

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB DE BLIDA



Faculté des Sciences

Département de Chimie

Mémoire Présenté par

ZAIRI Hanane

En vue d'obtenir le diplôme de Master

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

Titre

**Synthèse des Bis(Indolyl)méthanes catalysées par la bentonite de
Maghnia et activées par les Ultrasons**

Soutenue le 28 septembre 2011, devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------|-----|------------|---------------------|
| M. EL HATTAB | MCA | Président | Université de Blida |
| M.KHODJA | MCA | Examineur | Université de Blida |
| H.BOUTOUMI | MCA | Examineur | Université de Blida |
| S.KASMI | MCA | Rapporteur | Université de Blida |

Résumé

Une grande tendance vers la synthèse de bis (indolyl)méthanes et leurs dérivées a attiré beaucoup d'attention en raison de leurs applications synthétiques aussi bien que biologiques. Les méthodes simples et directes utilisées pour la préparation de cette classe de composés sont via la condensation de deux molécules d'indoles avec une molécule d'aldéhyde en présence de l'acide de Lewis , l'acide portique ou l'acide solide.

Cependant, beaucoup de ces méthodes subissent de l'inconvénient comme l'utilisation de réactifs chers, l'excès de catalyseur, le long temps de réaction et le bas rendement de produits. Pour développer une nouvelle méthode pour la synthèse de bis (indolyl) méthanes .

Nous présentons Bentonite / Méthanol comme un nouveau système catalytique efficace dans des conditions douces, écologiquement bénins, sous l'irradiation à ultrasons dans un temps de réaction très court et des rendements plus hauts.

Les nouveaux composés synthétisés sont caractérisés par les méthodes d'analyses disponibles comme IR et NMR.

Mots clefs : Bisindolylalcane, indole, ultrasons, bintonite

Abstract :

A large trend towards synthesis of bis(indolyl)methanes and their derivatives has attracted much attention due to their synthetic as well as biological applications . The simple and direct methods used for the preparation of this class of compounds is via condensation of two molecules of indoles with one molecule of aldehyde in the presence of Lewis protic acids or solid acid.

However, many of these methods suffer from the drawback like use of expensive reagents , excess of catalyst , long reaction time and low yield of products . In order to develop a new method for the synthesis of bis(indolyl) methanes . We introduce Bentonite / Methanol as a new efficient catalytic system under ultrasound irradiation in shorter reaction time and higher yields.

The new synthesized compounds are characterized by the methods of analyses available such as IR and NMR.

Keywords: *Bentonite of Maghnia, Bis (indolyl) methanes, Indoles, Ultrasound*

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction générale | 1 |
| Chapitre I :Rappels bibliographique sur les bis(indolyl)methanes et les ultrasons en synthèse organique | 4 |
| I-A-Rappels sur la famille des bisindoles | 5 |
| I-A-1-Bisindoles naturelles | 5 |
| I-A-2-Méthodes d'obtention des bisindoles..... | 9 |
| I-A-2-a-Extraction <i>des bis indoles</i> | 9 |
| IA-2-b-Differentes voies de synthèse des bisindoles..... | 10 |
| I-B-Rappels sur les ultrasons en synthèse organique | 14 |
| Conclusion | 17 |
| Chapitre II: Synthèse des bis(indolyl)methanes catalysés par la bentonite de Maghnia et activé par les US | 18 |
| II-1-Introduction..... | 19 |
| II-2-La Bentonite de Meghnia..... | 19 |
| II-3-Stratégie de synthèse..... | 21 |
| II-3-2-1-Rappels sur les précurseurs de Bis(indolyl)méthanés..... | 21 |
| II-3-2-2- Synthèse des Bis(indolyl)méthanés | 23 |
| II-4-Etude comparative :Propriétés de la bentonite | 39 |
| II-5-Résultats et discution | 40 |
| II-6- Détermination structurale | 41 |
| II-7-Etude comparatives des caractères spectroscopiques des Bis(indolyl)méthane | 43 |
| Conclusion | 43 |
| Conclusion générale et perspectives | 45 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Pénicilline G et Paclitaxel (Taxol)®..... | 1 |
| Figure 2 : Indole..... | 2 |
| Figure 3 : Bis(indolyl)méthanes..... | 2 |
| Figure 4 : Topsentin..... | 5 |
| Figure 5 : Topsentin C | 5 |
| Figure 6 : Nortopsentin..... | 6 |
| Figure 7 : Deoxytopsentin..... | 6 |
| Figure 8 : Rhopaladin | 6 |
| Figure 9 : Dragmacidin..... | 7 |
| Figure 10 : Dragmacidon A et Dragmacidon B | 7 |
| Figure 11 : Dragmacidin D..... | 8 |
| Figure 12 : L'Hamacanthin B..... | 8 |
| Figure 13 : Caulerpin..... | 8 |
| Figure 14 : Bain à ultrasons..... | 14 |
| Figure 15 : Spectre RMN ¹ H du composé 3b..... | 29 |
| Figure 16 : Spectre RMN ¹ H du composé 3c..... | 30 |
| Figure 17 : Spectre RMN ¹³ C du composé 3c..... | 31 |
| Figure 18 : Spectre RMN ¹ H du composé 3d..... | 32 |
| Figure 19 : Spectre RMN ¹³ C du composé 3d..... | 33 |
| Figure 20 : Spectre RMN ¹ H du composé 3e..... | 34 |
| Figure 21 : Spectre RMN ¹³ C du composé 3e..... | 34 |
| Figure 22 : Spectre RMN ¹ H du composé 3f..... | 34 |
| Figure 23 : Spectre RMN ¹ H du composé 3g..... | 37 |
| Figure 24 : Spectre RMN ¹³ C du composé 3g..... | 38 |
| Figure 25 : Bisindolylméthanes | 39 |

