

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB DE BLIDA



Faculté des Sciences

Département de Chimie

Mémoire Présenté par

DAHDAH Djamilia

En vue d'obtenir le diplôme de Master

Domaine Science de la matière
Filière Chimie
Option Chimie des Substances Naturelles

Titre

Synthèse des dérivés de l'indole par catalyse acide de Lewis

Encadrée par

Dr.S.KASMI-MIR

2011-2012

Résumé

Notre travail est relatif à la synthèse des dérivés de l'indole obtenus à partir de deux synthons, l'indole et le 2-méthylindole sur quelques électrophiles, selon une réaction de substitution électrophile de Friedel et Crafts. L'alkylation de l'indole (et du 2-méthylindole) selon la réaction de Michael sur les systèmes α , β insaturés en présence d'acides de Lewis tels que FeCl_3 , AlCl_3 , est une approche efficace pour produire une large gamme des 3-alkyles indoles. Nous l'avons adoptée dans ce mémoire.

La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) et les produits ont été purifiés sur colonne chromatographique et soumis à l'analyse spectroscopique IR.

Les dérivés de l'indole sont doués d'activités biologiques importantes, compte tenu de l'importance pharmacologique de ces composés, deux essais sur les tests antioxydant par la méthode FRAP ont été réalisés. Les résultats ont montré que le produit (E)-5-(1H-indol-3-yl)-1-phenylhex-1-en-3-one (**10**) présente un meilleur pouvoir antioxydant par rapport au produit (E)-5-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)-1-phénylhex-1-en-3-one (**11**). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'indole présente une forte basicité par rapport au 2-méthylindole.

Mots clés : Indole, acide de Lewis.

Summary

Our work relating to the synthesis of derived from indol is obtained from two synthons, indol and the 2-méthylindole on some électrophiles, according to a reaction of substitution électrophile of Friedel and Crafts. The alkylation of indol (and the 2-méthylindole) according to the reaction of Michael on the systems α , β unsaturated in the presence of acids of Lewis such as FeCl_3 , AlCl_3 , is an effective approach to produce a broad range of the 3-alkyls indols. We adopted it in this memory.

The reaction is followed by thin layer chromatography (CCM) and the products were purified on column chromatographic and subjected to the spectroscopic analysis IR.

The derivatives of indol are endowed with significant biological activities, taking into account the pharmacological importance of these compounds, two tests on the tests antioxidant by method FRAP were carried out. The results showed that the product (E)-5-(1H-indol-3-yl)-1-phenylhex-1-in-3-one (**10**) presents a better antioxidant capacity compared to the product (E)-5-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phénylhex-1-in-3-one (**11**). This result can be explained by the fact why indol has a strong alkalinity compared to the 2-méthylindole.

Key words: Indol, acid of Lewis.

ملخص

عملنا هذا يتركز على اصطناع مشتقات الأندول المتحصل عليها عن طريق نوعين من سينتون الأندول و2 — ميثيل أندول مع بعض الألكتروليفيلات ، وفق تفاعل الإستبدال الإلكتروليفيلي لفر يدال وكرأفت. ألكلة الأندول و2 — ميثيل أندول بواسطة تفاعل ميكائيل على المركبات الغير مشبعة في الوضعية α ، β . بوجود أحماض لويس كا $FeCl_3$ و $AlCl_3$ تستعمل كمحفزات فعالة لاصطناع 3 — ألكيل أندول الذي عملنا عليه في هذه الدراسة.

التفاعل يتبع بواسطة الكروماتوغرافيا على الطبقة الرفيعة CCM والمركبات المتحصل عليها يتم عزلها بواسطة العمود الكروماتوغرافي ونخضعها لمعايرة الطيف الأحمر .

مشتقات الاندول تلعب دور بيولوجي مهم ولذلك قمنا بتجربتين لمضادات الأكسدة باستخدام طريقة FRAP. اظهرت النتائج أن مركب (E) -5- (أندول-3-يل) -1-فينيل هيكس-1-ين-3-ون يملك أفضل نشاط أكسدة مقارنة مع المركب (E) -5- (2-مثيل أندول-3-يل) -1-فينيل هيكس-1-ين-3-ون هذه النتائج ترجع إلى أن الاندول أكثر قاعدية على 2 ميثيل أندول.

كلمات البحث : أندول، أحماض لويس.

Remerciements

Je remercie le Bon **Dieu** de m'avoir donné la force et le courage nécessaire pour mener ce travail à bout.

Je remercie plus particulièrement le Professeur **M. El Hattab**, responsable de laboratoire de Chimie des substances naturelles, université de Blida, pour m'avoir accordée tout les facilités pour réaliser ce travail.

Je voudrais ensuite remercier vivement Docteur **S. Kasmi-Mir** pour m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de recherche. Je la remercie également pour ses conseils et sa grande disponibilité.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Enfin, je remercie du fond du cœur, et ce n'est jamais assez, mes parents et mes sœurs, pour leur soutien inconditionnel, leur amour, et en définitive, pour tout.

Merci, merci, merci !

DÉDICACES

A mes chers parents

A mes frères et sœurs

A tous ceux qui me sont chers

A mes belles sœurs.

A mes beaux frères.

A mes neveux et nièces.

A mes amies avec qui que j'ai passé d'agréables moments pendant tout mon cursus à l'université.

A mes amies de la promotion de Master de Produits Naturelles, Naima, Naima K, Khadidja, Meriem, Nour, Salma H, Salma B, Hamida, Dalila, Naima A, et Soumia.

A tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Rappels bibliographiques sur l'indole et leurs dérivés.....	4
I.1 Introduction.....	5
I.2 Historique.....	5
I.3 Réactivités de l'indole.....	6
I.4 Les dérivés de l'indole naturel.....	8
I.5 Méthode d'obtention	13
I.5.1 Extractions.....	13
I.5.2 Synthèses.....	14
I.5.2.a Synthèse de Fischer.....	14
I.5.2.b Synthèse de Bartholi.....	15
I.5.2.c Synthèse de Madelung.....	16
I.6 Bref rappel sur les acides de Lewis.....	17
I.7 Techniques d'analyses.....	19
I.7.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	19
I.7.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	19
I.6.3 La spectroscopie UV-Visible.....	21
Conclusion	22
Chapitre II : Synthèse des dérivés de l'indole.....	23
II.1 Introduction	24
II.2 Objectif.....	24

II.3 Stratégie de synthèse.....	24
II.3.1 Rappels sur les produits de départ.....	25
II.3.1.1 L'indole.....	25
II.3.1.2 Synthèse des électrophiles.....	26
II.3.1.2.a Préparation dibenzylidène acétone	26
II.3.1.2.b Préparation de 2-benzylidenemalononitrile.....	27
II.3.1.2.c Préparation de l'acide 2-benzylidenemalonique.....	28
II.3.1.2.d Préparation de l'acide 5-benzylidène barbiturique.....	29
II.3.1.2.e Préparation de l'acide 5-benzylidène thiobarbiturique.....	30
II.3.2 Synthèse des dérivés de l'indole avec les électrophiles.....	31
II.3.2.a Réaction de l'indole avec la 5-benzylidène barbiturique	31
II.3.2.b Réaction de l'indole avec la 5-benzylidène thiobarbiturique.....	33
II.3.2.c Réaction du 2-méthylindole avec l'acide barbiturique	36
II.3.2.d Réaction de l'indole avec la dibenzylidène acétone	38
II.3.2.e Réaction de le 2méthylindole avec la dibenzylidène acétone.....	40
II.3.2.f Réaction de 2-méthylindole avec l'acide - 2-benzylidenemalonique.....	41
II.3.2.g Réaction de l'indole et le 2-méthylindole avec le2 benzylidenemalononitrile	43
II.4 Etude comparative des résultats des dérivés de l'indole obtenus avec les catalyseurs FeCl ₃ et AlCl ₃	44

II.5 Les antioxydants.....	48
II.5.1 L'acide ascorbique.....	48
II.5.2 L'évaluation de l'activité antioxydant.....	49
II.5.2.1. Réduction du fer	49
II.5.3 Résultats et discussion.....	51
Conclusion générale.....	53
Perspectives.....	53
Référence bibliographie.....	58
Annexe	60

Liste des figures

Figure 1 : Taxol.....	1
Figure 2 : Indole.....	1
Figure 3 : Sources originelles de la teinture d'indigo	5
Figure 4 : Obtention de l'indole.....	6
Figure 5 : Structure chimique de l'indole d'après Baeyer, 1869.....	6
Figure 6 : Molécules de type tryptamine.....	8
Figure 7 : Exemples de composés indoliques simples biologiquement actifs.....	9
Figure 8 : Discoderimindole.....	9
Figure 9 : 6-hydroxydiscodermindole.....	10
Figure 10 : Nortopsentine.....	10
Figure 11 : Hamacanthines.....	11
Figure 12 : Dihydrohamacanthines.....	12
Figure 13 : Topsentines.....	13
Figure 14 : Topsentine C	13
Figure 15 : Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier.....	20
Figure16 : Illustration du phénomène d'absorption.....	21
Figure 17 : Spectre IR du composé 7.....	33
Figure 18 : Spectre IR du composé 8.....	35
Figure 19 : Spectre IR du composé 9.....	37
Figure20 : Spectre IR du composé 10.....	39
Figure21 : Spectre IR du composé 11.....	41

Figure22 : Spectre IR du composé 7 avec $AlCl_3$	45
Figure23 : Spectre IR du composé 9 avec $AlCl_3$	46
Figure24 : Spectre IR du composé 10 avec $AlCl_3$	47
Figure25 : Spectre IR du composé 11 avec $AlCl_3$	48
Figure 26 : Structure de la vitamine C.....	48
Figure 27 : Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C.....	49
Figure 28 : Réduction du fer ferrique en fer ferreux.....	50
Figure 29 : Activité antioxydante de l'acide ascorbique.....	51
Figure 30 : Activité antioxydante de composé 10.....	51
Figure31 : Activité antioxydante de composé 11.....	52

Liste des Schémas

Schéma 1 : Synthèse générale des 3-dérivés d'indole.....	1
Schéma 2 : Structures résonnantes de l'indole.....	7
Schéma 3 : Structure résonnante de l'alkylation de l'indole.....	7
Schéma 4 : Méthode d'extraction et isolement des bis indoles de l'éponge marine Discorderai (calyx).....	13
Schéma 5 : synthèse de Fischer.....	15
Schéma 6 : Synthèse de Bartholi.....	16
Schéma 7 : Synthèse de Madelung.....	16
Schéma 8 : Synthèse des dérivés de l'indole substitués en position 3.....	25
Schéma 9 : Synthèse d'indole selon Fischer.....	25
Schéma 10 : Synthèse de la Dibenzylidène acétone (DBA).....	26
Schéma 11 : Synthèse de 2-benzylidenemalononitrile.....	27
Schéma 12 : Synthèse de l'acide 2-benzylidenemalonique.....	28
Schéma 13 : synthèse de l'acide 5-benzylidène barbiturique.....	29
Schéma 14 : Synthèse de l'acide 5-benzylidène thiobarbiturique.....	30
Schéma 15 : Synthèse de 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl)-1,3 dimethyl pyrimidine-2, 4,6(1H, 3H, 5H)-trione.....	31
Schéma 16 : Synthèse de 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl)-1,3-diethyl-dihydro-2 thioxopyrimidine-4,6(1H, 5H)-dione.....	33
Schéma 17 : Mécanisme réactionnel de la préparation de la 5-benzylidène barbiturique et la 5-benzylidène thiobarbiturique.....	35

Schéma 18: Synthèse de 1,3-diméthyl-6-(2-méthyl-1H-indol-3-yl) pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione.....	36
Schéma19: Synthèse de(E)-5-(1H-indol-3-yl)-1,5-diphénylpent-1-en-3-one.....	38
Schéma 20 : Mécanisme réactionnel de la dibenzylidène acétone (DBA).....	39
Schéma 21: Synthèse de(E)-5-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)-1,5-diphénylpent-1-en-3-one.....	40
Schéma22: Synthèse de l'acide 2-((2-méthyl-1H-indol-3 yl) (phényl) méthyl) malonique.....	41
Schéma23: Synthèse de l'indolylphénylmalononitrile.....	43

Liste des tableaux

Tableau 1 : Eléments utilisés comme catalyseur.....	18
Tableau 2 : Etude comparative des résultats des dérivés de l'indole (7, 9, 10,11) obtenus avec les catalyseurs FeCl ₃ et AlCl ₃	44
Tableau 3 : Résultats expérimentaux des produits 10,11 par rapport à l'acide ascorbique	50

Liste des abréviations

aq :	aqueux
°C :	degré Celsius
[C] :	concentration molaire
Cat :	catalyseur
CCM :	chromatographie sur couche mince
Cm :	centimètre
Δ :	porté au reflux du solvant
DPPH :	2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl
Et :	groupement éthyle
EtOH :	éthanol
E :	électrophile
e^- :	électron
éq :	nombre d'équivalent
F :	point de fusion
FRAP :	Ferric Reducing Antioxidant Power
Fe :	fer
Fe^{2+} :	fer ferreux
Fe^{3+} :	fer ferrique
g :	gramme
h :	heure
HPLC :	chromatographie en phase liquide a haute performance
IR:	spectroscopie infrarouge
μ l :	microlitre
M :	mole/litre
Me:	groupement méthyle

Me: groupement méthyle
MeOH : méthanol
mg : milligramme
min : minute
ml : millilitre
mmol : millimole
mol: mole
nm: nanomètre
Ph : groupement phényle
R : désigne généralement un groupement alkyle ou aryle
Rdt: rendement
Rf : rapport frontal
RMN¹: spectroscopie de résonance magnétique nucléaire proton
RMN¹³ : spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de carbon 13
t : temps
t.a : température ambiante
UV : ultraviolet

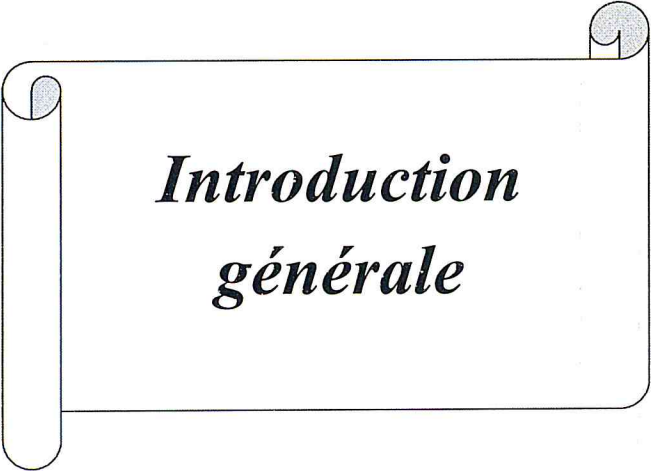
Liste des composés chimiques

AlCl₃: trichlorure d'aluminium
BF₃ : triflorure de bore
DBA: dibenzylidèneacétone
Et₂O: diéthyl éther
FeCl₃: chlorure de fer (III)
InCl₃: trichlorure d'indium
InBr₃: tribromure d'indium

NH_4Cl : chlorure d'ammonium

TiCl_4 : tétrachlorure de titane

THF: tétrahydrofurane



***Introduction
générale***

Introduction générale

De nos jours, les produits naturels sont une source importante pour la recherche de nouveaux composés actifs. Le milieu marin offre un grand nombre d'organismes contenant des composés pouvant présenter une activité biologique [1]. Ces composés sont de structures très variées.

La synthèse des molécules bioactives au laboratoire permet un accès plus facile et des rendements plus élevés de certains composés. Le taxol (figure 1) en est un exemple : isolé de l'écorce de l'if du Pacifique avec un rendement de 0,02% [2], six arbres centenaires seraient nécessaires pour traiter le cancer d'une seule personne [3].

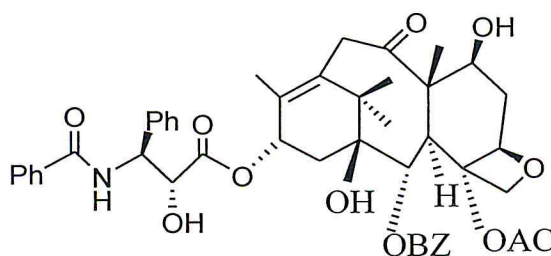
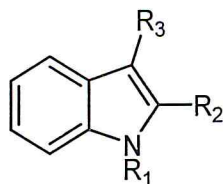


Figure 1 : Taxol

Leur extraction donne des rendements faibles. Afin de préserver la nature, la synthèse organique de ces molécules est une solution par rapport à leur extraction.

L'indole (figure 2) est un composé naturel appartenant à la famille des alcaloïdes. Il a été isolé des extraits d'organismes marins, des éponges, des algues, des bactéries symbiotiques et moisissures [4-5].



$R_1, R_2, R_3 = H, \text{alkyl, aryl}$

Figure 2 : Indole

Le mémoire que nous présentons, comportera deux chapitres essentiels :

- Chapitre I : Rappels bibliographiques sur l'indole et leurs dérivés suivis d'un aperçu sur les acides de Lewis en chimie organique.

- Chapitre II : Synthèse des quelques dérivés de l'indole par catalyse acide de Lewis. Caractérisations spectroscopiques et tests anti-oxydant de quelques molécules

En fin, nous conclurons et présenterons les perspectives de ce travail.

CHAPITRE I



*Rappels bibliographiques
sur l'indole et leurs
dérivés*

I.1 Introduction

Le noyau indolique est sans aucun doute l'un des hétérocycles les plus répandus dans la nature. On le trouve donc présent au sein d'une multitude de composés présentant des structures et des propriétés biologiques différentes [7].

I.2 Historique

L'indole (1) nom trivial de la benzopyrrole est un composé aromatique hétérocyclique. Il peut être décrit comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole.

Historiquement, le développement de sa chimie a commencé avec l'étude de l'indigo (2), extrait d'une plante des régions chaudes, l'*indigo fera tinctoria*, un pigment de couleur bleu utilisé abondamment dans l'industrie du jeans. Ce pigment fût également extrait de la guède européenne *Isatis tinctoria* ou pastel des teinturiers et de la renouée chinoise *Polygonum tinctorium* (Figure 3).



