèse catalysée par le palladium de quinoléines à partir d'alcools allyliques et d'anilines, *RSC.Adv*, 7, (2017), 36242 —36245.

[24] L.M.Wang, L.Hu, H.J.Chen, Y.Y.Sui, W.Shen, Recent Advances in Synthesis of Quinoline-4-Carboxylic Acid and their Biological Evaluation, *J.Fluo-rineChem*, 130, (2009). 406–409.

[25] Y.Rajesh, Quinoline Heterocycles: Synthesis and Bioactivity, *J Heterocycles*, (2018), 1.

[26] K.D.Thomas, A.V.Adhikari, N.S.Shetty, Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety, *J.Med.Chem*, 45, (2010), 3803–3810.

[27] J.Achan, A.O.Talisuna, A.Erhart, A.Yeka, J.K.Tibenderana, F.N.Baliraine, P.J.Rosenthal, U.D'alessandro, Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria, *J.malaria*, 10, (2011), 1-12.

[28] M.Foley, L.Tilley, Identification and SAR Evaluation of Hemozoin-Inhibiting Benzamides Active against Plasmodium falciparum. *Int.J.Parasitol*, 27, (1997), 231-232.

[29] M.Foley, L.Tilley, Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents, *Pharmacol.Ther*, 79, (1998), 55.

[30] M.A.Biamonte, J.Wanner, K.G.LeRoch, *Bioorg.Med.Chem.Lett*, 23, (2013), 2829-2831.

[31] L.Joseph, J.Vukanovic, J.T.Isaacs, *Cancer.Res*, 56, (1996), 3404.

[32] M.E.Wall, M.C.Wani, C.E.Cook, K.H.Palmer, A.T.MacPhail, G.A.Sim, Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*, *J.Amer.Chem*, 88, (1966), 3888-3890.

- [33] W.Du, Vers de nouveaux médicaments anticancéreux: une décennie d'avancées dans la synthèse des camptothécines et des alcaloïdes apparentés, *Tetrahedron*, 59, (2003), 8649-8687.
- [34] W.J.Slichenmeyer, D.D.Von Hoff, Topoisomerase I inhibitors: Review and update, *J.Clinical.Pharmacology*, 30, (1990), 770-788.
- [35] Z.Ma, Y.Hano, T.Nomura, Y.J.Chen, Base-promoted Lewis acid catalyzed synthesis of quinazoline derivatives, *Heterocycles*, 46, (1997), 541-546.
- [36] A.Olsson, A.Björk, J.Vallon-Christersson, J.T.Isaacs, T.Leanderson, Mechanisms of action of tasquinimod on the tumour microenvironment, *Mol.Cancer*, 9, (2010), 107.
- [37] A.R.Gholap, K.S.Toti, F.Shirazi, R.Kumari, M.K.Bhat, M.V.Deshpande, K.V Srinivasan, Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues, *Bioorg.Med.Chem*, 15, (2007), 6705–6715.
- [38] P.S.Kharkar, M.N.Deodhar, V.M.Kulkarni, Design, synthesis, antifungal activity, and ADME prediction of functional analogues of terbinafine, *Med.Chem.Res*, 18, (2008), 421–432.
- [39] S.Kumar, S.Bawa, S.Drabu, B.P.Panda, Design and synthesis of 2-chloroquinoline derivatives as non-azoles antimycotic agents, *Med.Chem.Res*, 20, (2011), 1340–1348.
- [40] IH.Sheng Chen, S.J.Wu, Y.C.Lin, I.L.Tsai, H.Seki, F.N.Ko, C.M.Teng, Dimeric 2-quinolone alkaloid and antiplatelet aggregation constituents of *Zanthoxylum simulans*, *Phytochemistry*, 36, (1994), 237–239.
- [41] W.S.Sheen, I.L.Tsai, C.M.Teng, N-n.Chen, Nor-neolignan and phenyl propanoid from *Zanthoxylum ailanthoides*, *Phytochemistry*, 36, (1994), 213–216
- [42] I.S.Chen, I.W.Tsai, C.M.Teng, J.J.Chen, Y.L.Chang, F.N.Ko, M.C.Lu, J.M.Pezzuto, Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans*, *Phytochemistry*, 46, (1997), 525–529.
- [43] P.Luthra, J.Liang, C.A.Pietzsch, S.Khadka, R.Megan, E.S.Wei, S.De, B.Posner, A.Bukreyev, M.J. Ready, Ch.F. Basler, *Antiviral Research*, 150, (2017), 193–201.
- [44] A.Loregian, B.Mercorelli, G.Muratore, E.Sinigalia, P.S.Massari, G.Gribaudo, B.Gatto, M.Palumbo, O.Tabarrini, V.Cecchetti, G.Palu, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54, (2010), 1930–1940.
- [45] S.Loya, A.Rudi, R.Tal, Y.Kashman, Y.Loya, A.Hizi, 3,5,8-Trihydroxy-4-quinolone, a novel natural inhibitor of thereverse transcriptases of human immunodeficiency viruses type 1 and type 2, *Arch BiochemBiophys*, 309, (1994), 315–322.