Liste des Schémas

| | |
|--|----|
| Schéma 1 : Méthode d'extraction et isolement des bis indoles de l'éponge marine Discodermia | 9 |
| Schéma 2 : Réaction générale de la formation des bisindoles | 10 |
| Schéma 3 : Réaction des bisindoles catalysé par $\text{In}(\text{OTf})_3$ | 11 |
| Schéma 4 : Réaction des bisindoles catalysé par I_2 | 11 |
| Schéma 5 : Réaction des bisindoles catalysé par DCM | 12 |
| Schéma 6 : Réaction des bisindoles avec Al_2O_3 | 12 |
| Schéma 7 : Formation des bisindoels par $\text{SiO}_2 / \text{BF}_4$ | 12 |
| Schéma 8: Réaction des bisindoles activés par le US..... | 13 |
| Schéma 9 : Réaction des bisindoles activé aux microondes | 13 |
| Schéma 10 : Réaction de Michael par US..... | 15 |
| Schéma 11 : Réaction de Michael par chauffage classique | 16 |
| Schéma 12 : Préparation des organomagnésiens | 16 |
| Schéma 13 : Préparation de β - indolylcétones avec le sel CAN..... | 16 |
| Schéma 14 : Formation des époxydes avec $\text{Mn}(\text{TPyP})\text{-CMP}$ | 17 |
| Schéma 15 : Réaction de condensation de la bentonite | 19 |
| Schéma 16 : Mécanisme de rétrosynthèse des Bis(indolul)methanes 3..... | 21 |
| Schéma 17 : Réaction de Fischer..... | 21 |
| Schéma 18 : Mécanisme de la synthèse de Fischer..... | 22 |
| Schéma 19 : Réaction générale de la réparation des Bis(indolyl)méthanes..... | 24 |
| Schéma 20 : Mécanisme réactionnel de la préparation des Bis(indolyl)méthane avec la bentonite..... | 25 |
| Schéma 21 : Réaction de Bis(indolyl)méthane catalysé par la Bentonite..... | 26 |
| Schéma 22 : Préparation des Bis(indolyl)méthanes avec la bentonite méthode C | 39 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Composition chimique de la montmorillonite de la bentonite de Maghnia | 20 |
| Tableau 2 : Résultats expérimentaux des Bis(indolul)méthanes 3(a-g)(méthode A) | 27 |
| Tableau 3 : Résultats expérimentaux des Bis(indolyl)méthanes 3(a-g)(méthode B)..... | 27 |
| Tableau 4 : Résultats expérimentaux de Bis(indolyl)méthanes 3(a,c,f,g)(méthode C) | 39 |
| Tableau 5 : Caractérisation spectroscopiques RMN ¹ H des Bis(indolyl)3..... | 41 |
| Tableau 6 : Caractérisation spectroscopiques RMN ¹³ C des Bis(indolyl)3 | 42 |
| Tableau 7 : Comparaison des résultats expérimentaux en RMN ¹ H avec ceux de la littérature | 44 |
| Tableau 8 : Compraison des résultats expérimentaux en RMN ¹³ C avec ceux de littérature | 44 |

Abréviation :

| | |
|-------------|--|
| CAN | Nitrate de cérium ammoniacal |
| Cat | Catalyseur |
| CCM | Chromatographie couche mince |
| EtOH | Ethanol |
| EP | Ether de pétrole |
| F | Point de fusion |
| HPLC | Chromatographie en phase liquide a haute performance |
| IR | Infra rouge |
| m | multiplet |
| Me | Méthyle |
| MeOH | Méthanol |
| min | Minute |
| MO | Microondes |
| Ppm | Partie par million |
| Rdt | Rendement |
| Rf | Rapport frontal |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| t.a | température ambiante |
| s | singulet |
| sl | singulet élargi |
| T | Température |
| t | Temps |
| US | Ultrasons |

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire « Chimie des substances naturelles », université Saad Dahlab de Blida. J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur M. El Hattab, responsable du laboratoire pour m'avoir accordée toutes les facilités pour réaliser ce travail.

Je le remercie également pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury et pour le regard qu'il portera à ce manuscrit.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à ma directrice du mémoire Docteur S.KASMI pour son implication majeure dans ce travail, tel qu'elle c'est chargée de ramener la plupart des réactifs et aussi de faire toutes les analyses nécessaires réalisées à l'université d'Oran ou en France. Je la remercie pour son orientation et ces précieux conseils qui m'ont permis de progresser aussi bien d'un point de vue expérimental que théorique dans le domaine de la synthèse organique.

Je remercie également mes deux examinateurs Monsieur M.KHOJA et Monsieur H.BOUTOUMI pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de juger ce travail.

Un grand merci à mes camarades de labo, avec qui j'ai passé les cinq ans de mon cursus universitaire, je tiens à citer Amira, Zahida, Asma et Djawida. merci pour l'ambiance et tous les beaux moments qu'on a partagés au laboratoire.

Et pour finir je remercie mes parents pour leur amour et pour leur soutien. Merci à mes deux frères Khaled et Salah Dine, ma sœur Meriem, mes grands parents, mes oncles, mes tantes et tout le reste de ma famille.

A mes chers parents ;

A ma soeurs ;

A mes frères ;

A toute ma famille ;

A mes amis ;

A tous ceux qui me sont chers ;

Pour leur présence de tous les instants,

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance

Introduction générale

De nos jours, les molécules biologiquement actives occupent une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique.