Figure 3 : Sources originelles de la teinture d'indigo avec de gauche à droite, *Indigofera tinctoria* (indigotier), *Isatis tinctoria* (guède européenne) et *Polygonum tinctorium* (renouée chinoise)

De part l'étude de l'indigo, transformé en isatine (3) puis en oxindole (4) et finalement en indole (1) (Figure 4).

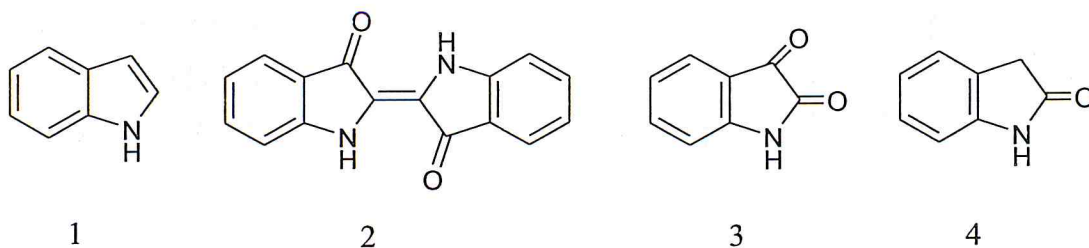


Figure 4 : Obtention de l'indole

Le professeur Baeyer qui fut d'ailleurs le premier, en 1869, à en proposer la structure (figure 5) [8].

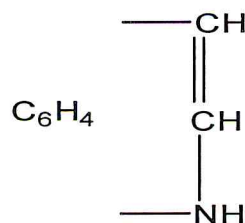


Figure 5: Structure chimique de l'indole d'après Baeyer, 1869

L'intérêt pour ce composé s'accrut au cours des années 1930, lorsque l'on découvrit que l'indole était une brique constitutive d'un grand nombre d'alcaloïdes, ainsi que d'auxines, des hormones essentielles à la croissance des végétaux, et du tryptophane.

De nos jours, l'indole est principalement distillé du goudron de houille, un sous-produit issu de la fabrication du coke, dans la fraction du distillat comprise entre 220 et 260°C [9].

I.3 Réactivités de l'indole

L'indole possède un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic. La délocalisation du doublet libre de l'azote est nécessaire pour atteindre l'aromaticité. La véritable structure de l'indole ne peut-être que par la forme (A) car elle implique une localisation du doublet de l'azote (schéma 2).

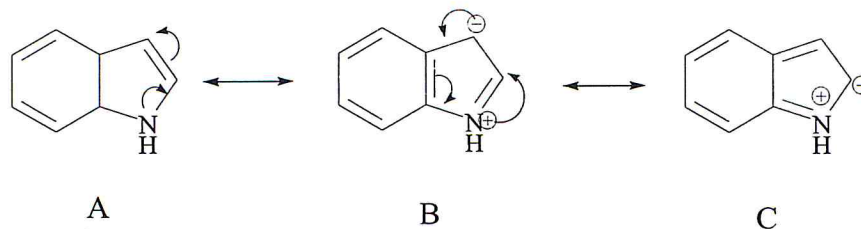


Schéma 2 : Structures résonnantes de l'indole

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet [10-11]. L'indole a un caractère nucléophile marqué. La position la plus réactive vis-à-vis des électrophiles est la position 3, car le carbocation formé en C-2 est stabilisé par le doublet de l'azote sans perdre le caractère aromatique de la structure (schéma 3) [12].

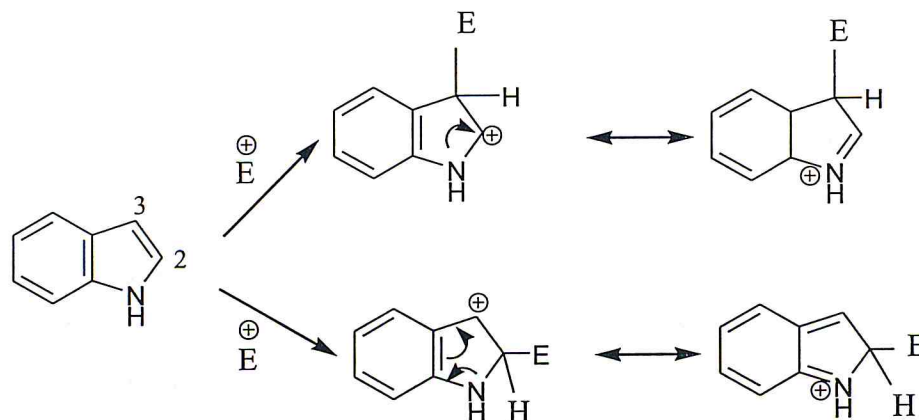


Schéma 3 : Structure résonnante de l'alkylation de l'indole

La réaction de substitution électrophile aromatique est la réaction la plus citée dans la littérature en rapport avec la chimie des noyaux indoliques. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution dans ce manuscrit. Citons quelques grandes catégories : les noyaux indoliques peuvent subir des nitrations, [13] des halogénations, [14] des alkylations, [15] des acylations, [16] peuvent réagir avec des aldéhydes ou des cétones [17] ou encore avec la double liaison carbone-azote d'imines, de nitrones ou d'oximes

Le travail effectué au cours de ce mémoire est basé sur les réactions des indoles avec les composés comportant une double liaison (accepteur Michaël).

I.4 Les dérivés de l'indole naturel

Les composés indoliques substitués sur le carbone 3 constituent des intermédiaires pour la synthèse de certains alcaloïdes de type tryptamine comme la sérotonine (1), un neurotransmetteur, la mélatonine (2) ou encore le LSD (3), une substance hallucinogène synthétisée pour la première fois par Hoffman en 1931 (figure 6) [18].

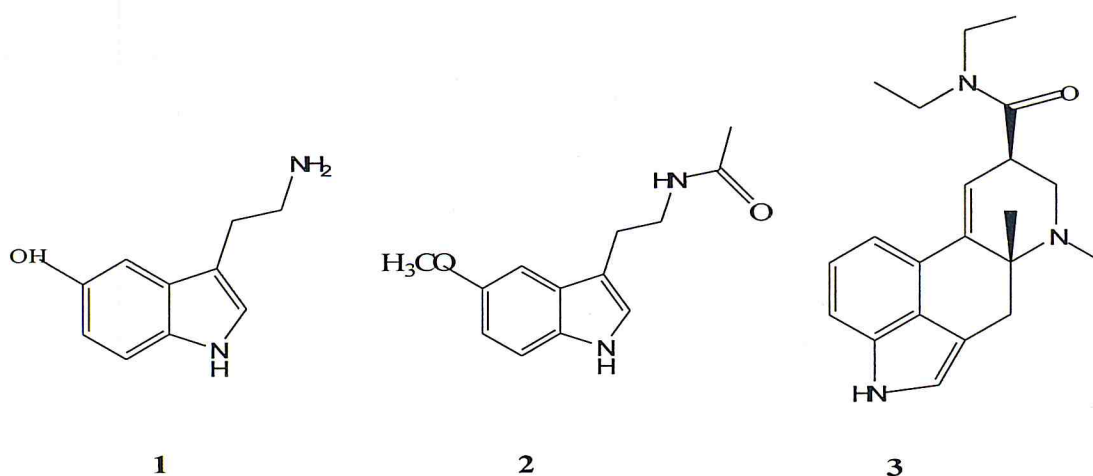


Figure 6: Molécules de type tryptamine

Le motif indolique est aussi présent dans de nombreux produits naturels de type alcaloïdes ou métabolites issus de microorganismes et d'algues.

Etant données la présence du noyau indole dans les structures de composés biologiquement actifs, on comprend que le nombre de dérivés indoliques ayant trouvé une application thérapeutique soit très élevé. Parmi ceux-ci, on peut citer l'indométhacine, un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, le sumatriptan, utilisé dans le traitement des migraines, et le pindolol, un agent β -bloquant (figure 7) [19].

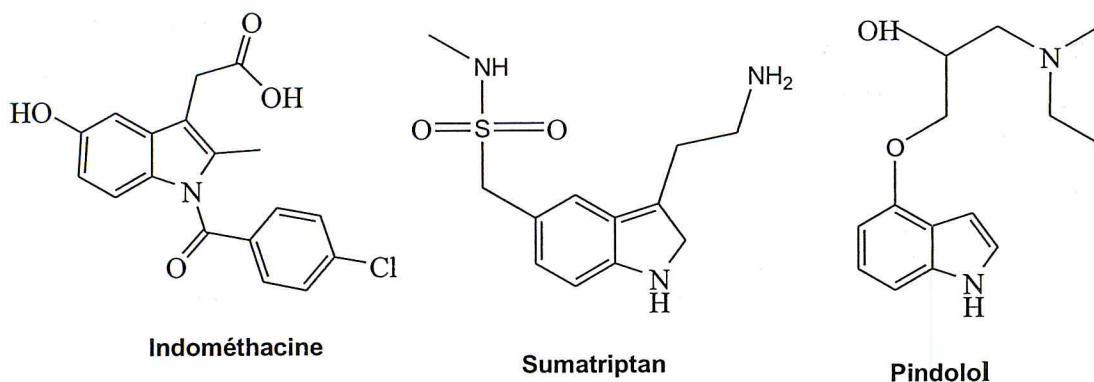


Figure 7: Exemples de composés indoliques simples biologiquement actifs

Il existe un nombre tellement important d'alcaloïdes indoliques aux propriétés biologiques intéressantes qu'il serait fastidieux de les citer tous. Parmi les dérivés de l'indole les plus connus et les plus intéressants, les composés indoliques substitués constituent les blocs de base alcaloïdes indoliques issus d'éponges marines.

- **Le discodermindole et le 6-hydroxydiscodermindole**

Le discodermindole (figure 8) : il a été isolé de l'éponge *Discodermia polydiscus* (ordre des *Choristida*, famille des *Discodermiidae*), possède une activité antitumorale [20].

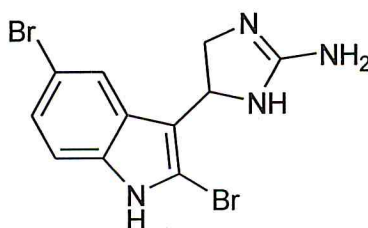


Figure 8: Discoderimindole

Le 6-hydroxydiscodermindole (figure 9) : a été extrait de l'éponge *Discodermi polydiscus* [21].

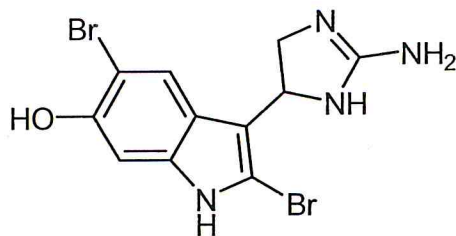


Figure 9 : 6-hydroxydiscodermindole

- **Les nortopsentines**

En 1991, quatre nouveaux alcaloïdes bisindoles, de la famille des Nortopsentines ont été isolés de l'éponge marine *Spongosorites ruetzleri* (ordre des *Halichondrida*, famille des *Halichondriidae*) (figure 10). Ils présentent, *in vitro*, des activités antifongiques envers *Candida albicans* et cytotoxiques envers la lignée cellulaire P388 (leucémie murine) [22].

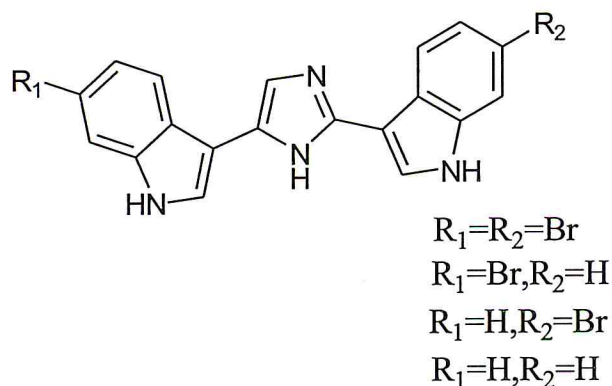
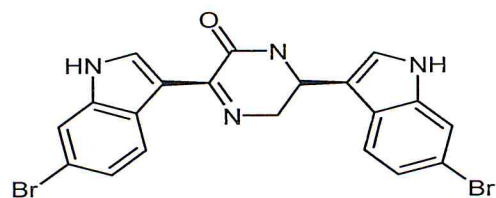


Figure10 : Nortopsentine

- **Les hamacanthines et les dihydrohamacanthines**

Les hamacanthines (figure 11) : les hamacanthines A et B sont deux alcaloïdes bisindoliques de structures isomériques isolés de l'éponge *Spongosorites* [23]. Les hamacanthines A et B montrent des activités antimicrobiennes et antifongiques intéressantes contre *Candida albicans*, *Candida neoformans* et *Bacillus subtilis* [24].



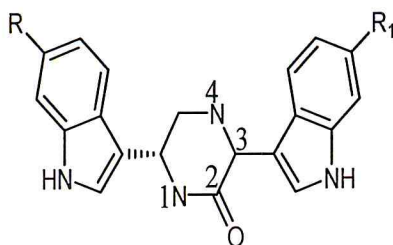
(+)-hamacanthine A
motif 3,6-bisindolyl-pipérazin-2-one



(+)-hamacanthine B
motif 3,5-bisindolyl-pipérazin-2-one

Figure 11 : Hamacanthines

Les dihydrohamacanthines : toutes les dihydrohamacanthine (figure 12) sont été isolées de *Raphisia lacasei* [25].



R = R₁ = Br, (+)-cis-3,4-dihydrohamacanthine

R = R₁ = Br, (+)-trans-3,4-dihydrohamacanthine

R = H, R₁ = Br: (+)-6'-débromo-trans-3,4-dihydrohamacanthine

R = Br, R₁ = H: (+)-6''-débromo-trans-3,4-dihydrohamacanthine

Figure 12 : Dihydrohamacanthines

- **Les topsentines**

Les topsentines (figure 13) sont des alcaloïdes de type bisindolique [26]. Les deux noyaux indoliques sont reliés par un espaceur de type carbonylimidazoline ou carbonylimidazole [27]. L'indole marin topsentine et ses analogues ont été testés pour leurs activités antitumorales, antivirales et anti-inflammatoires [28]. Ces produits naturels ont été isolés d'éponges marines.

- La topsentine, la topsentine- A et la topsentine -B2

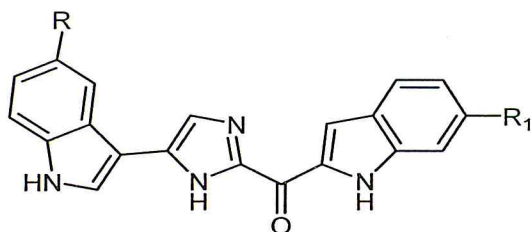
Ont été isolées de l'éponge *Topsentia genitrix* (*spongosorites genitrix*) [29].

- Dibromodéoxytopsentine [30] et bromodéoxytopsentine

Présente dans divers extraits des éponges *Raphisia lacazei* [31] et *Spongosorites genitrix* [32].

- L'isobromodéoxytopsentine

A été isolée de l'éponge *Topsentia genitrix* [30] et de l'éponge méditerranéenne *Raphisia lacazei* [31].



R=H,R₁=OH:topsentine
 R=R₁=H:topsentine-A
 R=Br,R₁=OH:topsentine-B₂
 R=Br,R₁=H:bromodéoxytopsentine
 R=H,R₁=Br:isobromodéoxytopsentine
 R=OH,R₁=H:isotopsentine
 R=R₁=OH:hydroxytopsentine
 R=Br,R₁=Br:dibromodéoxytopsentine

Figure 13 : Topsentines

Le topsentine C (figure 14) : a été isolé de l'éponge du pacifique *Hexadella sp.*

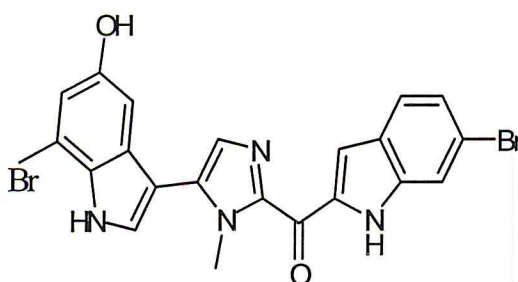


Figure 14: Topsentine C

I.5 Méthode d'obtention

I.5.1 Extractions

Parmi les dérivés de l'indole les plus connus et les plus intéressants sont les alcaloïdes de type bisindolique. Les extractions des bisindoles des organismes marins sont réalisées dans un mélange méthanol\dichlorométhane suivi d'une chromatographie sur colonne en phase inverse qui permet de séparer les différents composés (schéma 4) [33].

Exemple :

Extraction et isolement des bisindoles de l'éponge marine *Discodermia (calyx)* [34].

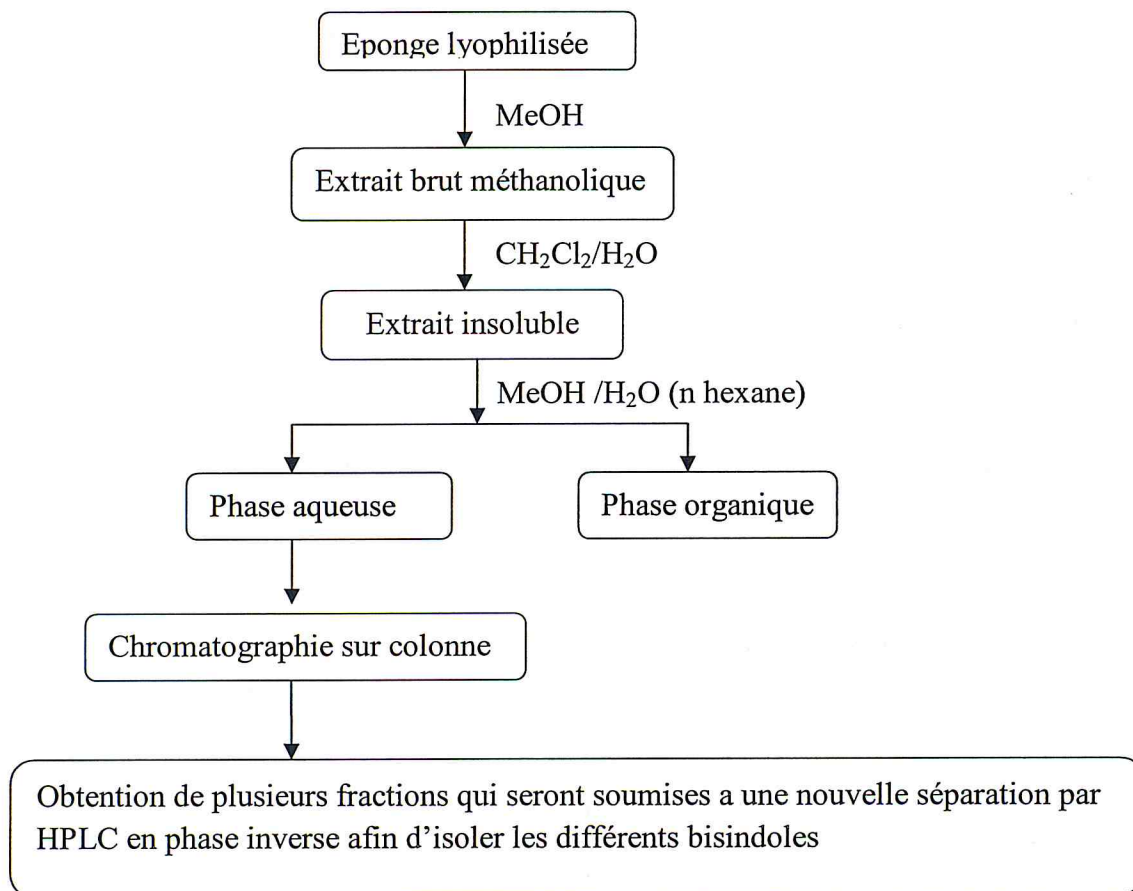


Schéma 4 : Méthode d'extraction et isolement des bis indoles de l'éponge marine *Discorderai (calyx)*.