- [46] L.Jinping, Mc.Cormick, T.C.McKee, J.H.Cardellina, M.R.Boyd, HIV inhibitory natural products.26.Quinoline alkaloids from *Euodia roxburghiana*, *J Nat Prod*, 59, (1996), 469–471.
- [47] A.Nakagawa, Y.Iwai, H.Hashimoto, N. Miyazaki,R.Oiwa, Y.Takahashi, A.Hirano, N.Shibukawa, Y.Kojima, S.Omura, Virantmycin, a new antiviral antibiotic produced by a strain of *Streptomyces*, *J Antibiot*, 34, (1981), 1408–1415.
- [48] Y.Morimoto, H.Shirahama, Synthetic studies on virantmycin. 2. Total synthesis of unnatural (+) – virantmycin and determination of its absolute stereochemistry, *Tétraèdre*, 52, (1996), 10631-10652.
- [49] A.Fournet, R.Hocquemiller, F.Roblot, A.Cavé, P.Richomme, J.Bruneton, Les Chimanes, nouvelles quinoléines substituées en 2, isolées d'Une plante bolivienne antiparasitaire: *Galipea longiflora*, *J.NatProd*, 56, (1993), 1547–1552.
- [50] A.Fournet, R.Mahieux, M.A.Fakhfakh, X.Franck, R.Hocquemiller, B.Figadère, Substituted quinolines induce inhibition of proliferation of HTLV-1 infected cells, *Bioorg Med ChemLett*, 13, (2003), 891–894.
- [51] S.Massari, D.Daelemans, G.Manfroni, S.Sabatini, O.Tabarrini, C.Pannecouque, V.Cecchetti, Studies on anti-HIV quinolones : new insights on the C-6 position, *Bioorg.Med.Chem*, 17, (2009), 667–674.
- [52] M-A.Yoon, T-S.Jeong, D-S.Park, M-Z.XU, H-W.Oh, K-B.Chanson, W-S.Lee, H-Y. Parc, Antioxidant effects of quinoline alkaloids and 2,4-di-tert-butylphenol isolated from *Scolopendra subspinipes*, *Biol Pharm Bull*, 29, (2006), 735–739.
- [53] H.S.Chung, W.S.Woo, A quinolone alkaloid with antioxidant activity from the aleurone layer of anthocyanin-pigmented rice, *J. Nat. Prod*, 64, (2001), 1579-1580.
- [54] Zc.Liu, BD.wang, ZY.Yang, Y.Li, DD.Qin, TR.Li, Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu(2+) complexes derived from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases. *Eur. J. Med. Chem*, 44, (2009), 4477-4484.
- [55] K.Yanagimoto, K.G.lee, H.Ochi, T.Shibamoto, Antioxidative activity of heterocyclic compounds found in coffee volatiles produced by Maillard reaction, *J.Agri.Food.Chem*, 50, (2002), 5480-5484.
- [56] I.Bazine, Z.Cheraïet, R.Bensegueni, Ch.Bensouici, A.Boukhari, Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives, *J Heterocyclic Chem*, (2019), 1-11.