A titre d'exemple, la pénicilline est un antibiotique isolé en 1928 d'une moisissure, et dont l'utilisation a permis d'allonger sensiblement l'espérance de vie humaine. Le Taxol®, molécule anticancéreuse isolée d'un if en 1964 a permis une avancée majeure dans la lutte contre le cancer. Ces deux pathologies représentent encore à l'heure actuelle des problèmes de santé publique (figure1).

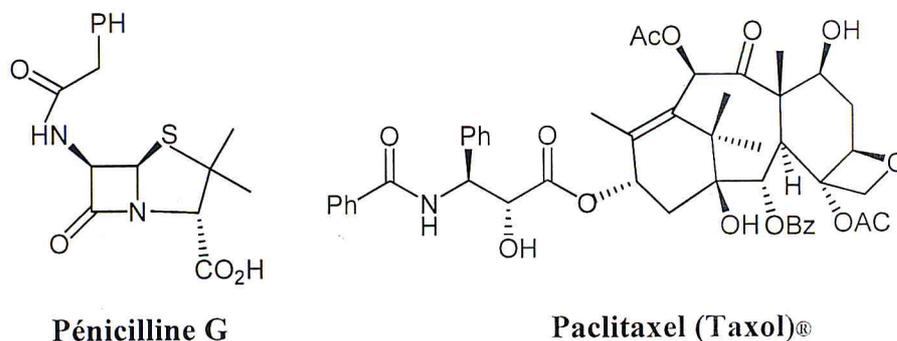
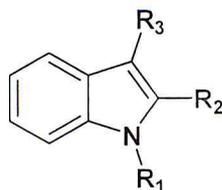


Figure 1 : Pénicilline G et Paclitaxel (Taxol)®

Toutefois l'extraction des molécules de leur milieu naturel est difficile, les rendements sont parfois dérisoires et afin d'éviter un drame écologique, le développement d'une synthèse chimique est souvent nécessaire. La synthèse chimique permet également d'accéder à des analogues dont les propriétés pourront être meilleures que celles de la molécule originale.

L'indole (figure 2) est un composé naturel appartenant à la famille des alcaloïdes. Il a été isolé de divers composés marins, des éponges, des algues, des bactéries symbiotiques et des moisissures [1-2]. Certains des dérivés d'indole sont connus pour leurs potentiels biologiques importants [3-16].

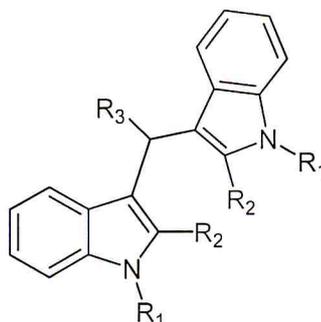


$R_1, R_2, R_3 = H, \text{ alkyl, aryl}$

Figure 2 : Indole

Grâce à son activité biologique intéressante et des caractéristiques structurales uniques, la série indole est devenue un domaine de recherche attractif pour le développement de nouveaux composés à l'échelle pharmacologiques [17,18] et synthétique [19-21].

Parmi les dérivés de l'indole les plus connus et les plus intéressants le Bis (indolyl) alcane (figure 3), constitue une classe ancienne mais importante en métabolites bio active [22,23]. Il est présent dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs et susceptible d'avoir des applications dans des secteurs de recherche tel que le domaine pharmaceutique [24-26].



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

Figure 3 : Bis(indolyl)méthanes

Bien que très ancienne, cette classe de composé a fait l'objet d'études récentes où l'intérêt des conditions opératoires est discuté [27-30].

A l'heure où les problèmes liés à la pollution et à la protection de l'environnement se posent de façon cruciale, l'élaboration de nouvelles méthodes générales en synthèse tels que les supports solides, l'utilisation des liquides ioniques, les techniques non conventionnelles comme les micro-ondes focalisées [31-34], l'activation par les ultrasons [35-37], a permis à la synthèse organique de connaître un progrès important.

Dans ce contexte, nous avons au cours de ce travail axé nos recherches sur la synthèse des Bis(indolyl)méthanes sur support solide, la bentonite de Maghnia en utilisant l'activation par les Ultrasons en plus du chauffage conventionnel au bain d'huile. La comparaison des résultats avec ceux obtenus par les méthodes classiques, met en évidence la rapidité et la facilité de mise en œuvre de la technique.

Le mémoire que nous présentons, comportera deux chapitres essentiels :

- Chapitre I : Rappels bibliographiques sur la famille des Bisindoles ainsi que leurs différentes voies de synthèse suivi d'un bref rappel sur les ultrasons en chimie organique.
- Chapitre II : Synthèse des Bis(Indolyl)méthanes catalysés par la bentonite de Maghnia et activés par les Ultrasons. Présentation des principaux résultats spectroscopiques : IR, RMN¹H et ¹³C.
- Conclusion et Perspectives.

CHAPITRE I

Rappels bibliographiques sur les Bis(indolyl)méthanes et les ultrasons en Synthèse organique (sonochimie)

I-A-Rappels sur la famille des bis indoles :

I-A-1-Bisindoles naturelles :

Les bisindoles sont des alcaloïdes présents dans divers extraits d'organismes marins tels que les éponges, les algues et les moisissures. Ils sont doués d'activités biologiques importantes : antioxydantes, antibactériennes, [38,39] insecticides [40-43]. A titre d'exemple, les Bis(indolyl)méthanés affectent le système nerveux central et sont utilisés comme des tranquillisants [44,45]. Ils sont également impliqués dans le métabolisme de l'hormone, l'oestrogène [46]. Ils sont particulièrement abondants dans les éponges.

Les rappels que nous souhaitons abordés sur les bisindoles sont classés selon qu'ils présentent le même motif central, imidazole, pipérazine...