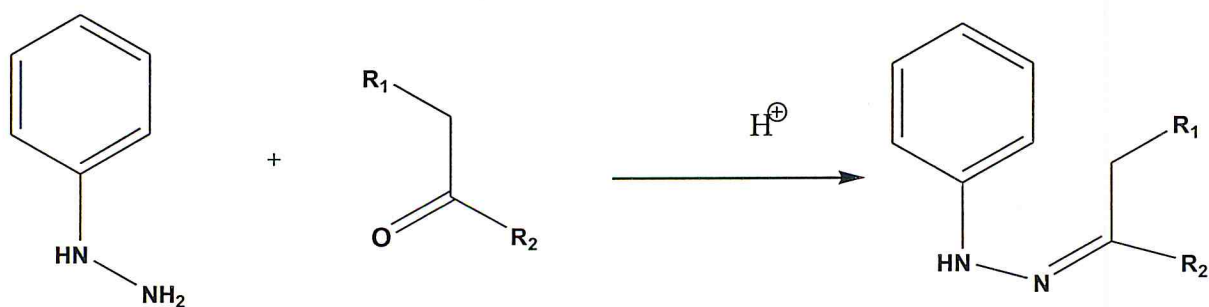
I.5.2 Synthèses

La synthèse et la fonctionnalisation sélective de l'indole ont été le centre de la recherche active au cours des années [35-37]. Les dérivés d'indole substitué en position 3 sont des molécules importantes pour la synthèse de diverses molécules biologiquement actives. En conséquence, il y a un intérêt continu pour le développement des méthodes améliorées pour la synthèse de ces dérivés [38-43].

De nombreuses synthèses des noyaux indoliques sont utilisées pour obtenir des dérivés substitués dans les diverses positions [44].

I.5.2.a Synthèse de Fischer

La synthèse de Fischer, première synthèse d'indole connue [45], met en jeu un réarrangement de type diaza-Cope (Schéma 5) [46]. Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs.



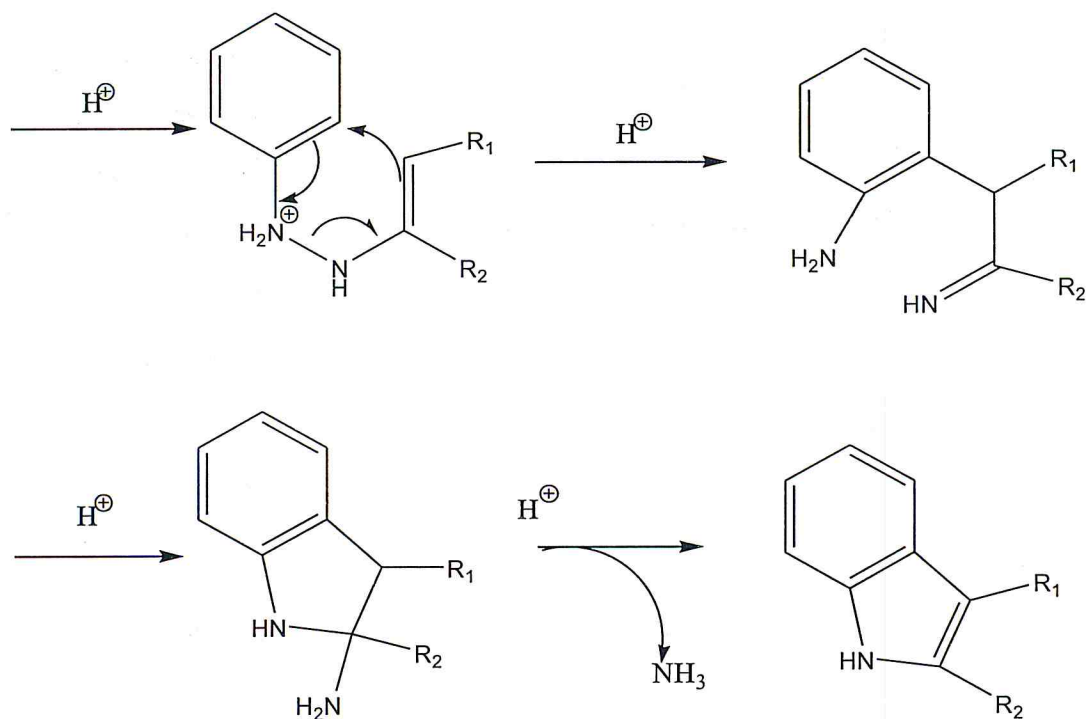


Schéma 5 : synthèse de Fischer

Lorsque la cétone de départ est dissymétrique, la phénylhydrazone *E* et l'ènehydrazine correspondante se forment plus facilement et conduisent alors à un mélange d'isomères [47]. Cette réaction présente de nombreuses variantes et encore très utilisée aujourd'hui pour la formation de squelettes indoliques lors de synthèses totales [48].

I.5.2.b Synthèse de Bartholi

Cette synthèse présente l'intérêt de conduire à des noyaux indoliques substitués à la fois sur les cycles benzéniques et pyrrole (schéma 6). Elle envisage l'addition d'un réactif de Grignard vinylique sur un nitroaromatique [49].

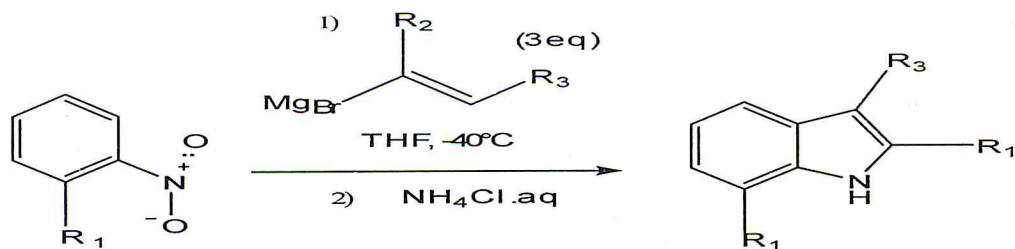


Schéma 6 : Synthèse de Bartholi

I.5.2.c Synthèse de Madelung

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'*o*-alkylanilides (schéma 7).

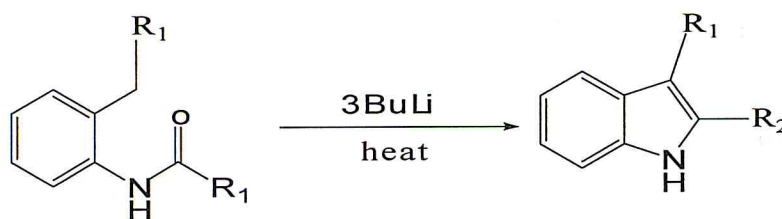


Schéma 7 : Synthèse de Madelung

La synthèse de Madelung, telle qu'elle fut publiée par son auteur, nécessite des températures très élevées (200-400°C). Pour pallier cette contrainte, la variante de Houlihan utilise du *n*-BuLi ou du LDA. La lithiation de l'*o*-alkylanilide conduit à la formation de l'indole à température ambiante en quelques heures. Elle est très utilisée en synthèse totale. Cette variante permet l'obtention d'indoles 5-halogénés, 5-méthoxylés, des benzoindoles (en utilisant un anilide du naphthalène comme substrat de départ), ou bien encore les 7-azaindoles [50].

I.6 Bref rappel sur les acides de Lewis

L'intérêt des chimistes pour la synthèse des acides de Lewis est toujours croissant. De nouveaux acides de Lewis apparaissent périodiquement dans la littérature. Cet intérêt résulte de la capacité qu'ont les acides de Lewis à augmenter la vitesse et la sélectivité de nombreuses réactions.

En effet, les acides de Lewis sont des espèces électrodéficientes possédant une orbitale vacante de basse énergie et donc capables d'accepter une paire électronique d'une base de Lewis. La complexation par un acide de Lewis induit une diminution de l'énergie des orbitales moléculaires et une modification des coefficients orbitales de la base de Lewis. Par cette action, la base de Lewis, souvent un groupe carbonyle, est rendue plus réactive vis-à-vis de nucléophiles.

Les acides de Lewis ont des structures variables dérivées d'hétéroéléments tels que : aluminium, antimoine, argent, bore, cadmium, cérium, cobalt, cuivre, étain, europium, fer, germanium, hafnium, lanthane, lithium, magnésium, molybdène, nickel, palladium, phosphore, silicium, soufre, thallium, titane, vanadium, ytterbium, zinc et zirconium [51].

Pour donner une vision globale sur tous les éléments à effet catalytique dans les acides de Lewis, nous avons jugé utile de les réunir sur le tableau de Mendeleïev.

Cette représentation inédite facilitera, d'une part, la connaissance et la comparaison des propriétés caractéristiques des différents éléments induits dans la catalyse et, d'autre part, aidera à travers une scorie très rapide de déterminer de nouveaux catalyseurs (Tableau 1).

1.7 Techniques d'analyses

1.7.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie (CCM) est une méthode d'analyse chimique qualitative permettant la séparation et l'identification des espèces chimiques d'un mélange.

La CCM repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium.

Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et de celle du solvant. Lorsque la plaque sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, essentiellement par capillarité. En outre, chaque composé de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant [52,53].

Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale R_f avec : $R_f = \text{hauteur de la tache} / \text{hauteur du front du solvant}$. Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du R_f avec un témoin [54].

1.7.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

La spectrométrie IRTF est une spectrométrie multiplex. La lumière incidente est détectée globalement après avoir été codée par un interféromètre (Figure 15) qui remplace le monochromateur, et après avoir passé à travers l'échantillon [55].

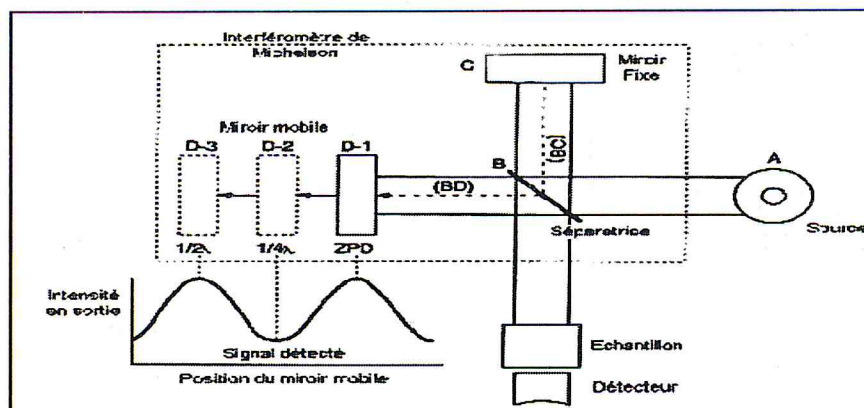


Figure 15: Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier

Les informations tirées des spectres infrarouges sont de deux sortes :

- **Informations qualitatives :**

Un spectre d'absorption infrarouge d'une molécule organique comporte souvent un nombre important de pics. L'analyse de la section de gauche du spectre comprise entre $4000 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ comporte la plupart des bandes qui sont caractéristiques de groupes fonctionnels et qui sont communs à toutes les molécules organiques. La présence ou l'absence de bandes pour les liens C=O, O-H, N-H, C=C, C-C est généralement évidente et procure de l'information structurale importante.

L'identification des groupements fonctionnelles d'une molécule est rarement suffisante pour permettre l'identification certaine du composé, il faut exploiter la section de droite du spectre comprise entre ($1500 - 400 \text{ cm}^{-1}$), appelée zone des « empreintes digitales », qui comprend un très grand nombre de bandes aux formes variées qui peuvent être spécifiques à la molécule [56].

- **Informations quantitatives :**

La analyse quantitative utilisée dans le plus grand nombre de disciplines scientifiques, elle présente des limitations relatives particulièrement à la faible sensibilité de cette technique, ce problème est particulièrement important dans le cas des analyses des échantillons aqueux [56].

1.7.3 La spectroscopie UV-Visible

Le phénomène d'absorption peut être représenté par le (figure 16)

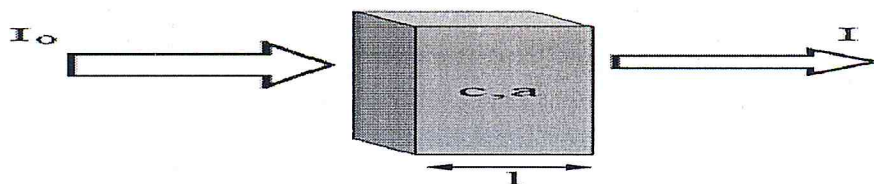


Figure16: Illustration du phénomène d'absorption

L'absorption d'énergie lumineuse par un échantillon quelconque se traduit par la diminution de l'intensité lumineuse d'un rayon incident (I_0) après son passage à travers l'échantillon considéré. L'intensité lumineuse transmise est alors notée I et l'absorption est alors quantifiable grâce à la relation $A = \log_{10} (I/I_0)$, où A est une grandeur adimensionnelle appelée absorbance.

Pour $A = 1$, on a $\log_{10} (I/I_0) = 1$ d'où $I/I_0 = 10$. Ce qui veut dire que 90 % des photons sont absorbés par le milieu traversé, Si $A = 2$ alors $\log_{10} (I/I_0) = 2$ d'où $I/I_0 = 100$. Dans ce cas là, 99 % des photons sont absorbés par le milieu traversé.

Une relation importante de la spectroscopie UV-Visible est la loi de Beer-Lambert qui est une relation empirique reliant justement l'absorbance A aux propriétés de l'échantillon traversé par la lumière. Dans le cas d'un faisceau lumineux monochromatique traversant une solution de concentration c en soluté (= espèce absorbante) et de longueur l , la loi de Beer-Lambert s'écrit sous la forme:

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda \times l \times c$$

A : absorbance (sans unité)

$A_\lambda = \epsilon_\lambda \times l \times c$: ϵ_λ : coefficient d'extinction molaire du soluté ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)

l : longueur du trajet optique dans la solution (cm)

c : concentration molaire de soluté ($mol \cdot L^{-1}$)

Une réaction photochimique est basée sur l'absorption d'énergie des photons. Il faut pour cela que le réactif puisse absorber cette énergie ce qui se traduit par un compromis au niveau du choix de la longueur d'onde pour la synthèse réalisée : le

composé doit avoir un coefficient d'extinction molaire permettant l'absorption mais qui ne doit pas être trop élevé puisque cela entraînera une diminution de la longueur du trajet optique conduisant à l'absorption de la totalité des photons ($A = 2$), limitant ainsi le volume réactionnel irradié [57].

Conclusion

Nous avons fait un rappel bibliographique sur l'indole et ses dérivés naturels. ces dérivés possèdent des propriétés thérapeutiques intéressantes antitumorales, anti-inflammatoire.

Nous avons également fait un bref rappel sur les acides de Lewis, qui est de plus en plus utilisée en synthèses organique. Un aperçu sur les méthodes d'analyses (CCM, UV-VIS, IR) pour l'identification des produits obtenus a été également abordé.

CHAPITRE II



*Synthèse des dérivés
de l'indole*

II.1 Introduction

De nos jours, la chimie des indoles continue de stimuler beaucoup de groupes de recherche. Bien que déjà richement décrite, de nouvelles avancées, notamment dans le secteur de la catalyse, ne cessent d'apparaître dans la littérature, tendant à prouver que ce domaine a encore de beaux jours devant lui [58].

II.2 Objectif

L'objectif principal de ce mémoire est l'emploi des acides de Lewis comme catalyseurs dans la chimie des indoles pour produire certains dérivés substitués en position 3, selon une réaction de substitution électrophile de Friedel et Crafts, et selon l'addition de Michael.

- **Réaction de Friedel -Crafts**

La réaction de Friedel -Crafts est l'une des voies de synthèse la plus importante pour la formation de liaison C-C entre les électrophiles et un substrat aromatique riche en électron (nucléophile).

Le plus souvent, ces réactions ont lieu en présence de proton H^+ ou d'acides de Lewis tels que $AlCl_3$, $InBr_3$, $InCl_3$, $FeCl_3$ [59].

- **L'addition de Michael**

L'addition de Michael est une réaction réalisée sur des électrophiles en α , β insaturés (aldéhyde, cétone et même ester α , β insaturé, des nitriles et des amides) [59].

II.3 Stratégie de synthèse

Nous avons préparé les dérivés de l'indole à partir de l'indole et quelques électrophiles. Certains électrophiles ont été déjà synthétisés et d'autres ont été préparés dans notre laboratoire, selon une réaction de substitution électrophile en présence d'acide de Lewis tels que $AlCl_3$, $FeCl_3$ (schéma8).