- [57] T.Chanda, R.K.Verma, M.S.Singh, InCl₃-Driven Regioselective Synthesis of Functionalized/Annulated Quinolines: Scope and Limitations, *Chem. Asian J*, 7, (2012), 778–787.
- [58] Ghanem.Samir.Abdellatif, Boutebaig.Othman, Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne de l'huile essentielle de *Rétama sphaerocarpa*, thèse Master Académique, Université Mohamed Boudiaf - M'sila, (2019).
- [59] EA.Wilhelm, AT.Ferreira, MP.Pinza, ASD.Reis, AG.Vogt, AL.Stein, G. Zeni, C.Luchese, Antioxidant effect of quinoline derivatives containing or not selenium: Relationship with antinociceptive action quinolines are antioxidant and antinociceptive, *An Acad Bras Cienc* 89, (2017), 457–467.
- [60] C.Migdal, M.Serres, Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, *médecine/sciences*, 27, (2011), 405.
- [61] R.Belaïch, S.Boujraf, Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques, *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 10, (2016), 38–42.
- [62] J.F.Curtin, M.Donovan, T.G.Cotter, Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis, *J.of Immunological Methods*, 265, (2002), 49.
- [63] R.S.Sohal, R.J.Mockett, W.C.Orr, Antioxidants and Quality of Aging: Further Evidences for a Major Role of *TXNRD1* Gene Variability on Physical Performance at Old Age, *J.Free Radical Biology.Medicine*, 33, (2002), 575–586.
- [64] M.M.Berger, Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances, *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20, (2006), 48–53.
- [65] Zineb.Boubali, Biomarqueurs du stress oxydatif, Université Mohammed V-Rabat, thèse Médecine et de Pharmacie, (2017).
- [66] Nardjess.Kehili, L'effet protecteur d'un antioxydant naturel contre le stress oxydatif induit par le chlorure de cadmium, Thèse de Doctorat Biologie Animale et Environnementale, Université Badji-Mokhtar-annaba, (2018).
- [67] Balki.Ramzi, Nouadri.Hamada, Evaluation de l'activité biologique d'*Artemesiacampestris*L.in vitro (Asteraceae), thèse master, science biologique, (2018).
- [68] M.Démarchez, Le stress oxydant cutané, *biologie de la peau*, (2012).
- [69] B.Halliwell, J.M.C.Gutteridge, Les antioxydants des fluides extracellulaires humains, *Biochemistry and Biophysics*, 280, (1990), 1.

- [70] Hayat.TRABSA, Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales : Sedum sediforme et Lycium arabicum, thèse Doctorat en Sciences, Université Ferhat Abbas Sétif 1, Biochimie, SNV, (2015).
- [71] Youzan.Ferdiand.Djouhan, Influence d'un régime riche en Huile de palme sur le statut antioxydant, la fonction mitochondriale et les désordres métaboliques associés à l'obésité, Thèse doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé, (2017), 43-48.
- [72] A.M.Kabel, Radicaux libres et antioxydants : rôle des enzymes et de la nutrition, *Journal of Nutrition and Health*, 2, (2014), 37.
- [73] J.S. Kirkwood, K. M. Lebold, C. L. Miranda, C.L.Wright , G.W.Miller, R.L.Tanguay, C. L. Barton, M.G.Traber, J.F.Stevens, Lipidomics and H₂O labeling techniques reveal increased remodeling of DHA-containing membrane phospholipids associated with abnormal locomotor responses in α -tocopherol deficient zebrafish (danio rerio) embryos, *Journal of Biological Chemistry*, 287, (2011), 3833.
- [74] Mimouni.Mansouria, Evaluation de l'activité antioxydante des huiles essentielles de Rosmarinus officinalis de deux régions Mostaganem et Relizane, thèse Master en biologie\ Spécialité: Valorisation Des Substances Naturelles Végétales, (2016).
- [75] Negreche.Soumia, Benattia.Ahlem, Etude phytochimique et activité antioxydante des extraits du juniperus oxycedrus, thèse de master spécialité : chimie pharmaceutique, Université Mouhamed Boudiaf-M'sila, (2019).
- [76] J.Haleng, J.Pincemail, J.O.Defraigne, C.Charlier, J.P.Chapelle, Le stress oxydant, 62, (2007), 631-632.
- [77] M.Laraba, A.Serrat, O.Ghania, Etude in vitro de l'activité antioxydante des polyphénols isolés à partir d'une plante médicinale, thèse Master Science biologiques, (2016), 14.
- [78] H.K.Sandhar, B.Kumar, S.Prasher, P.Tiwari, M.Salhan, P.Sharma, *Internationale Pharmaceutica Scientia*, (2011), 25-41.
- [79] I.Gulcin, Z.Huyut, M.Elmas, H.Y.Aboul-Enein, Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid, *Arabian Journal of Chemistry*, 3, (2010), 43-53.
- [80] D.Durand, M.Damon, M.Gobert, Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48, (2013), 220-221.
- [81] Guerres.Chaima, Moussous.Khedidja, Effets antioxydants et anti-enzymes du brunissement des extraits de Marrubium vulgare L, thèse Master Sciences Biologiques, Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, (2018).