Parmi les molécules naturelles possédant le motif **imidazole** :

- **La famille du Topsentin**

- a) Le Topsentin (figure 4), un bis(indolyl)imidazole qui a été isolé de l'éponge *Topsentia genitrix* (*Spongosorites genitrix*). L'indole marin Topsentin et ses analogues ont été testés pour leurs activités antitumorales, antivirales et anti-inflammatoires [47].

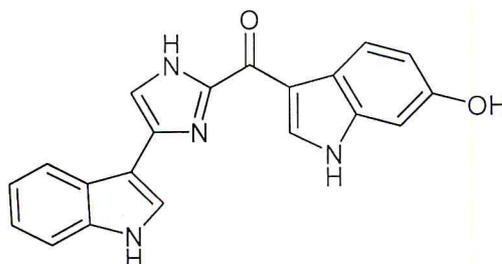


Figure 4 : Topsentin

- b) Le Topsentin C (figure 5): a été isolé de l'éponge du Pacifique *Hexadella sp*

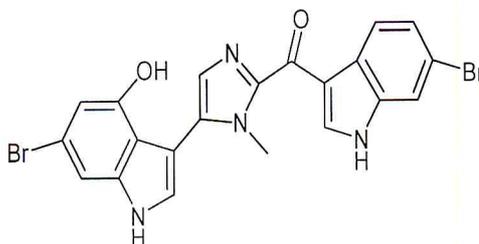


Figure 5 : Topsentin C

c) La Nortopsentin (figure 6)

En 1991, quatre nouveaux alcaloïdes bisindoles, de la famille des Nortopsentins ont été isolés de l'éponge *Spongosorites ruetzleri* des Caraïbes [48]

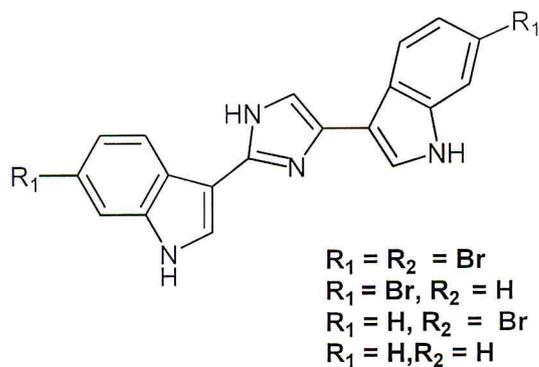


Figure 6 : Nortopsentin

d) La Deoxytopsentin (figure 7), a été isolée de l'éponge *Hexadella sp.* Ce composé a montré une activité anticancéreuse chez l'homme [49].

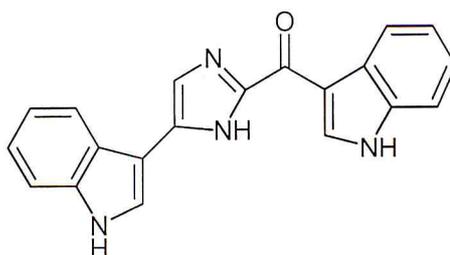


Figure 7 : Deoxytopsentin

e) la Rhopaladin (figure 8), été isolée de la *Rhopalaea sp.*, possède une activité antibactérienne contre le *Corynebacterium scerosis* et le *Sarcina lutea* [50]

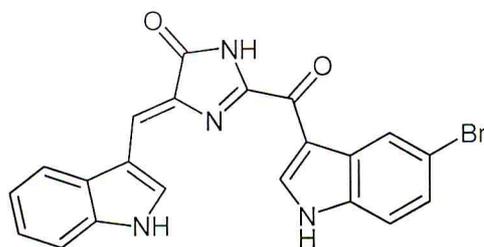


Figure 8 : Rhopaladin

Parmi les molécules naturelles possédant le motif **pipérazine** :

- **La famille du Dragmacidin**

a) Le Dragmacidin (Figure 9):

Il a été isolé pour la première fois en eau profonde en 1988 par Kohmoto d'une éponge marine appelée le *Dragmacidin sp.* Le Dragmacidin contient deux groupes indoles liés par un système d'anneau de pipérazine [51]

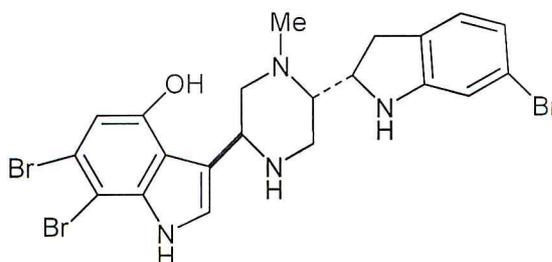
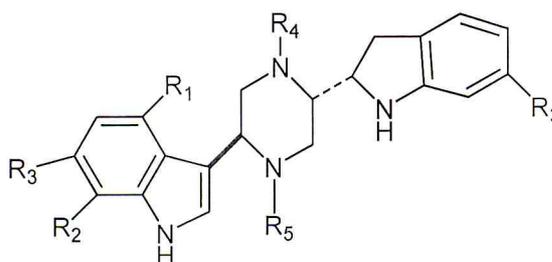


Figure 9 : Dragmacidin

Deux autres membres de la famille Dragmacidin, le Dragmacidon **A** (1) et le Dragmacidon **B** (2) ont été isolés de l'éponge du Pacifique *Hexadella sp.* (figure 10) Le Dragmacidon A a montré une cytotoxicité in vitro, tandis que le Dragmacidon B s'est montré inactif [52].



(1) $R_1=H, R_2=R_3=Br, R_4=Me, R_5=H$

(2) $R_1=H, R_2=R_3=Br, R_4=Me, R_5=Me$

Figure 10 : Dragmacidon A et Dragmacidon B

En 1995, Chapon et ses collaborateurs [53], ont annoncé l'isolement de Dragmacidin D (figure 11) d'une éponge marine en eau profonde nommée *Spongosorites sp.*, située au sud de la côte australienne. Ce composé s'est révélé in vitro un puissant inhibiteur des cellules cancéreuses des poumons humains.