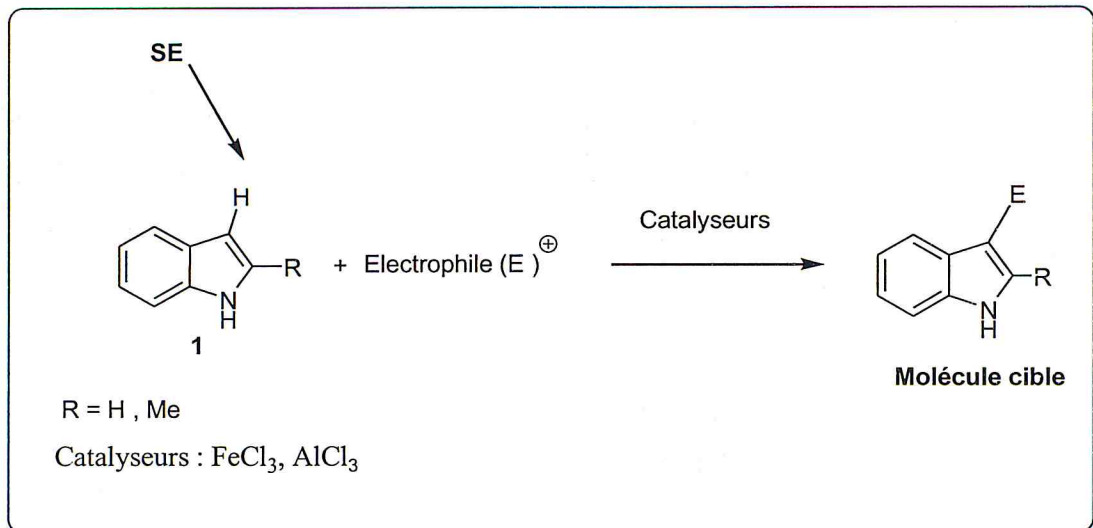


Schéma 8 : Synthèse des dérivés de l'indole substitués en position 3

II.3.1 Rappels sur les produits de départ

II.3.1.1 L'indole (1)

Pour réaliser notre travail de synthèse, nous avons utilisé comme précurseur l'indole et le 2-méthyl indole. Au laboratoire des Substances Naturelles, ces produits ont été déjà préparés.

La synthèse d'indole a été mise par Fischer .C'est l'une des plus anciennes techniques de synthèse substituée d'indole qui consiste à une addition de la phénylhydrazine sur une cétone ou un aldéhyde en milieu acide. Elle est très utilisée dans la fabrication des dérivés d'indoles substitués aux positions 2 et 3 (schéma 9).

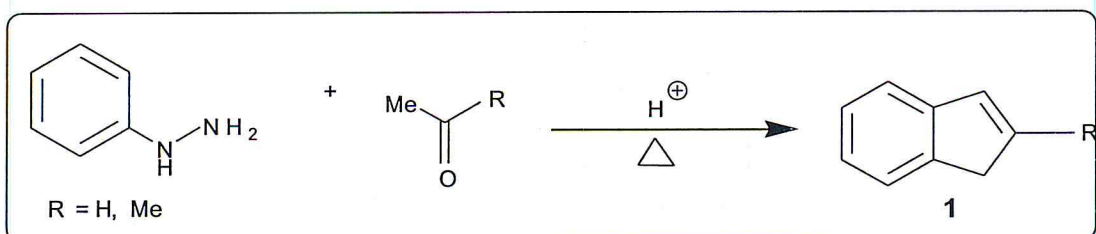


Schéma 9: Synthèse d'indole selon Fischer

II.3.1.2 Synthèse des électrophiles

II.3.1.2.a Préparation Dibenzylidène acétone (DBA) (2)

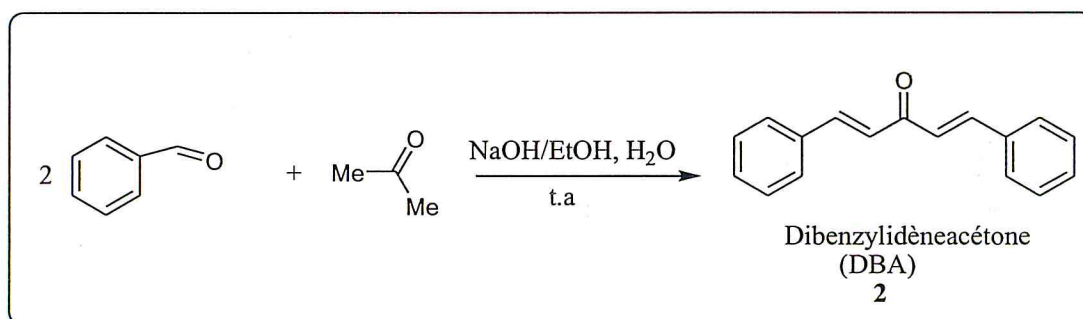
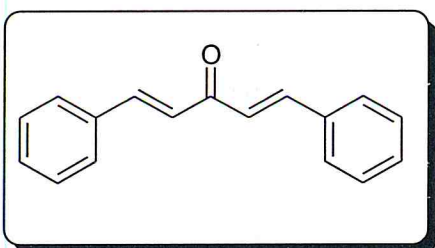


Schéma 10 : Synthèse de la Dibenzylidène acétone (DBA)

Mode opératoire

Dissoudre 5g de NaOH dans 50ml d'eau du robinet et 40ml d'éthanol à 95%. Refroidir et laisser sous agitation magnétique à température ambiante. Ajouter à cette solution la moitié d'un mélange constitué de 5.3g de benzaldéhyde et de 1.45g d'acétone. Laisser agiter pendant 15min. Verser l'autre moitié restante. Maintenir l'agitation pendant 30min. Il se forme un solide. Filtrer sur papier filtre ou (verre fritté) et rincer abondamment à l'eau froide pour éliminer toute trace de soude. Laisser sécher le produit obtenu à l'air libre.

Description de la DBA ou (1E, 4E)-1,5-diphénylpenta-1,4-dien-3-one (2)



Formule brute : $C_{17}H_{14}O$

Masse moléculaire : $234 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect =cristaux jaunes

F=122°C

Rf (CH_2Cl_2) = 0, 74

Rdt = 90%

II.3.1.2.b Préparation de 2-benzylidenemalononitrile (3)

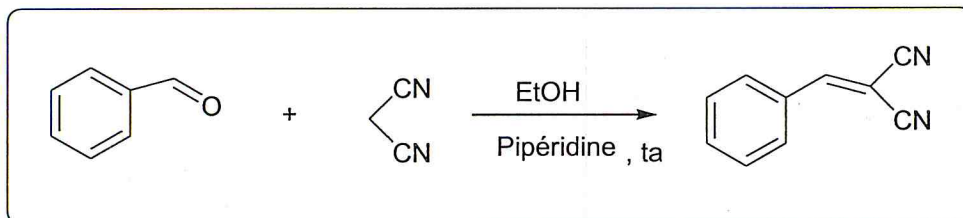
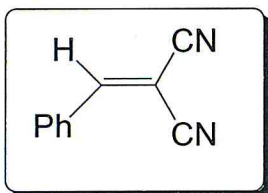


Schéma 11: Synthèse de 2-benzylidenemalononitrile

Mode opératoire

Un mélange équimolaire (10mmoles) de malodinitrile et benzaldéhyde est mis dans un ballon de 100ml contenant 5ml d'éthanol et 3gouttes de pipéridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Le produit obtenu est filtré puis séché à l'air libre.

Description du 2-benzylidenemalononitrile (3)



Formule brute : $C_{10}H_6N_2$

Masse moléculaire : $154,17 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect = Cristaux blancs

F = 84°C

t = 40

Rf (CH₂Cl₂) = 0, 73

Rdt = 85%

II.3.1.2.c Préparation de l'acide 2-benzylidenemalonique (4)

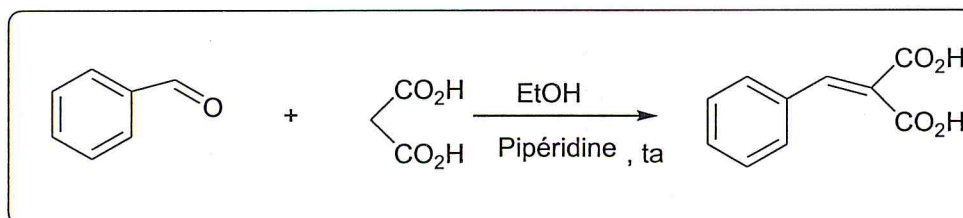
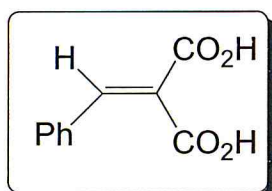


Schéma 12: Synthèse de l'acide 2-benzylidenemalonique

Mode opératoire

Un mélange équimolaire (10mmoles) d'acide malonique et d'aldéhyde est mis dans un ballon de 100ml contenant 5ml d'éthanol et 3gouttes de pipéridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Le produit obtenu est filtré puis séché à l'air libre.

Description du 2-benzylidenemalonique (4)



Formule brute : $C_{10}H_8O_4$

Masse moléculaire : $192,04 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect = Cristaux blancs

F = 254°C

t = 1h

Rf (CH₂Cl₂) = 0,62

Rdt = 80%

II.3.1.2.d Préparation de l'acide 5-benzylidène barbiturique (5)

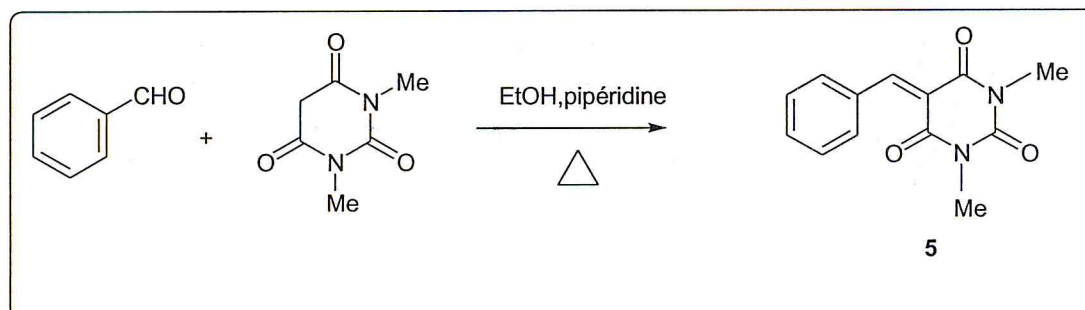
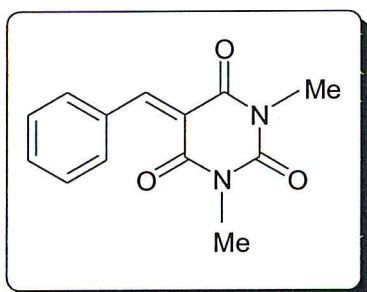


Schéma13 : synthèse de l'acide 5-benzylidène barbiturique

Mode opératoire

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant, sont placés, benzaldéhyde (2,5mmol, 2,5 eq), (2 mmol, 2eq) acide 1-3-diméthyle barbiturique, 3 gouttes pipéridine et 4ml d'éthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique, le suivi de la réaction se fait par CCM jusqu'à la consommation totale des réactifs, on évapore le solvant, puis on rince avec l'éthanol froid. Après avoir ajouté de la glace, le précipité obtenu est filtré. La purification a été effectuée par recristallisation dans l'éthanol et permet d'obtenir le produit désiré (5).

Description du 5-benzylidène-1, 3-diméthylpyrimidine-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-trione (5)



Formule brute : $C_{13}H_{12}N_2O_3$

Masse moléculaire : $244\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Aspect= cristaux jaunes

F=182°C

t = 6h

Rf (CH₂Cl₂)= 0, 63

Rdt=77%

II.3.1.2.e Préparation de l'acide 5-benzylidène thiobarbiturique (6)

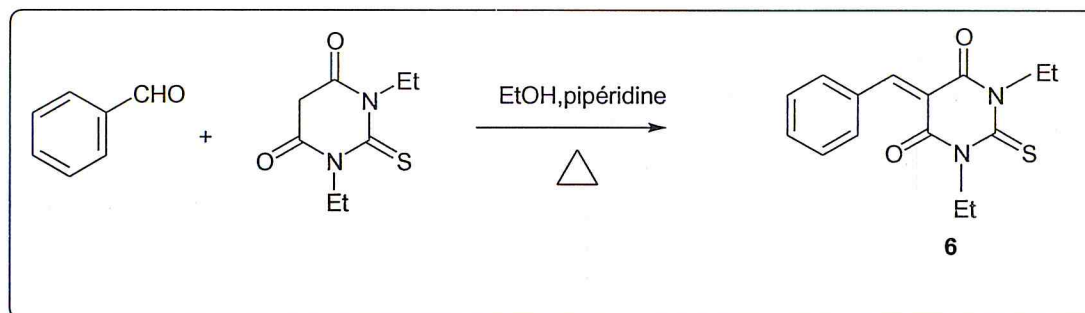
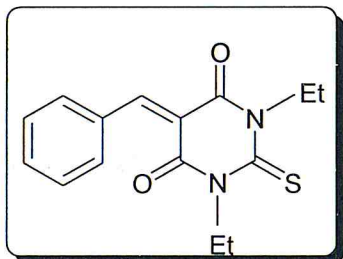


Schéma 14: Synthèse de l'acide 5-benzylidène thiobarbiturique

Mode opératoire

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant, sont placés, benzaldéhyde (2,5mmol, 2,5 eq), (2 mmol, 2eq) acide 1-3-diéthyle-2-thiobarbiturique, 3 gouttes pipéridine et 4ml d'éthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux et sous agitation magnétique. Le suivi de la réaction se fait par CCM jusqu'à la consommation totale des réactifs. Le solvant est évaporé. Le résidu est trituré avec de l'éthanol froid. Après avoir ajouté de la glace, le précipité obtenu est filtré. La purification a été effectuée par recristallisation dans l'éthanol et permet d'obtenir le produit désiré (6).

Description du 5-benzylidene-dihydro-1, 3-diméthyl-2-thioxopyrimidine-4, 6(1H, 5H)-dione (6)



Formule brute : $C_{13}H_{12}N_2O_2S$

Masse moléculaire : $289,26g \cdot mol^{-1}$

Aspect=cristaux jaune

F= $195^{\circ}C$

t=6h

R_f (CH₂Cl₂) = 0, 62

Rdt = 75%

II.3.2 Synthèse des dérivés de l'indole avec les électrophiles

II.3.2.a Réaction de l'indole avec la 5-benzylidène barbiturique(5)

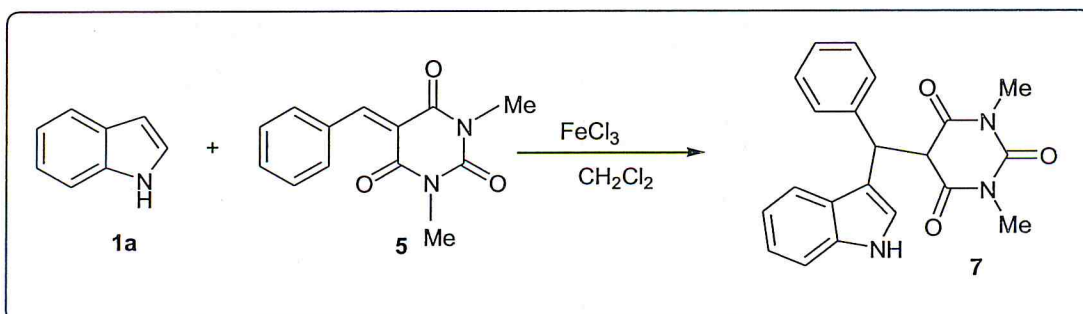
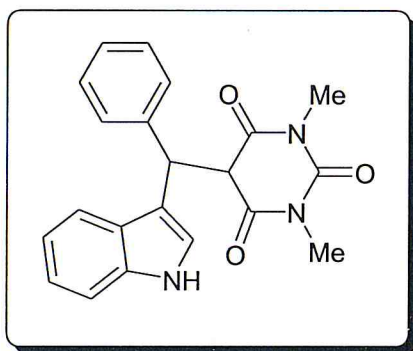


Schéma 15: Synthèse de 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) méthyl)-1,3 diméthylpyrimidine-2, 4,6(1H, 3H, 5H)-trione

Mode opératoire

Un mélange de (0,5mmol,) d'indole (**1a**), (0,5mmol) d'acide 5-benzylidène barbiturique (**5**), et une quantité catalytique du catalyseur (5% du FeCl₃), est dissout dans 3ml dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. Le brut est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. On obtient un solide qu'on recristallise dans le méthanol. Il est filtré puis séché à l'air libre pour donner le produit pur (**7**).

Description de : 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl)-1,3-dimethylpyrimidine 2, 4,6(1H, 3H, 5H)-trione (7)



Formule brute : C₁₉H₁₉N₃O₃

Masse moléculaire : 337g.mol⁻¹.

Aspect= cristaux rouges

F=220°C

t =7h

Rf=0,63

Rdt = 73%

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3412 (NH); 3055(C_{sp}²H) aromatique; 2954(C_{sp}³H) aliphatique; 1671(C=O); 1455,745 (C=C) aromatique.