- [82] C.Popovici, I.Saykova, B.Tylkowski, Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH, *Revue de génie industriel*, 4, (2009), 25-39.
- [83] B.Ozcelik, J.H.Lee, D.B.Min, Effets de la lumière, de l'oxygène et du pH sur l'absorbance du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl, *J Food Sci*, 68, (2003), 487-490.
- [84] N. Bougandoura, N.Bendimerad, Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha ssp.Nepeta (L.) Briq*, *Nature & Technologie*, 9, (2012), 14-19.
- [85] L.M.Magalhães, M.A.Segundo, S.Reis, J.L.F.C.Lima, Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties, *AnalyticaChimicaActa*, 613, (2008), 11.
- [86] R.Re, N.Pellegrini, A.Proteggente, A.Pannala, M.Yang, C.Rice-Evans, Activité antioxydante appliquant un test amélioré de décoloration des cations radicalaires ABTS, *Free Radical Biology and Medicine*, 26, (1999), 1231.
- [87] Y.Soltani, M.Ali-Bouzidi, F.Toumi, A.Benamina, Activités antioxydantes des extraits de trois organes de *Juniperus phoenicea L.* de l'Ouest algérien, *Phytothérapie*, (2017), 3.

ملخص

في هذه الرسالة ، قمنا بعرض عدة طرق (الطرق الكلاسيكية والحديثة) مستخدمة في تحضير مشتقات الكينولين. تقدم هذه الأخيرة أنشطة بيولوجية مثيرة للاهتمام على وجه الخصوص: مضادات الفطريات ، ومضادات الفيروسات ، إلخ. يرتبط زيادة الإجهاد التأكسدي لدى الفرد بظهور أمراض مختلفة. من المهم أن يكون لدى الشخص دفاعات كافية من مضادات الأكسدة التي يمكن أن تأتي من الطعام والأدوية ... تستخدم طرق عديدة لتقييم نشاط مضادات الأكسدة ، وقد تم وصف بعضها في الجزء الثاني من هذا العمل. تعتمد معظم هذه الطرق على تلوين أو إزالة لون كاشف في وسط التفاعل

الكلمات المفتاحية : الكينولين ، التركيب ، النشاط البيولوجي ، النشاط المضاد للأكسدة

Résumé

Dans ce mémoire, nous rapportons plusieurs méthodes (méthodes classiques et récentes) utilisées pour la préparation des dérivés de la quinoléine. Ces derniers présentent des activités biologiques intéressantes en particulier : antifongique, antivirale, antioxydante ...etc.

Une augmentation du stress oxydant chez un individu est liée à l'apparition de diverses maladies. Il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates qui peuvent provenir de l'alimentation, de médicaments,... De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante, certaines ont été décrites dans la deuxième partie de ce travail. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou la décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel.

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

Abstract

In this thesis, we report several methods (classical and recent methods) used for the preparation of quinoline derivatives. The latter present interesting biological activities in particular: antifungal, antiviral, antioxidant, etc.

An increase in oxidative stress in an individual is linked to the onset of various diseases. It is important to have adequate antioxidant defenses that can come from food, drugs, ... Many methods are used to assess antioxidant activity, some have been described in the second part of this work. Most of these methods are based on staining or decoloring a reagent in the reaction medium.

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