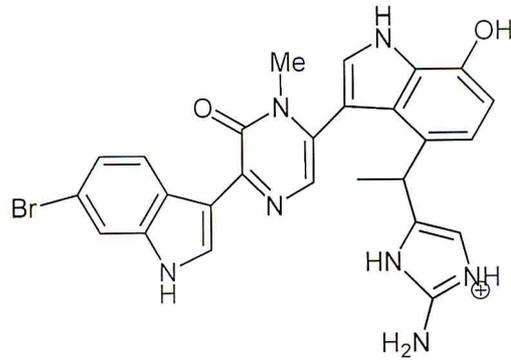


Figure 11 : Dragmacidin D

b) L'Hamacanthin **B** (figure 12) : isolée à partir de l'*Hamcantha sp* , une éponge marine, a montré une activité inhibitrice vis-à-vis de l'*albicans* et du *C néoforman* [54].

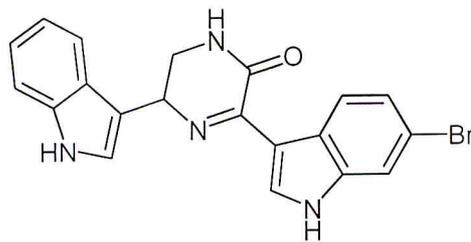


Figure 12 : Hamacanthin B

Parmi les molécules naturelles possédant le motif **cyclo-octadiène**

a) Le Caulerpin (figure 13), isolé de différentes algues vertes et rouges, c'est l'un des plus intéressants des bisindoles. Ce composé a montré une activité antitumorale modérée, il est considéré comme un régulateur de croissance de ces algues [55-57].

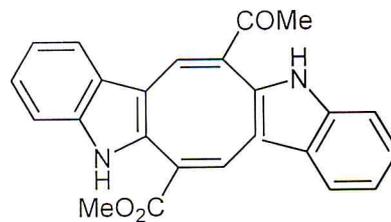


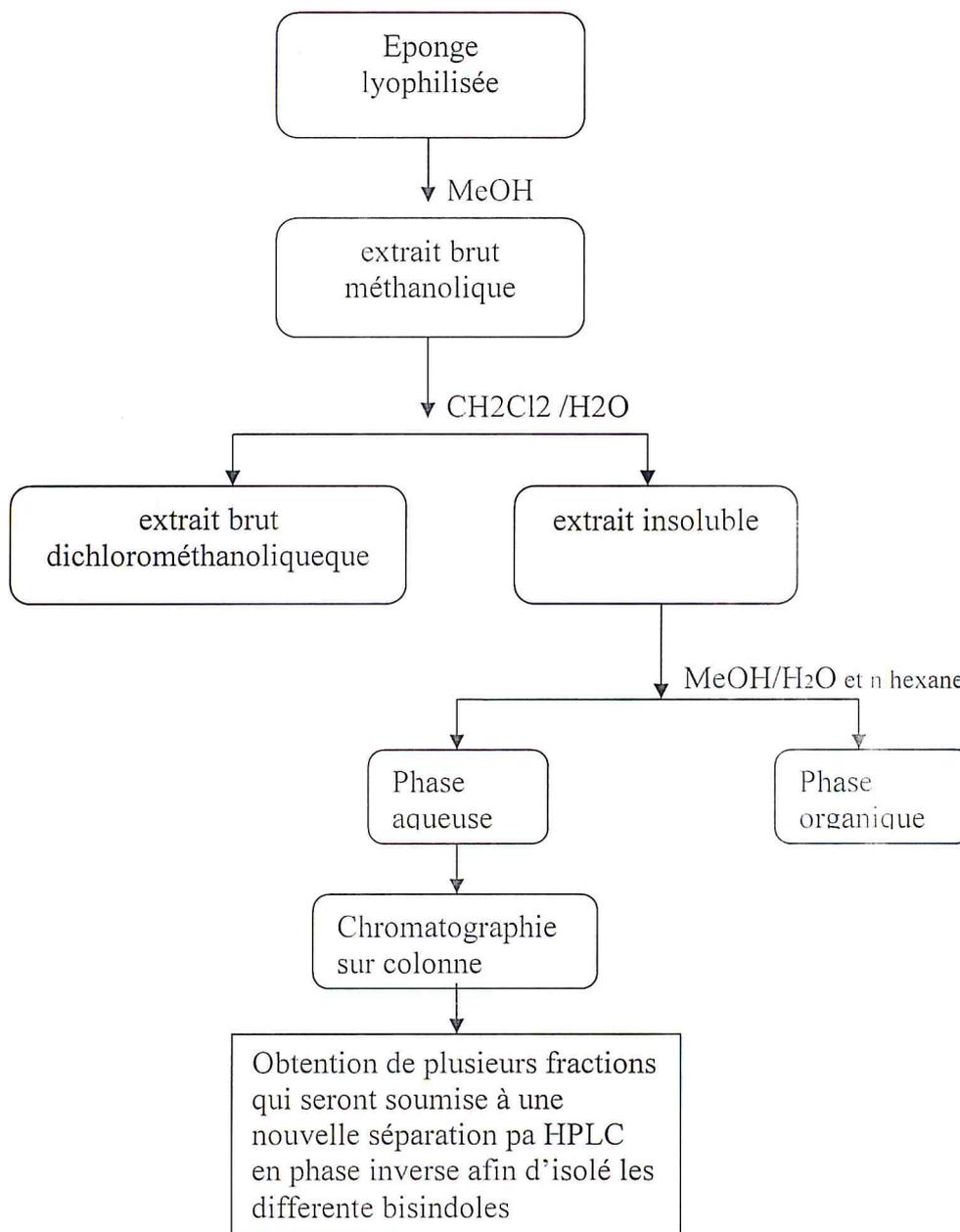
Figure 13 : Caulerpin

I-A-2- Méthode d'obtention des bisindoles :