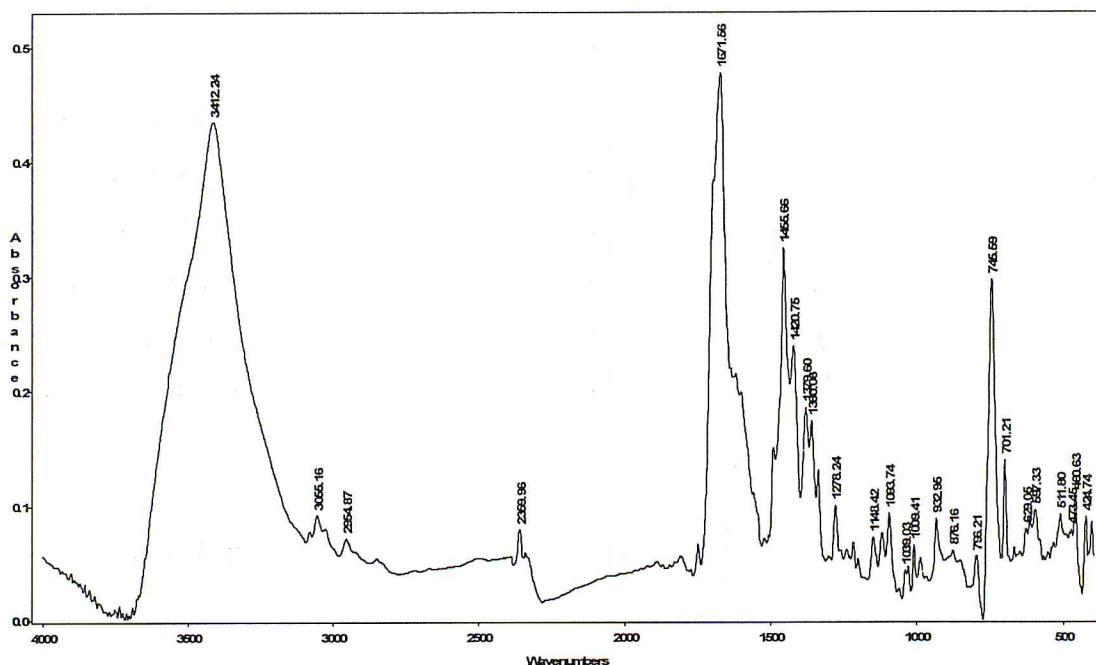


Figure 17 : Spectre IR du composé 7

II.3.2.b Réaction de l'indole avec la 5-benzylidène thiobarbiturique (6)

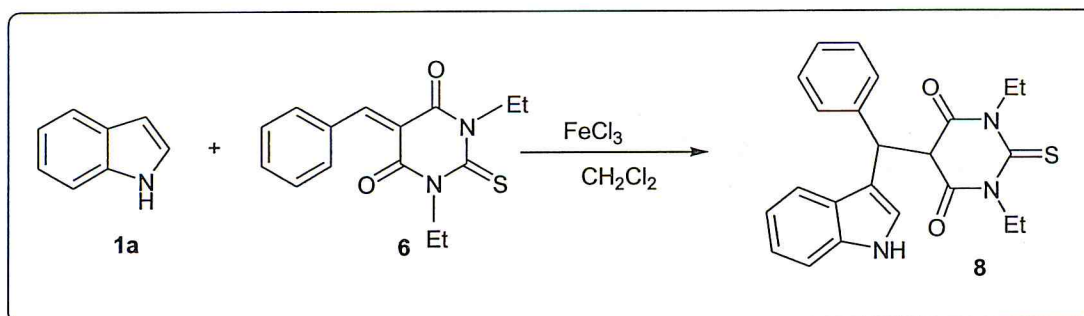


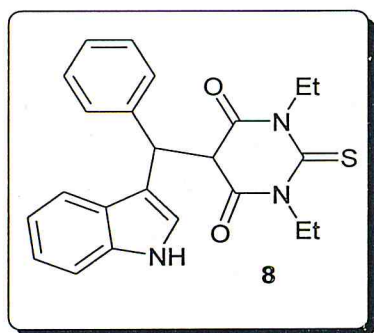
Schéma16 : Synthèse de 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl)-1,3-diethyl-dihydro-2-thioxopyrimidine-4,6(1H, 5H)-dione

Mode opératoire

Un mélange de (0,5mmol) d'indole (**1a**), (0,5mmol) acide 5-benzylidène thiobarbiturique (**6**), et une quantité catalytique du catalyseur (5% du FeCl_3) est dissous dans 3ml de 1,2- dichloroéthane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. On fait une extraction au dichlorométhane. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression

réduite. Le produit est recristallisé dans le méthanol et refroidit dans un bain de glace pendant 5-10 minutes. Filtré le solide formé, pour donner le produit pur (8).

Description de : 5-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl)-1,3-diethyl-dihydro-2-thioxopyrimidine-4,6(1H, 5H)-dione (8)



Formule brute: $C_{21}H_{19}N_3O_2S$

Masse moléculaire : $404,26g.mol^{-1}$.

Aspect=cristaux rouge

F= $228^{\circ}C$

t =7h

Rdt=72%

Rf (CH_2Cl_2) =0, 82

IR (KBr, νcm^{-1}): 3410 (NH); 3055 ($C_{sp^2}H$); 2953 ($C_{sp^3}H$) aliphatique 1672 (C=O); (C=S) 1455; 1418, 744(C=C) aromatique.

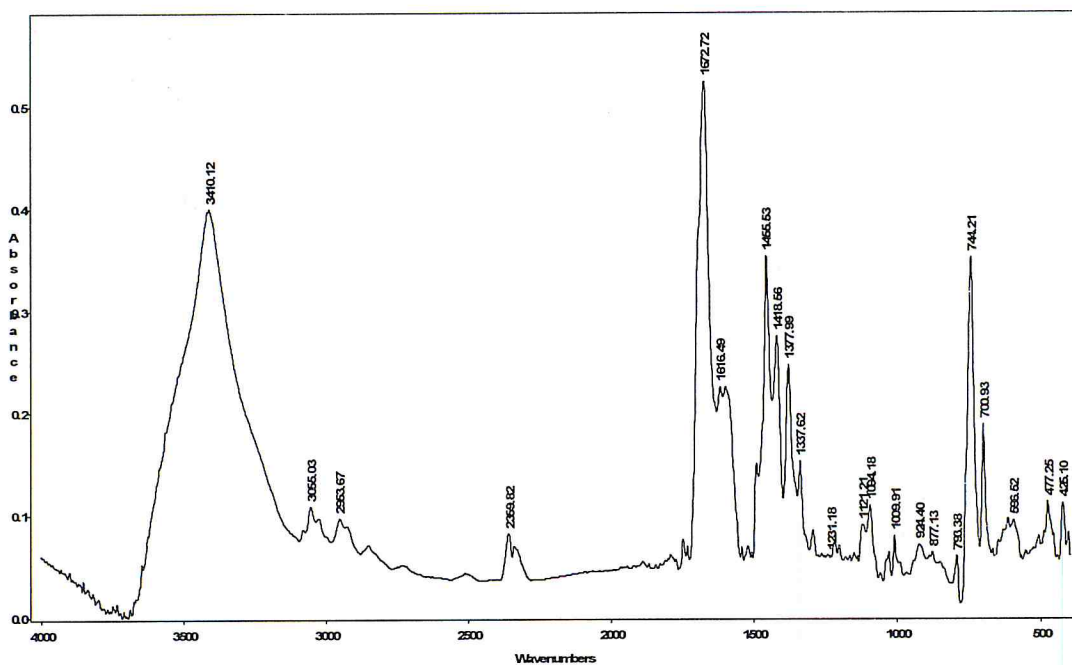


Figure 18 : Spectre IR du composé 8

Mécanisme réactionnel

Le mécanisme pour l'obtention des composés (7-8) est suggéré dans le schéma 17.

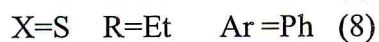
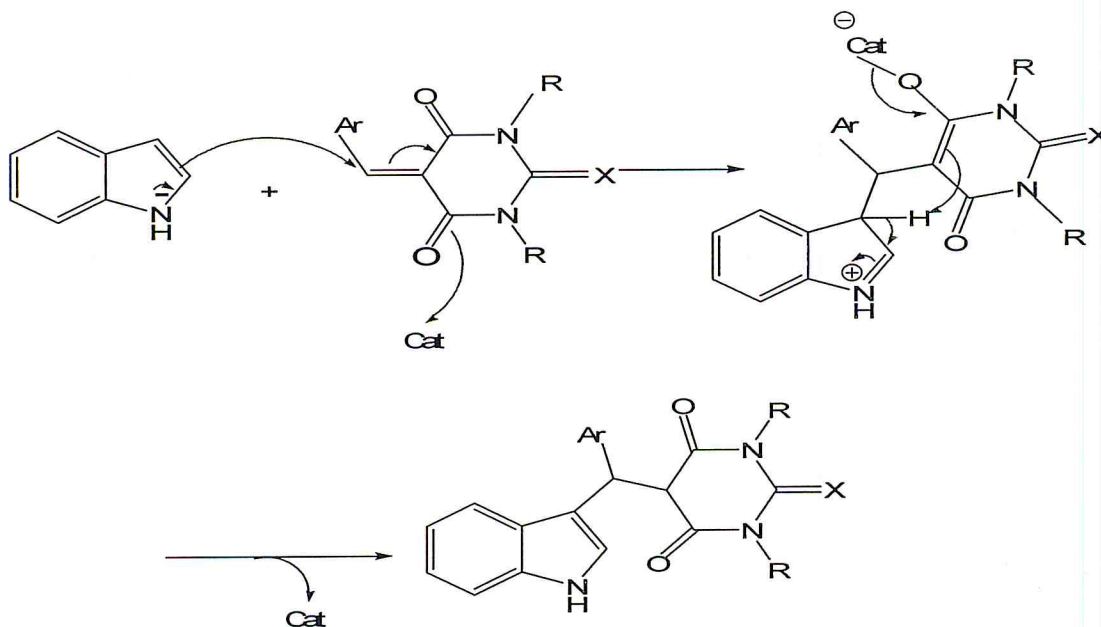


Schéma 17 : Mécanisme réactionnel de la préparation de la 5-benzylidène barbiturique et la 5-benzylidène thiobarbiturique.

II.3.2.c Réaction du 2-méthylindole 1b avec l'acide barbiturique

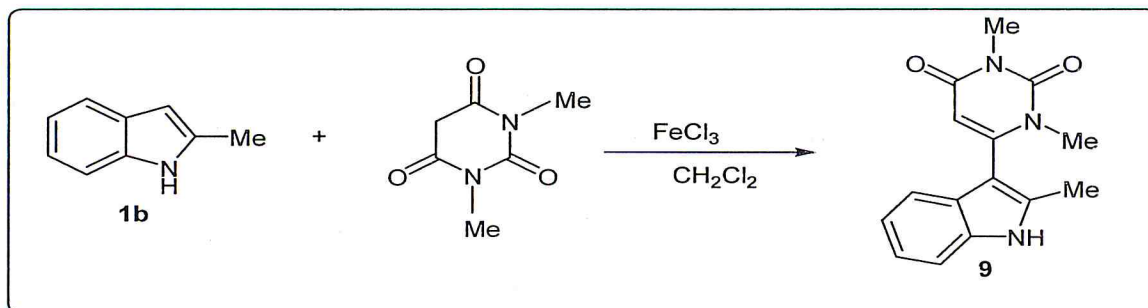


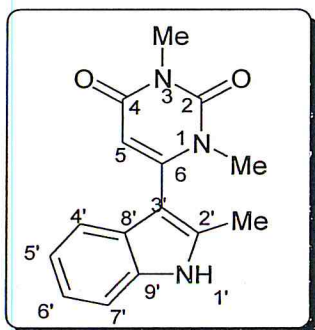
Schéma 18: Synthèse de 1,3-diméthyl-6-(2-méthyl-1H-indol-3-yl) pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25ml, on met (0,13g, 1mmol, 1éq) de 2-méthyle indole (1b), (0,78g, 5mmol, 5éq) acide 1-3-diméthyle barbiturique et 0,2mmol du catalyseur FeCl₃. Le tout est dissout dans 5ml 1, 2 dichloroéthane.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. Après 19 h d'agitation, nous avons remarqué la formation d'un produit mais la réaction n'est pas totale. Le dichloroéthane est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Le brut est extrait au dichlorométhane, la phase organique est récupérée puis séchée sur MgSO₄. La phase organique est ensuite évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans un minimum de méthanol. Filtré le solide formé est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel silice en éluant avec un mélange (acétate d'éthyle / Hexane : 3/7), pour donner le produit pur (9)

Description de 1,3-diméthyl-6-(2-méthyl-1H-indol-3-yl) pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione (9)



Formule brute : $C_{15}H_{15}N_3O_2$

Masse moléculaire : $269,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect = cristaux marron

F = 170°C

t = 19 h

Rdt = 70%

Rf (acétate d'éthyle / Hexane : 3/7) = 0,52

IR (kBr, cm^{-1}): 3450 (NH); 2967 ($C_{sp^2}H$); 1669 (C=O); 1471 (C=C) aromatique

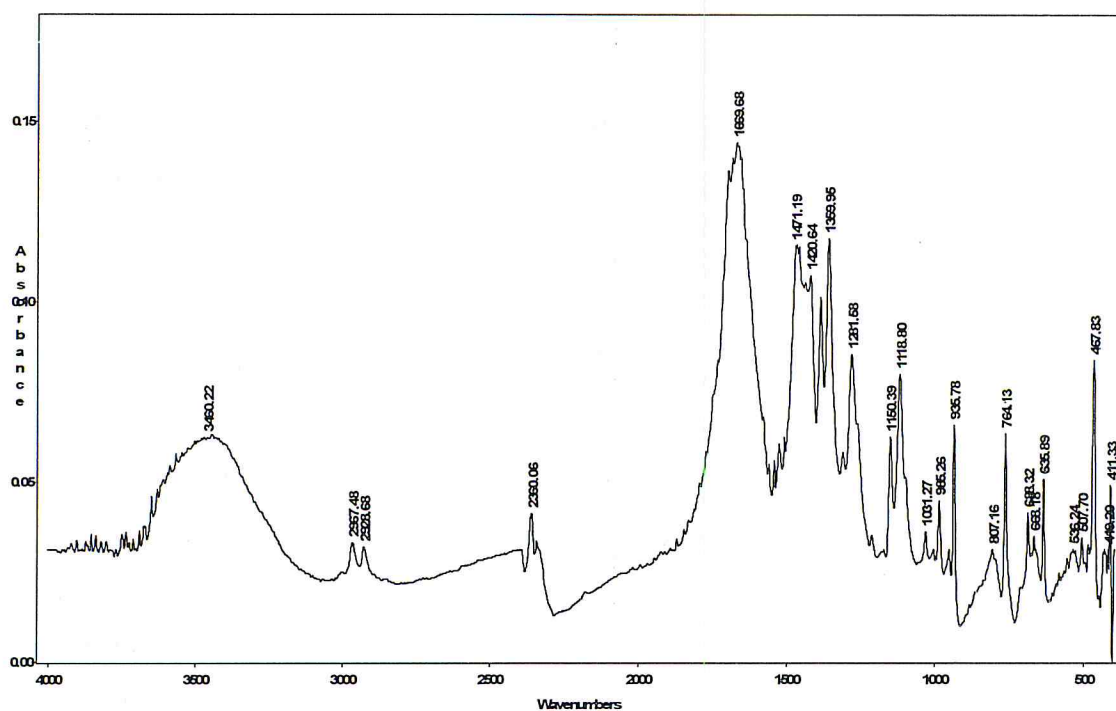


Figure 19 : Spectre IR du composé 9

II.3.2.d Réaction de l'indole 1a avec la dibenzylidène acétone (DBA)

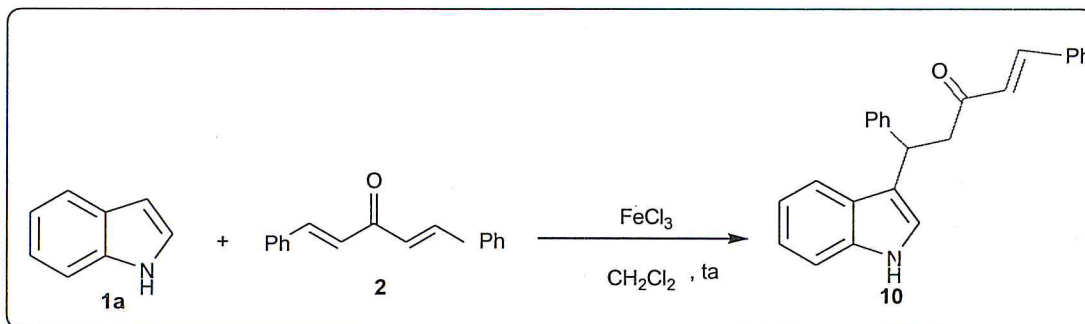
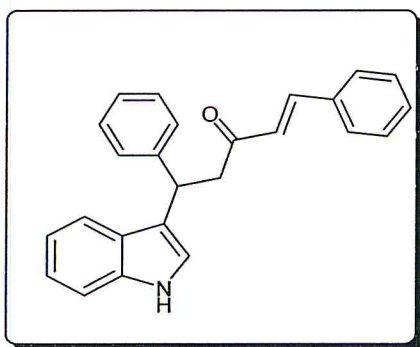


Schéma19: Synthèse de (E)-5-(1H-indol-3-yl)-1,5-diphenylpent-1-en-3-one.

Mode opératoire :

A partir de (0,59g, 5mmol, 5éq) d'indole (1a), (1,17g, 5mmol, 5éq) dibenzylidène acétone (DBA) (2), et une quantité catalytique du catalyseur (10% du FeCl₃), le tout est dissout dans 5ml dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. Le brut est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. On obtient un solide qu'on recristallise dans le méthanol. Il est filtré puis séché à l'air libre pour donner le produit pur (10).

Description de (E)-5-(1H-indol-3-yl)-1,5-diphenylpent-1-en-3-one(10)



Formule brute : C₂₅H₂₁NO

Masse moléculaire : 351,5g.mol⁻¹.