I-A-2-a-Extraction des bis indoles

Les extractions des bisindoles des organismes marins sont réalisées dans du méthanol ou dans un mélange méthanol\dichlorométhane suivi d'une chromatographie sur colonne en phase inverse qui permet de séparer les différents composés [58]

Exemple : Extraction et isolement des bisindoles de l'éponge marine *Discodermia(calyx)*[59]



Schema 1 : Méthode d'extraction et isolement des bis indoles de l'éponge marine *Discodermia(calyx)*

I-A-2-b -Différentes voies de synthèse des Bisindoles

Introduction :

De nombreuses synthèses sur les Bisindoles ont pu être publiées durant ces dernières années. Il serait alors difficile, vu le nombre de molécules synthétisées, de dresser et de détailler la liste de ces synthèses.

Nous avons convenu de ne décrire que certaines synthèses de Bisindolylméthanés , les plus récentes, utilisant parfois des techniques non conventionnelles comme les micro-ondes et les ultrasons, méthodologies respectueuses de l'environnement.

- **Synthèse des bisindoles :**

De part leurs nombreuses propriétés biologiques, les synthèses des bisindoles substituées ont été beaucoup développées ces dernières années [60] .

L'une des méthodes la plus simple et directe pour la synthèse de cette classe de composés est la condensation de deux molécules d'indoles avec une molécule d'aldéhyde ou cétone en présence d'un catalyseur comme l'acide de Lewis [61-63] tels que BF_3 , le AlCl_3 [64, 65] et InCl_3 [66], ou des acides protiques [67-69] (schéma 2)

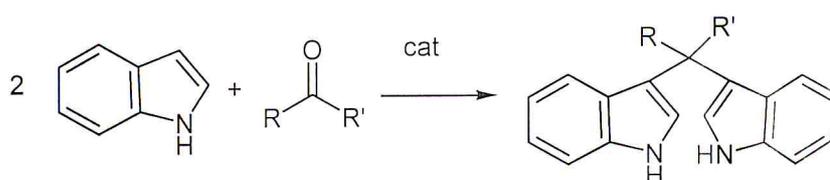


Schéma 2 : Synthèse générale des bisindoles.

Une large gamme de catalyseurs organiques et inorganiques a été rapportée dans la littérature pour la synthèse des bisindoles [70-80].

Les rappels que nous abordons dans ce chapitre sont classés en fonction de la nature du catalyseur

A) Le catalyseur est un organométallique :

La réaction est réalisée à température ambiante en présence d'un solvant l'acétonitrile [81](schéma 3).

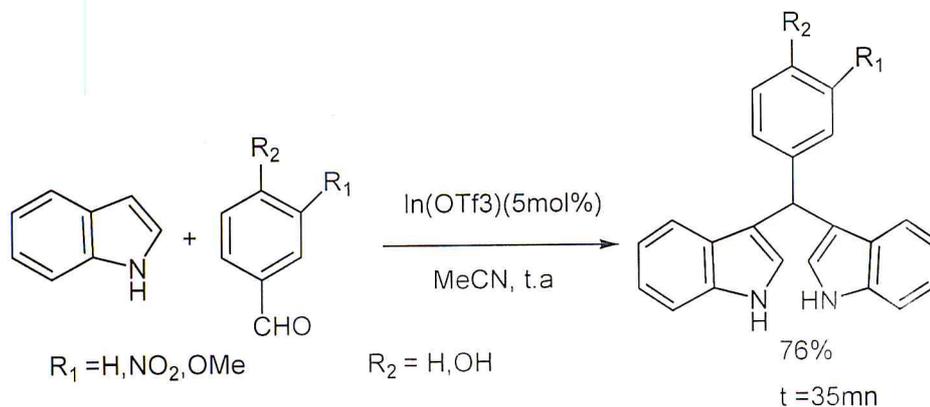


Schéma 3 : Synthèse des bisindoles catalysé par $\text{In}(\text{OTf}_3)$

La Synthèse des bis (indolyl) alcanes est très abondante dans la littérature, certaines méthodes génèrent beaucoup d'inconvénients, comme l'utilisation de réactifs chers [82-84], l'excès de catalyseur [85-87], des manipulations compliquées, élimination difficile et coûteuse du catalyseur et du ligand [88], le temps de réaction très grand, le rendement très bas [89,90].

Beaucoup de méthodes synthétiques ont été proposées afin de surmonter tous ces problèmes afin d'améliorer les rendements. Certains travaux se sont focalisés sur la chimie verte en utilisant des réactifs non toxiques, dans des conditions opératoires douces, respectueuses de l'environnement. Ainsi Shun-Jun et son équipe [91], ont utilisé l'iode comme catalyseur. Les produits sont obtenus avec un temps de réaction très court et un rendement notable de 72% (schéma 4).

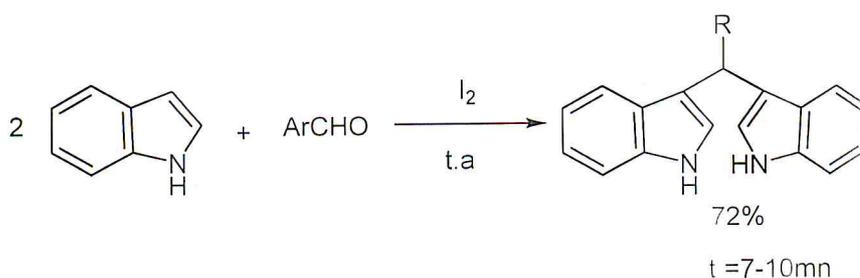


Schéma 4 : Synthèse des bisindoles catalysée par I_2

B) Le catalyseur est un solide :

a) La zéolite

La réaction implique la présence d'un catalyseur, la zéolite, utilisée en faible quantité en présence de solvant, le dichlorométhane [92]. Les produits sont obtenus avec de bons rendements.

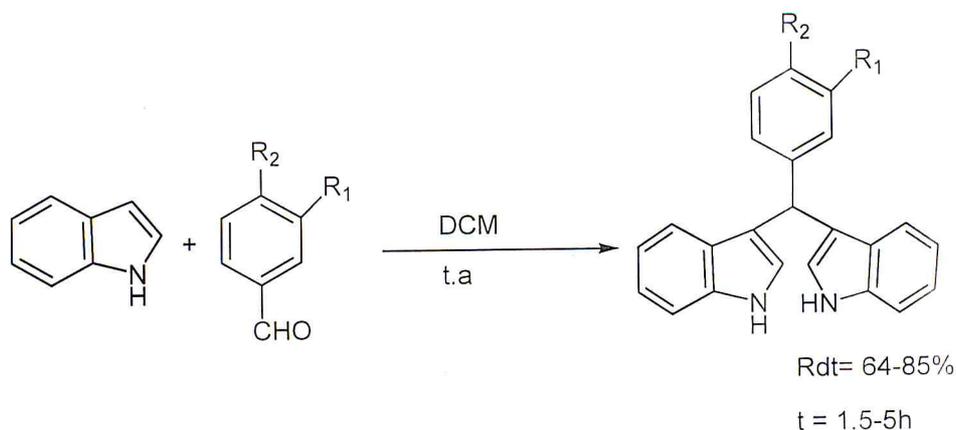
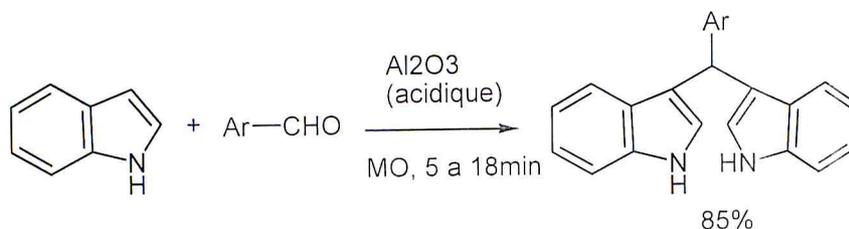


Schéma 5 : Synthèse des bisindoles catalysée par DCM

b) Al_2O_3 acide

Sadaphal et ses collaborateurs [93] ont proposé une méthode écologique, simple et rapide sur alumine acide comme catalyseur et sous irradiation micro-ondes, avec un temps réduit, (5 -18 min) .Ils ont obtenu un rendement de 85% pour différents aldéhydes (schéma 6).



R=C₆H₅ ; 4-NO₂C₆H₅ ; 4-MeOC₆H₅ ; 4-ClC₆H₅ ; 2-OHC₆H₅.

Schéma 6 : Synthèse des bisindoles avec Al₂O₃

c) SiO_2/HBF_4

Une nouvelle approche a été développée par des auteurs [94], utilisant un système catalytique SiO_2/HBF_4 , sans solvant et à température ambiante. Les bisindolyalcanes sont obtenus avec de bons rendements.

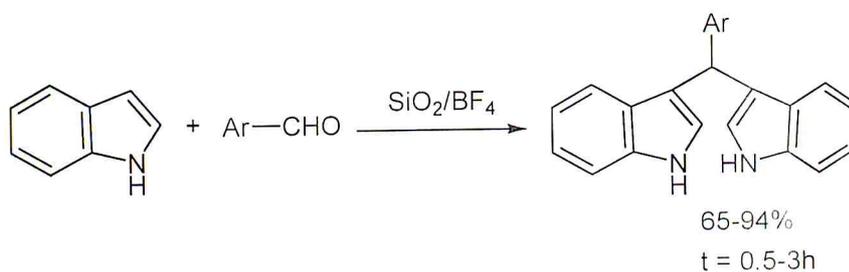


Schéma 7 : Formation des bisindoles par SiO_2 /BF_4

C) Le catalyseur est un acide organique :

a) *ABS* (acide dodécylbenzènesulfonique)

Le groupe de Ji-Tai Li [95] a réalisé la synthèse des bisindolylméthanes en milieu aqueux et sous activation ultrasons. Le temps de réaction varie entre 10 et 150mn avec un rendement de 85-98%. La réaction est réalisée à température ambiante (schéma 8).

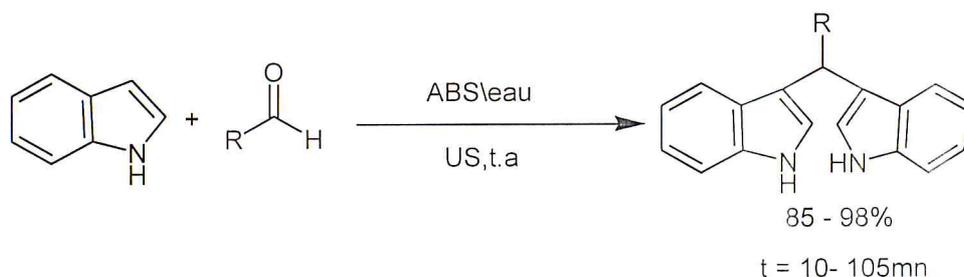


Schéma 8 : Synthèse des bisindoles activées par les US

b) *ACOH*

Le traitement des dérivés de 2-arylindole sur divers aldéhydes en présence d'acide acétique glacial et sous activation micro-ondes s'est avéré très fructueux par comparaison avec la méthode conventionnelle [96]. Les bis(indolyl)méthanes sont obtenus avec de très bons rendements (schéma 9).