Aspect= solide rose

F= 142 °C

t = 12h

Rdt = 85%

Rf (CH₂Cl₂) = 0, 63

IR (kBr, cm⁻¹): 3440 (NH); 3058 (C_{sp}²H); 1644 (C=O); 1455, 738 (C=C) aromatique

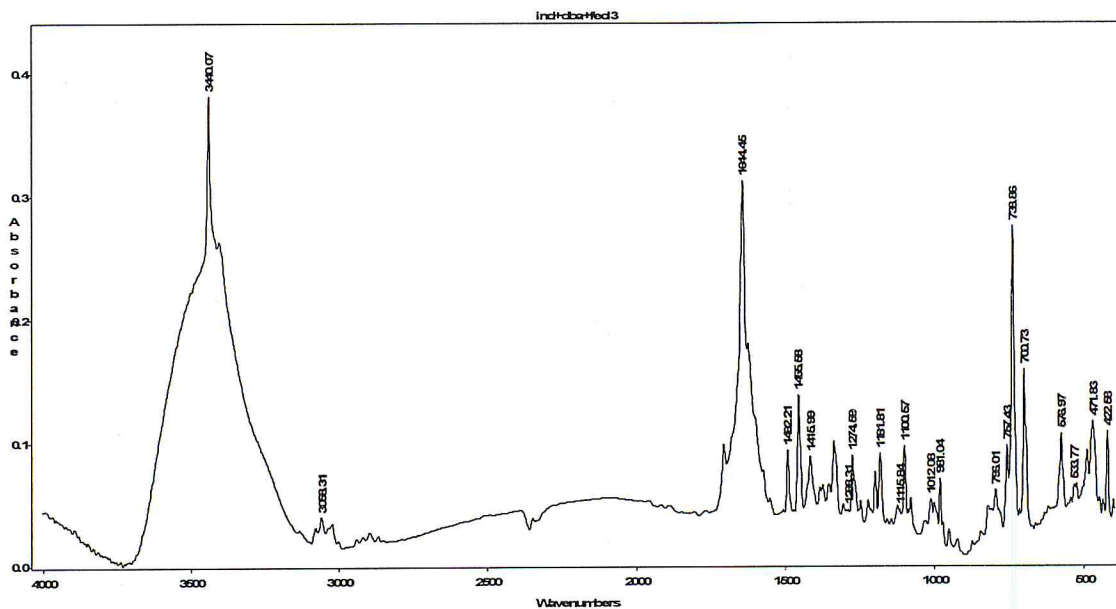


Figure 20 : Spectre IR du composé 10

Mécanisme réactionnel

Le mécanisme pour l'obtention le composé 10 est suggéré dans le schéma 20.

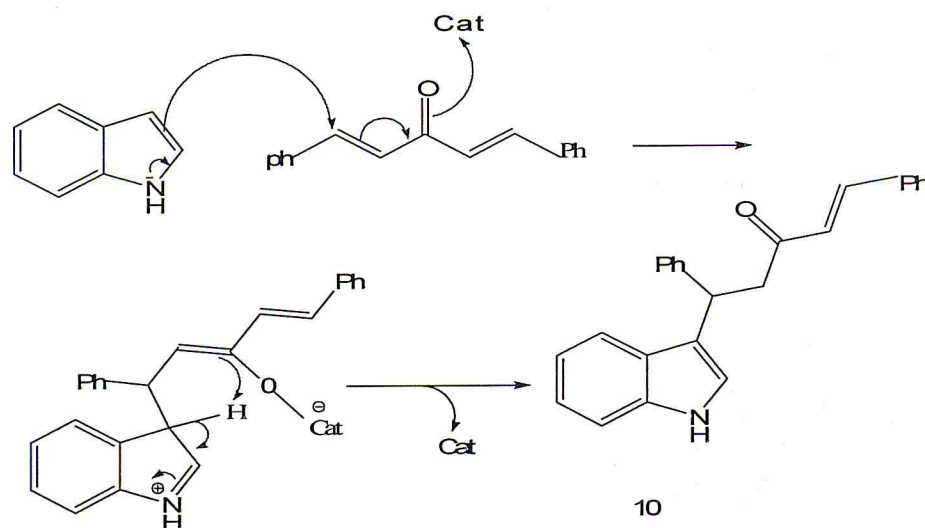


Schéma 20 : Mécanisme réactionnel de la dibenzylidène acétone (DBA)

II.3.2.e Réaction de le 2méthylindole 1b avec la dibenzylidène acétone (DBA)

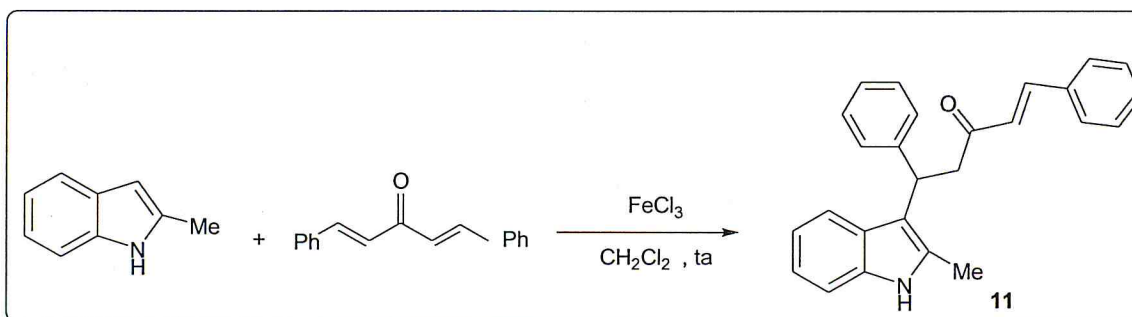
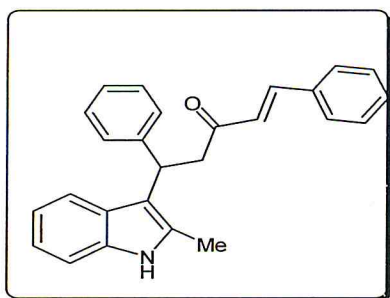


Schéma 21: Synthèse de (E)-5-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)-1,5-diphénylpent-1-en-3-one

Mode opératoire

Un mélange de (0,65 g, 5mmol, 5éq) de 2-méthyle indole (**1b**), (1,17g, 5mmol, 5éq) dibenzylidène acétone (DBA) (**2**), et 10% du catalyseur FeCl₃ dans 5ml dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. Le brut est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. On obtient un solide qu'on recristallise dans le méthanol. Il est filtré puis séché à l'air libre pour donner le produit pur (**11**).

Description de (E)-5-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)-1,5-diphénylpent-1-en-3-one (**11**)



Formule brute : C₂₆H₂₃NO

Masse moléculaire : 365,5g.mol⁻¹.

Aspect=cristaux marron

F= 142°C

t = 13h

Rdt = 80%

Rf (CH₂Cl₂) = 0, 62

.IR (kBr, cm⁻¹): 3419 (NH); 3057 (C_{sp}²H); 1647 (C=O); 1455 (C=C) aromatique

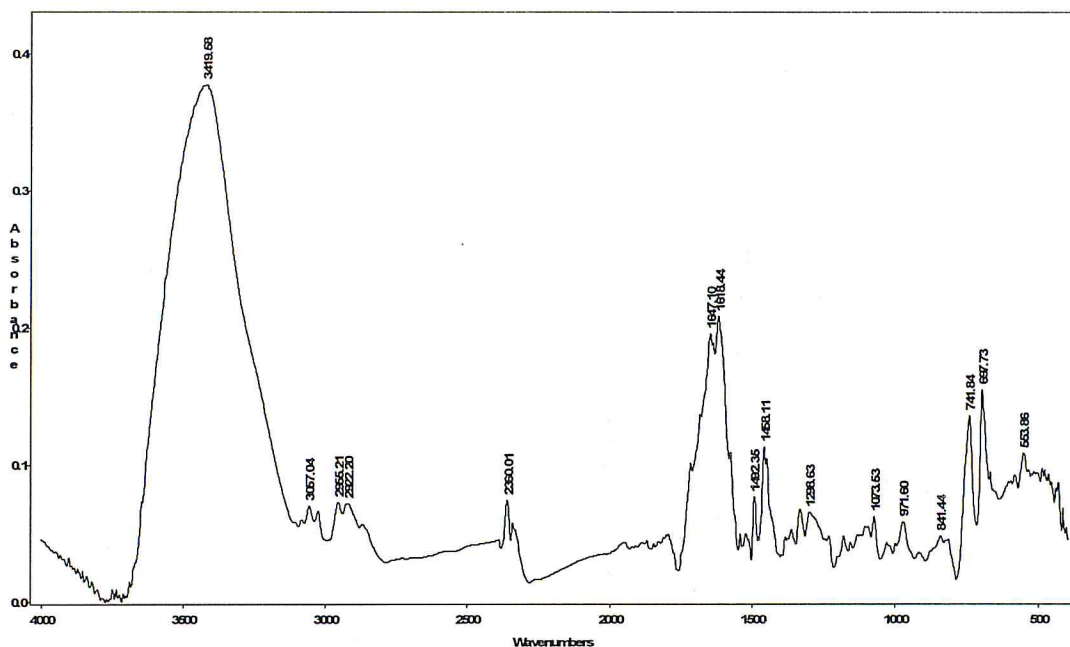


Figure21 : Spectre IR du composé 11

II.3.2.f Réaction de 2-méthylindole avec l'acide - 2-benzylidenemalonique

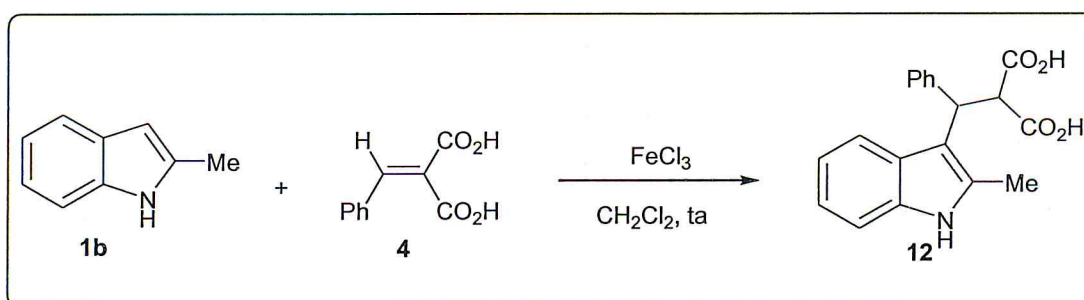
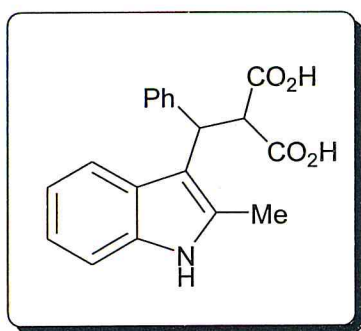


Schéma22: Synthèse de l'acide 2-((2-méthyl-1H-indol-3 yl) (phenyl) methyl) malonique

Mode opératoire

Un mélange de (0,05g, 0,5 mmol) d'indole (1a), (0,096g, 0,5 mmol) l'acide - 2-benzylidenemalonique(4), et une quantité catalytique du catalyseur (0,02 du FeCl₃), sont dissout dans 3ml dichlorométhane. La réaction est effectuée à température ambiante. Le brut obtenu est extrait au dichlorométhane. On obtient un solide qu'on recristallise dans le méthanol. Il est filtré puis séché à l'air libre pour donner le produit pur (12).

Description de l'acide 2-((2-méthyl-1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl) malonique



Formule brute : C₁₈H₁₅NO₄

Masse moléculaire : 309g.mol⁻¹.

Aspect= cristaux beige

F= 248°C

t = 18h

Rdt =45%

Rf (acétate d'éthyle / Hexane: 3/7)= 0, 62

II.3.2.g Réaction de l'indole et le 2-méthylindole avec le 2-benzylidene-malononitrile

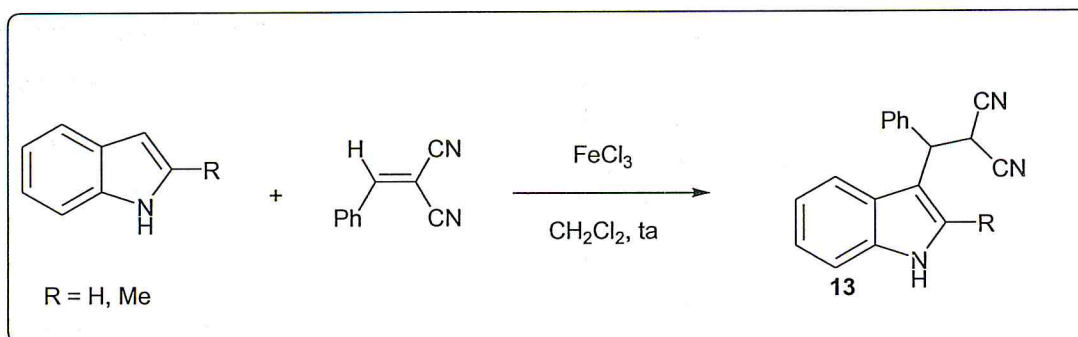


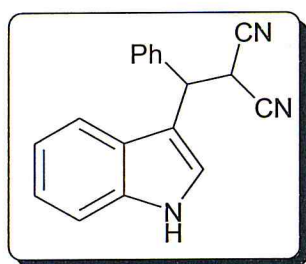
Schéma23: Synthèse de l'indolylphenylmalononitrile

Mode opératoire général

Dans un erlen de 25ml, on met 0.5mmoles d'indole(ou 2-méthylindole), 0.5mmoles de 2-benzylidenemalononitrile avec une quantité catalytique 0.02mmoles de FeCl₃. On ajoute à ce mélange 3ml de dichlorométhane. La réaction est effectuée à température ambiante et suivie par CCM. Le produit obtenu est extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont récupérées puis évaporées au rotavapeur. Le brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique avec ACOEt/hexane (3/7) comme éluant.

Description des produits obtenus :

2-((1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl) malononitrile (13a)



Formule brute : C₁₉H₁₅N₃

Masse moléculaire : 285.4g.mol⁻¹.

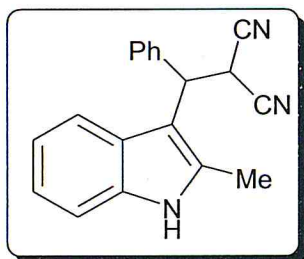
Aspect= huile visqueux

t = 16h

Rdt = 60%

Rf (acétate d'éthyle / Hexane: 3/7) = 0,42

2-((2-methyl-1H-indol-3-yl) (phenyl) methyl) malononitrile (13b)



Formule brute : C₂₀H₁₇N₃

Masse moléculaire : 299.4g.mol⁻¹.

Aspect= cristaux marron

F=203°C

t= 17h

Rdt = 55%

Rf (acétate d'éthyle / Hexane: 3/7)=0,40

II.4 Etude comparative des résultats des dérivés de l'indole obtenus avec les catalyseurs FeCl₃ et AlCl₃

On réalise la même manipulation sauf qu'on utilise AlCl₃ comme catalyseur.les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Etude comparative des résultats des dérivés de l'indole (7, 9, 10,11) obtenus avec les catalyseurs FeCl₃ et AlCl₃.

Composée	t(h)	Rdt(%)	t(h)	Rdt(%)
	AlCl ₃	AlCl ₃	FeCl ₃	FeCl ₃
7	11	50	7	73
9	22	45	19	70
10	15	60	12	85
11	16	62	13	80

Il ressort de ce tableau lorsqu'on utilise le catalyseur FeCl_3 , nous obtenons meilleur rendement par rapport au catalyseur AlCl_3 .

Produit 7

Aspect = cristaux rouge

Rf (CH_2Cl_2)=0,62

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3440(NH), 3050 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{H}$); 1672 ($\text{C}=\text{O}$); 1455, 741 ($\text{C}=\text{C}$)
aromatique.

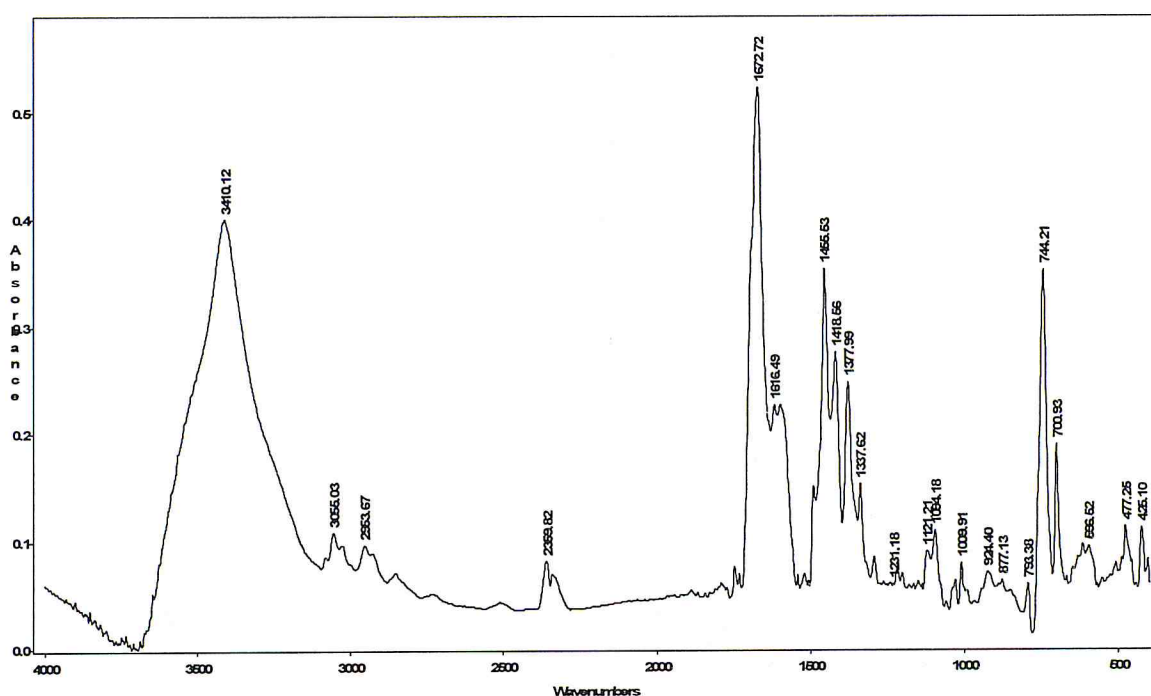


Figure22 : Spectre IR du composé 7 avec AlCl_3 .

Produit 9

Aspect = cristaux blanc

Rf (CH_2Cl_2)=0,40

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3436(NH); 3069; 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{H}$); 1642($\text{C}=\text{O}$); 1450, 740($\text{C}=\text{C}$)
aromatique

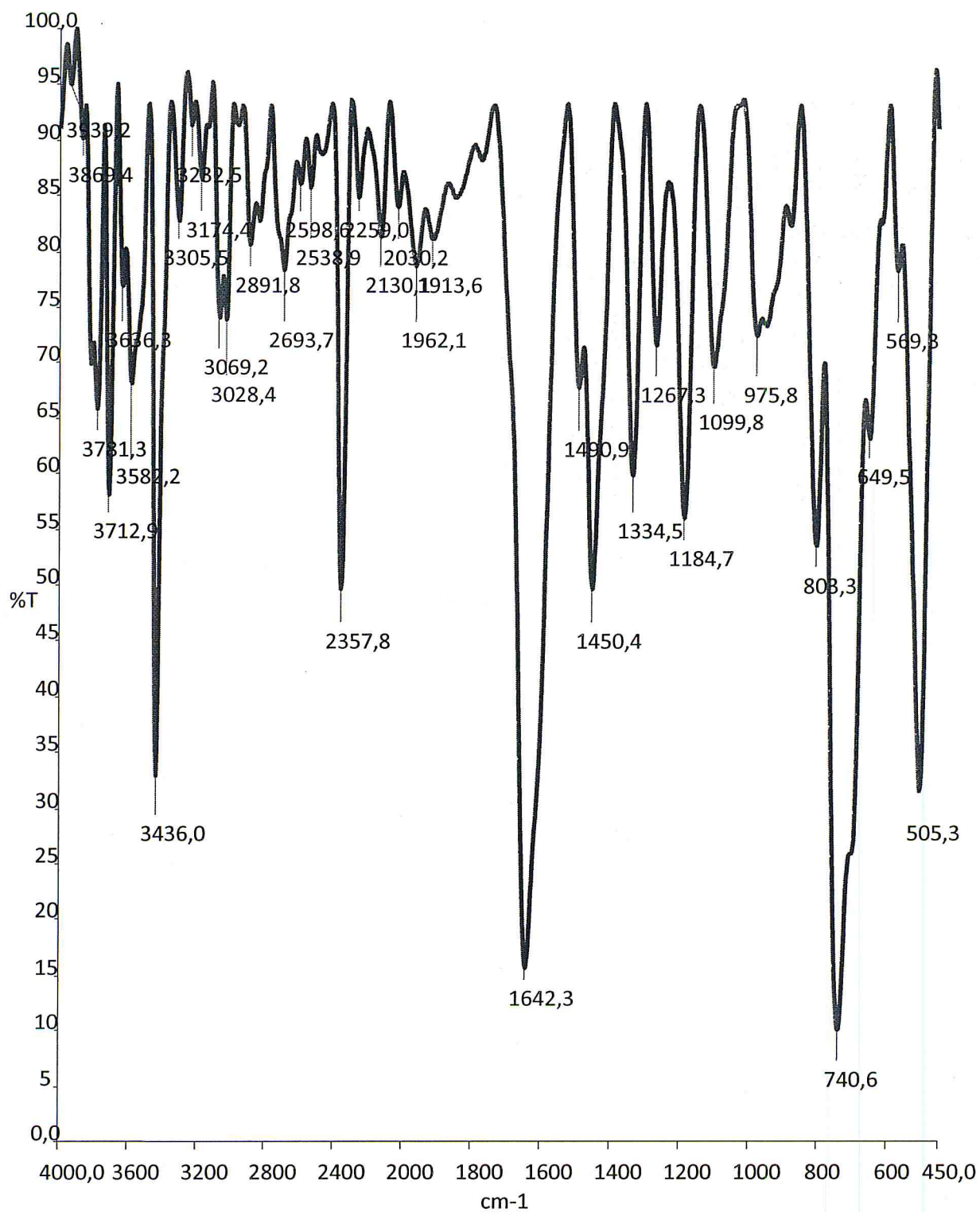


Figure23 : Spectre IR du composé 9 avec AlCl₃.

Produit 10

Aspect = solide marron claire

Rf (CH₂Cl₂)=0,40

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3419 (NH); 3057; (C_{sp}²H); 2955 (C_{sp}³H); 1647(C=O); 1618, 1458, 741(C=C) aromatique

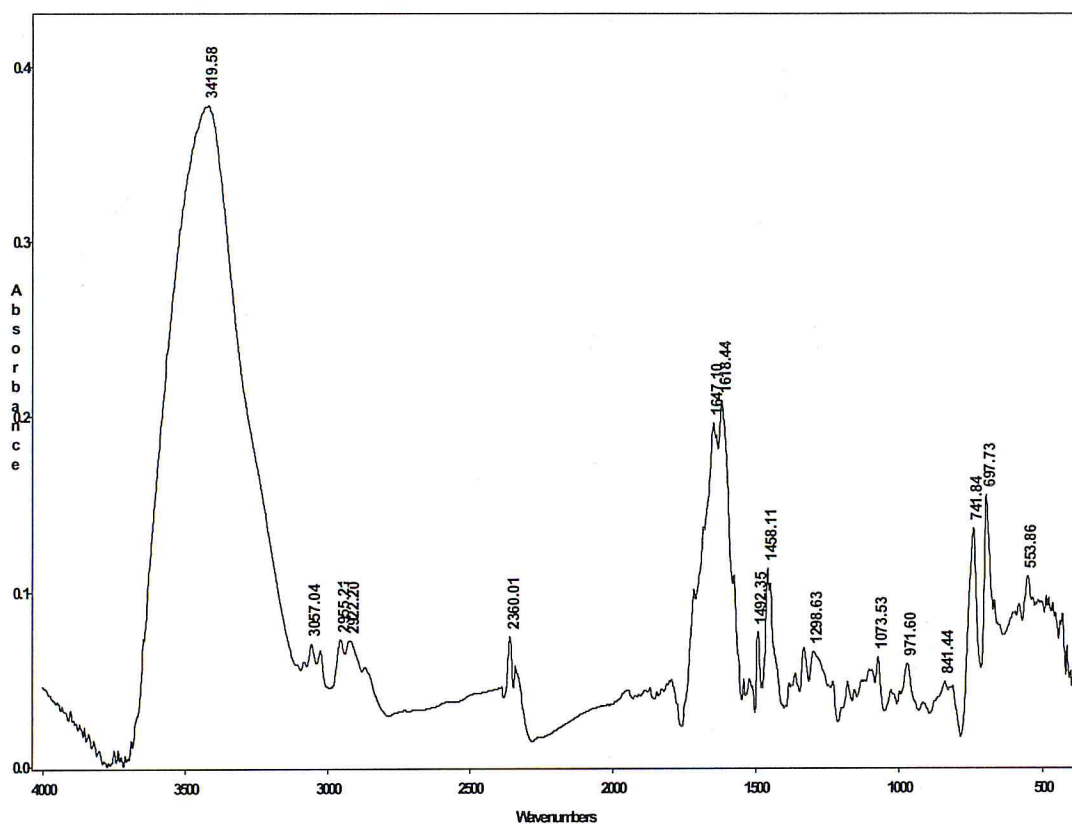


Figure24 : Spectre IR du composé 10 avec AlCl₃.

Produit 11

Aspect = solide marron claire

Rf (CH₂Cl₂)=0,62

IR (KBr, ν cm⁻¹):3407(NH); 3115 (C_{sp}²H); 2955(C_{sp}³H); 1649(C=O); 1618, 1458,700 (C=C) aromatique

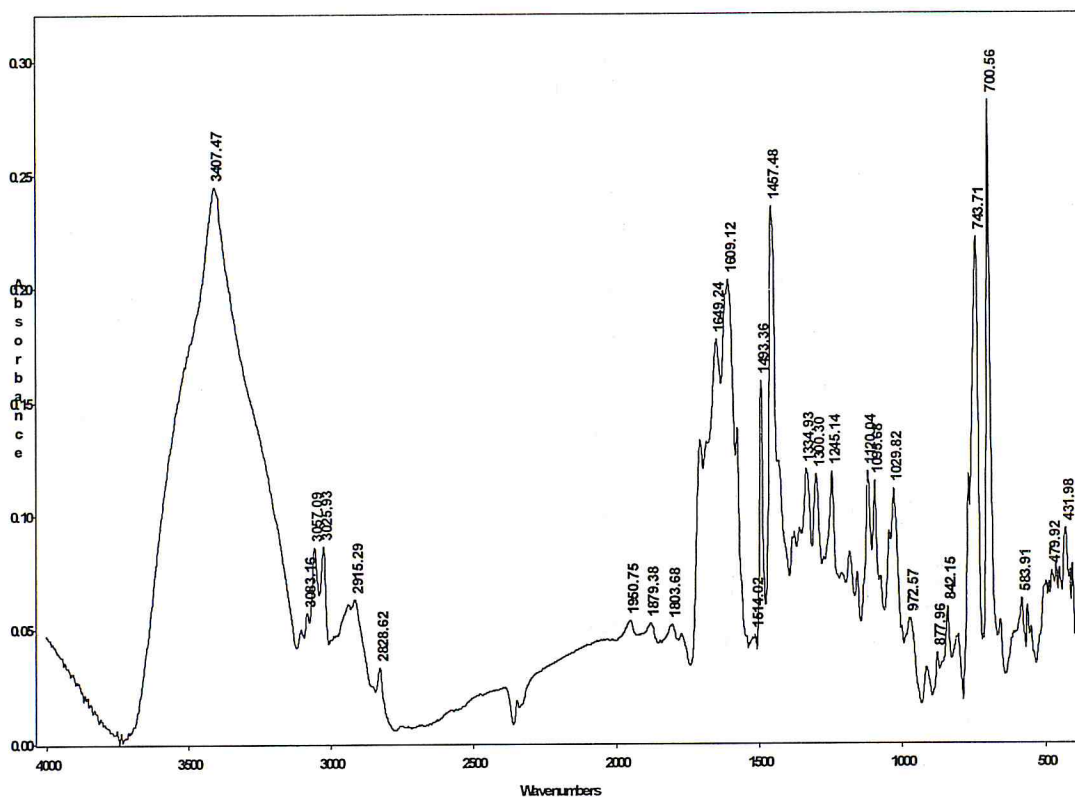


Figure25 : Spectre IR du composé 11 avec AlCl₃.

II.5 Les antioxydants

Les antioxydants sont définis comme « toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat » [60].

II.5.1 L'acide ascorbique : La vitamine C ou acide ascorbique (figure26) est le plus important antioxydant hydrosoluble, son rôle est essentiel dans les compartiments intra- et extra-cellulaires.

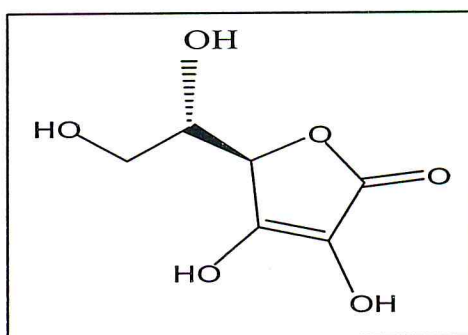


Figure 26: Structure de la vitamine C (Asc).

Son mécanisme d'action est mal connu. Il fait intervenir des réactions d'oxydoréduction entre la forme réduite de la vitamine C (l'acide ascorbique) et sa forme oxydée (dehydroascorbate) (Figure 27).

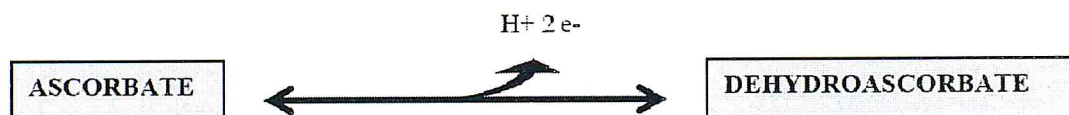


Figure 27: Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C.

L'ascorbate capte les anions superoxydes, hypochlorite, hydroxyl et l'oxygène Singulet [61].

II.5.2 L'évaluation de l'activité antioxydant

II.5.2.1. Réduction du fer : FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

La méthode est basée sur la réaction de réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe ferrocyanure de potassium en Fe^{2+} , la réaction est révélée par le virement de couleur jaune du fer ferrique (Fe^{3+}) en couleur bleu vert du fer ferreux (Fe^{2+}), l'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie à 700 nm .

Mode opératoire

25g de produit **10,11** ont été pesés exactement et déposés dans deux fioles jaugées de 25 ml. L'éthanol a été ajouté jusqu'au trait de jauge pour produire deux solutions mères de concentration 5 mg/ml. On a préparé 3 dilutions pour chaque produit.

0.5 ml de l'échantillon **10,11** à différentes concentrations, est mélangé avec 1.25 ml d'une solution tampon phosphate à 0.2 M (pH= 6.6) et 1.25 ml d'une solution de ferrocyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. Le tout est incubé à 50°C pendant 20 min, puis refroidi à la température ambiante. 2.5 ml d'acide trichloracétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction, puis les tubes sont centrifugés à 3000g pendant 10 min. 1.25 ml du surnageant sont ajoutés à 1.25 ml d'eau distillée et 250 µl d'une

solution de chlorure de fer ($\text{FeCl}_3, 6\text{H}_2\text{O}$) à 0.1%. La lecture des absorbances se fait contre un blanc à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

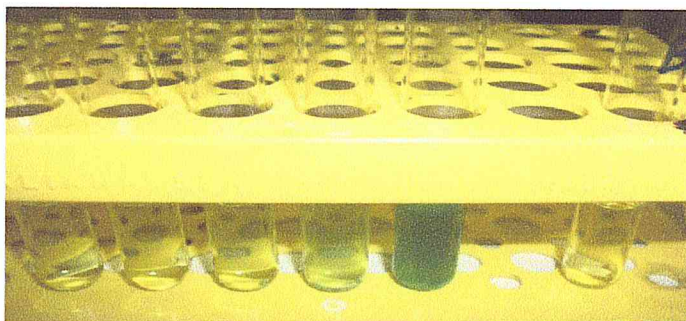


Figure 28 : Réduction du fer ferrique en fer ferreux.

Dans ce travail l'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif de l'évaluation de l'activité antioxydants. Le tableau 3 regroupe les résultats obtenus :

Tableau 3 : Résultats expérimentaux des produits 10,11 par rapport à l'acide ascorbique

Les produits	dilution	Concentration mg/ml	absorbance	λ (nm)
Acide ascorbique	1	10	1,2775	718
	2	5	1,1797	
	3	2,5	1,0536	
10	1	5	0,521	718
	2	2,5	0,256	
	3	1,25	0,203	
11	1	5	0,404	718
	2	2,5	0,200	
	3	1,25	0,145	

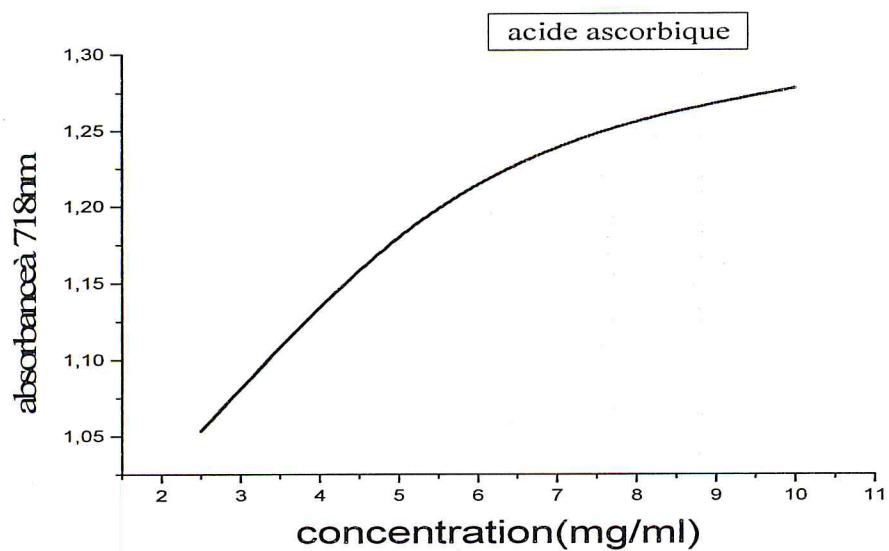


Figure 29 : Activité antioxydante de l'acide ascorbique

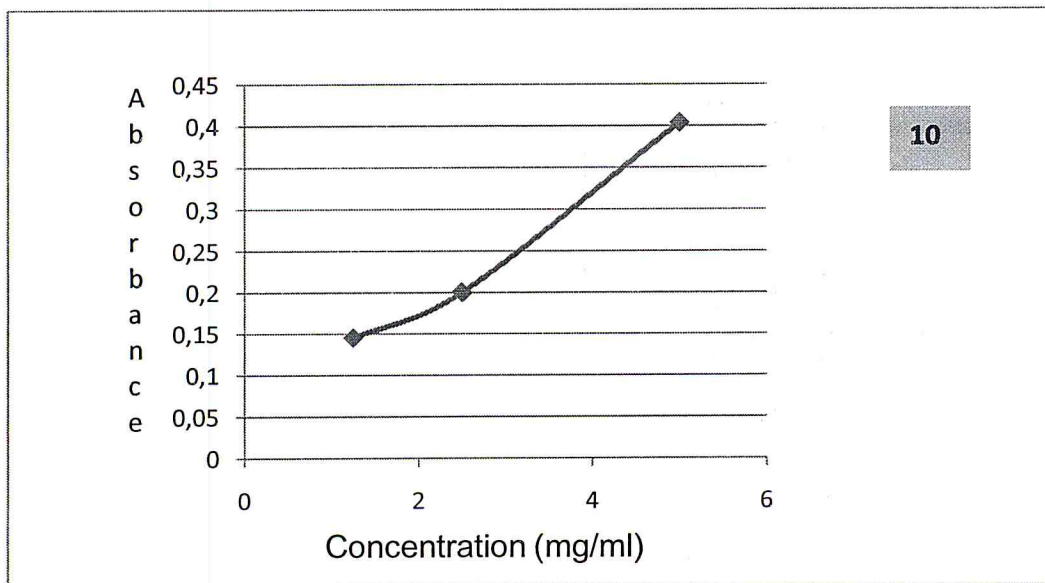


Figure 30 : Activité antioxydante de composé 10

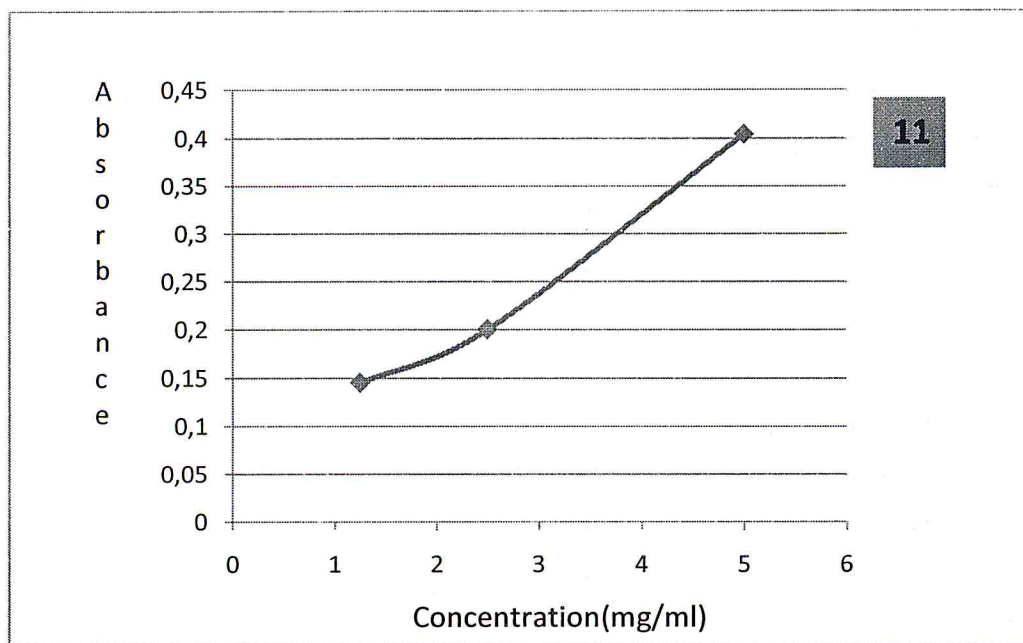
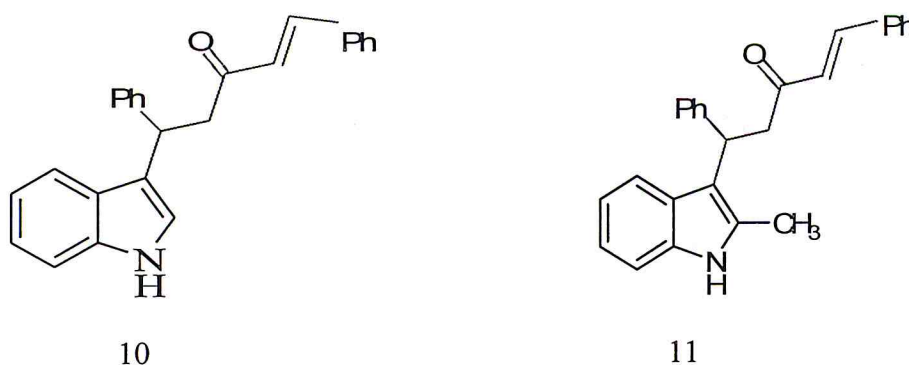


Figure31: Activité antioxydante de composé 11

II.5.3 Résultats et discussions



La capacité antioxydante des produits **10** et **11** est largement dépendante de structure de ces molécules. L'oxydation se fait au niveau de la double liaison de la chaîne latérale. L'indole est plus réactif que le 2-méthylindole donc le pouvoir antioxydant de l'indole sera meilleur.

D'après nos résultats, les composés **10**, **11** ont leur absorbance qui augmente en fonction de la concentration, cela se traduit par une augmentation de la réduction du fer qui est proportionnelle aux concentrations utilisées.

Les produits **10** et **11** présentent des activités antioxydant inférieures par rapport à celle de l'acide ascorbique pris comme référence.

Conclusion générale

L'indole et ses dérivés sont devenus un domaine de recherche très attractif pour le développement de nouveaux composés à l'échelle synthétique et pharmacologique. Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressées à la synthèse des dérivés de l'indole substitué en position 3, obtenu grâce à la réaction de substitution électrophile de Friedel et Crafts, en présence d'acides de Lewis (AlCl_3 et FeCl_3). L'alkylation selon l'addition de Michael a été également abordé et a permis l'obtention d'une panoplie de produits.

Les produits obtenus ont été analysés par infrarouge. Les analyses de ces produits par RMN qui permet la détermination structurale, est en cours de réalisation.

Il ressort de cette étude, que FeCl_3 est meilleur catalyseur qu' AlCl_3 .

Compte tenu de l'importance pharmacologique de ces composés, deux essais de tests anti-oxydants par la méthode FRAP ont été réalisés. Les deux composés ont un pouvoir anti-oxydant inférieur à l'acide ascorbique, néanmoins le composé **10** présente un meilleur pouvoir anti-oxydant par rapport au composé **11**.

Perspectives

Il serait intéressant dans l'avenir de tester toutes ces molécules pour évaluer leurs activités anti-oxydantes avec précisions par d'autres méthodes comme le test au DPPH et pourquoi pas réaliser des tests antimicrobiens.

Cependant, la connaissance de la structure par les méthodes spectroscopiques telles que la RMN¹H, ¹³C, la spectrométrie de masse, l'analyse élémentaire (ou HPLC) pour la pureté du produit est indispensable.

Références bibliographiques

- [1] (a) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761-793. (b) M. Somei, F. Yamada. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278-311.
- [2] M. T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.
- [3] M. C. Wani, H. L Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- [4] D. Strumberg, J. L. Nitiss, J. Dong, K. W. Kohn, Y. Pommier, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28246-28255.
- [5] T.R.A. Thomas, D.P. Kavlekar, P.A. Loka Bharathi, *Mar. Drugs.* **2010**, *8*, 1417.
- [6] J.W. Blunt, B.R. Copp, M.H.G. Munro, P.T. Northcote, M.R. Prinsep, *Nat. prod. Rep.* **2010**, *27*, 165.
- [7] (a) Y. Nishizuka, *Nature.* **1984**, *308*, 693. (b) Y. Nishizuka, *Science.* **1986**, *233*, 305. (c) Y. Nishizuka, *Nature.* **1988**, *334*, 661. (d) A. F. Stewart, G. Schultz, *Cell.* **1987**, *50*, 1109. (e) H. Y. Wu, S. H. Shyy, J. C. Wang, L.F. Liu, *Cell.* **1988**, *53*, 433. (f) A. Merino, K. R. Madden, W. S. Lane, J. J. Champoux, D. Deinberg, *Nature.* **1993**, *365*, 227. (g) B. Jiang, W.N. Xiong, C.G. Yang, H.L. Jiang, F. Cheng, K.X. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2275. (h) A. Aygün, U. Pindur, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113.
- [8] (a) A. Baeyer, *Ann.*, **1866**, *140*, 295 (b) A. Baeyer et A. Emmerling, *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 679.
- [9] R. V. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69-96.
- [10] R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, 354-374.
- [11] A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
- [12] S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.
- [13] (a) W. E. Noland, L. R. Smith, D. C. Johnson, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2262. (b) W. E. Noland, L. R. Smith, K. R. Rush, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3457.

- [14] K. Piers, C. Meimaraglou, R. V. Jardine, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2399.
- [15] M. Bandini, M. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- [16] J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2581.
- [17] (a) E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6023. (b) E. Leete, L. Marion, *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 775.
- [18] H. G. Shertzer, A. P. Senft, *Drug metabolism and Drug Interactions.* **2000**, *17*, 159.
- [19] E. Fischer, F. Jourdan, *Chemische Berichte* .**1883**, *16*, 2241-2245.
- [20] [30] Pour une page web sur la classification des animaux, voir:
http://annual.sp2000.org/2005/0,1241647,1246181,1246188,1246198,1246201,2400821-2400821-browse_taxa.html.
- [21] J. Cohen, G. K. Paul, S. P. Gunasekera, R. E. Longley, S. A. Pomponi, *Pharm. Biol.* **2004**, *42*, 59.
- [22] S. Sakemi, H. H. Sun, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304.
- [23] B. Bao, Q. Sun, X. Yao, J. Hong, C. O. Lee, C. Ya Sim, K. Sik Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- [24] S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. J. Kelly-Borges, *Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1437.
- [25] A. Casapullo, G. Bifulco, I. Bruno, R. Riccio, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447.
- [26] C. G. Huang, H. B. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1691.
- [27] (a) G. J. Aguilar-Santos, *Chem. Soc.* **1970**, 842-843. (b) J. G. Schwede, J. H. Cardellina, S. H. Grode, T. R. James, A. Blackman, *J. Phytochemistry.* **1986**, *26*, 155-158.
- [28] (a) G. H. Posner, D. Z. Rogers, C. M. Kinzing, *al. Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3597. (b) G. H. Posner, A. W. Runquist, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3601. (c)

- G.H.Posner, R.B. Perfetti, A.W. Runquist, *Tetrahedron Lett*, **1976**, *17*, 3499. (d)
G.H.Posner, M.J. Chapdelaine, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3227.
- [29] K. Bartik, J.C.Braekman, D. Daloz, C.Stoller, J.Huysecom, G. Vandevyver, R. Ottinger, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118.
- [30] B. Bao, Q. Sun, X.Yao, J. Hong, C.O. Lee, C.Ya Sim, K. Sik Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- [31] J. Shin, Y. Seo, K.W. Cho, J.R.Rho, C. J. Sim, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 647.
- [32] A. Casapullo, G. Bifulco, I.Bruno, R. Riccio, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447.
- [33] The Alkaloids. specialisit Periodical Reports, the Chemical Society London, (1971).
- [34] (a) M.Amat, S.Hadida, G.Pshenichnyi, J.Bosch, *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 3158.
(b) R.J. Sundberg, In the Chemistry of Indoles. Blomquist, A.T. Ed. Academic: New York, NY. **1970**.
- [35] (a) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550–556 (b) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173 . (c) K. B.Jensen, J.Thorhange, R. G. Hazel, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160– 163.
- [36] (a) N. Srivastava, B. K. Banik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109–2114, (b) G. Bartoli, M. Bartolacci, M. Bosco, G. Foglia, A. Giuliani, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594–4597.
- [37] (a) N. Yoshiaki, Y. Masato, I. Youichi, H. Masnobu, U. Sakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11846–11847.(b) E. Wenkert, E. C. Angell, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J. H. Sheu, C. S. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343–2351.
- [38] (a) K. R. Campos, J. C. S. Woo, S. Lee, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 79–82.
(b) K. B. Hong, C. W. Lee, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 693–697. (c) P. Kohling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213–3216. (d) J. Yadav, S. Abraham, B. V. S. Reddy, G. Sabitha, *Synthesis* **2001**, 2165–2169. (e) A. Arcadi, G. Bianchi, M. Chiarini, G. Anniballe, F. Marinelli, *Synlett* **2004**, 944–950.
- [39] R. J. Sundberg, *the Chemistry of Indoles*. Academic Press: New York. **1996**. p. 113.

- [40] (a) R. E. Moore, C. Cheuk, X. Q. Yang, G. M. L. Patterson, R. Bonjouklian, T. A. Smita, J. Mynderse, R. S. Foster, N. D. Jones, J. K. Skiartzendruber, J. B. Deeter, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1036. (b) R. L. Garnick, S. B. Levery, U. P. LeQuesne, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1226. (c) R. E. Moore, C. Cheuk, G. M. L. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6456.
- [41] (a) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic Press: New York, **1970**. (b) B. Jiang, C. G. Yang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4865. (c) H. C. Zhang, L. V. R. Bonaga, H. Ye, C. K. Derian, B. P. Damiano, B. E. Maryanoff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863. (d) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. (e) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.
- [42] (a) R. E. Moore, C. Cheuk, C. G. M. L. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6456. (b) G. Fridkin, N. Boutard, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5603. (c) R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, M. Gohain, P. Garcia-Garcia, M. A. Fernandez-Rodriguez, E. Alvarez, F. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027. (d) S. Das, M. Rahman, D. Kundu, A. Majee, A. Hajra, *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 150.
- [43] (a) A. Arcadi, M. Alfonsi, G. Bianchi, G. D'Anniballe, F. Marinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 331. (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Praneet, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 199. (c) K. Rad-Moghadam, M. Sharifi-Kiasaraie, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8816.
- [44] G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1045-1075.
- [45] (a) E. Fischer, O. Hess, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559. (b) E. Fisher, H. Kuzel, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2239-2241.
- [46] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.
- [47] F. M. Miller, Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384-3388.
- [48] (a) A. B. Smith, L. Kürti, A. H. Davulcu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167-2170. (b) A. B. Smith, L. Krti, A. H. Davulcu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665-1668. (c) C. Y. Chen, C. H. Senanayake, T. J. Bill, R. D. Larsen, R. T. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.
- [49] (a) G. Bartholi, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129-2132. (b) G. Bartholi, M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Palmieri, E. Marcantoni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, *1*, 2757-2761. (c) A. P. Dobbs, M. Voyle, N.

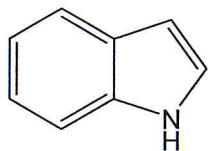
- Whitall, *Synlett* **1999**, 1594–1596. (d) R. Dalpozzo, G. Bartholi, *Curr. Org. Chem* **2005**, *9*, 163–178.
- [50] W. J. Houlihan, V. A. Parrino, Y. Uike, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515.
- [51] H. Ed. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto. **1999**.
- [52] J.M. Robbitt J, A. Schwarting, R.j. Gritter, « Introduction à la chromatographie », édition gauthier-villars, Paris. **1972**.
- [53] G. Burgot, J.L. Burgot, « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications: Méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales », édition Tec & Doc, Paris, France. **2002**.
- [54] C.J. Creswel, O.A. Runquist, M.M., Campbell, « Spectral analysis of organic compounds », Burgess Publishing Company, 2^{ème} edition. **1972**.
- [55] M. J. D. Low, Infrared Fourier transforms Spectroscopy, *Anal. Chem.* **1969**, *41*, 97-108
- [56] Y. Daghbouche, S.Garrigues, Flow injection FTIR determination of caffeine in soft drinks, *Anal .chem* .**19971**, *69*, 1086-1091.
- [57] F. Rouessac, A. Rouessac, « Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes », Masson 3^{ème} édition, Paris, Milan, Barcelone. **1997**.
- [58] (a) R. J. Sundberg, In *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1970**, 78–83. (b) L. Marion, In *The Alkaloids. Chemistry and Physiology*. Academic Press: New York, **1952**, *2*, 371–481.
- [59] B.Das, N.Chowdhury, K.Damodar, K.Ravinder, *Chimica, Acta.* **2007**, *90*, 340.
- [60] B. Halliwell, How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun*, **1999**, *9*, 1-32.
- [61] S. Vertuani, A. Angusti, S.Manfredini, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 1677- 1694.



ANNEXES

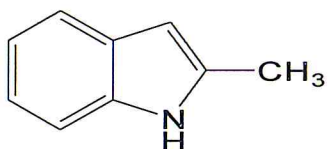
Formulaire des produits synthétisés

1. L'indole



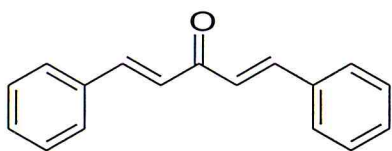
1a

2. 2-Méthylindole

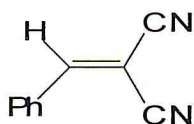


1b

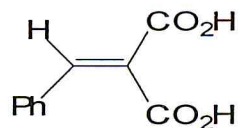
3. Les électrophiles



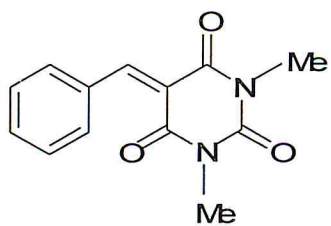
2



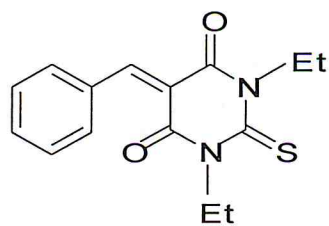
3



4

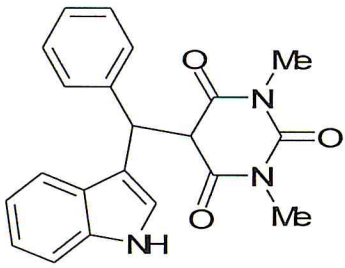


5

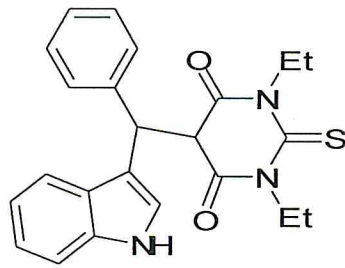


6

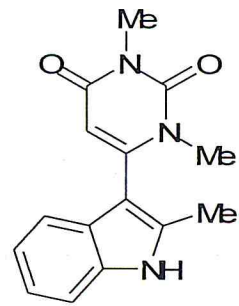
4. Les Dérivés de L'indole



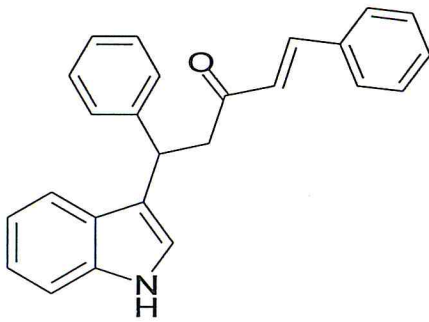
7



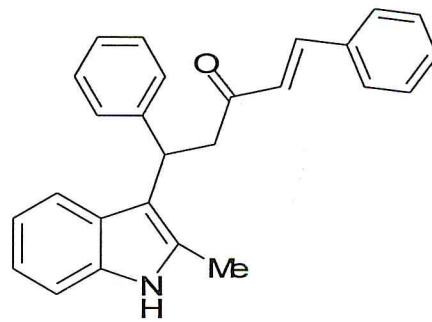
8



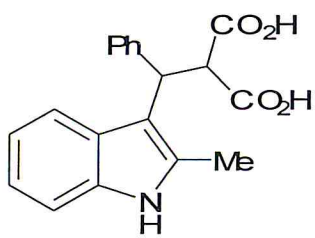
9



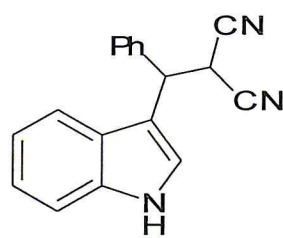
10



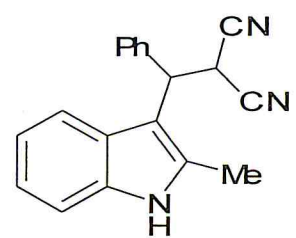
11



12



13a



13b