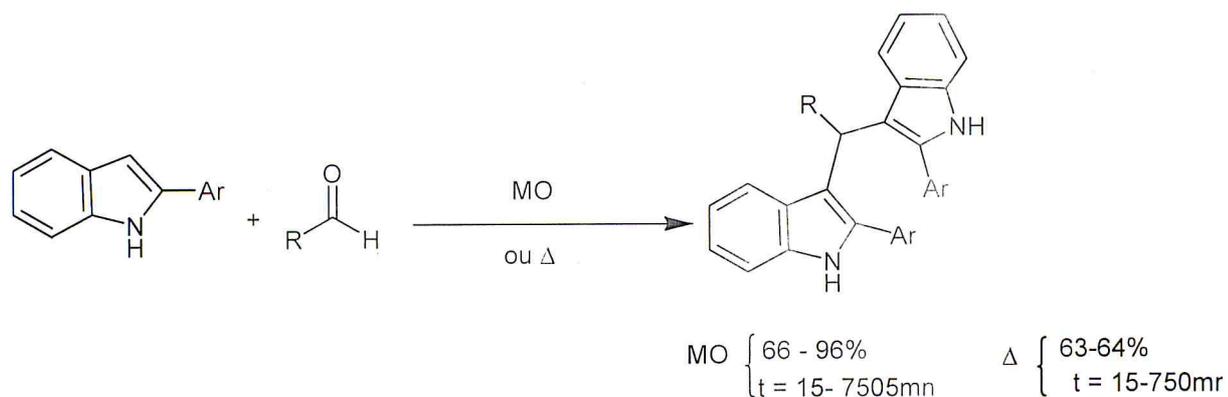


Schéma 9 : Synthèse des bisindoles activée aux microondes

I-B-Rappels sur les ultrasons en synthèse organique (sonochemie) :

I-B-1 Généralités :

La sonochemie est l'utilisation des ultrasons dans la chimie. En effet, les ultrasons sont capables d'augmenter la réactivité chimique du milieu liquide par la génération de microbulles (cavitation).

I-B-2 Bain à ultrasons : [<http://ircof.crihan.fr>]

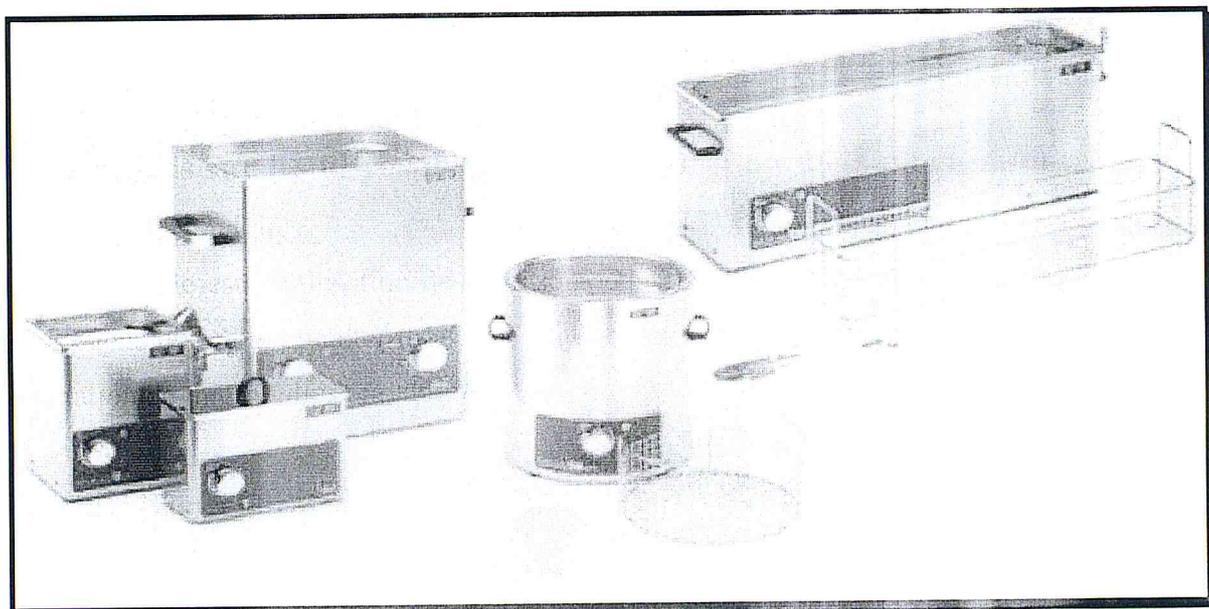


Figure 14 : Bain à ultrasons

Ces bains à ultrasons sont couramment utilisés au laboratoire pour les applications initiales de nettoyage ainsi que pour la synthèse organique (la sonochemie). Ils sont munis d'un accessoire pour l'immersion d'un ballon contenant le(s) réactif(s), avec une puissance $W = 30 - 3000$ watts, et une fréquence $\nu = 35 - 40$ kHz.

I-B-3 utilisation des ultrasons dans la synthèse organique:

Depuis son utilisation en synthèse organique, le nombre de publication n'a pas cessé d'augmenter [97-98].

La technologie des ultrasons est de plus en plus présente en chimie organique, que ce soit dans des réactions réalisées sans solvant ou que ce soit dans des réactions réalisées avec un solvant (polaire ou non).

Les intérêts sont multiples : amélioration des rendements de réaction, gain de temps, réduction de la production des produits secondaires...

Les Ultrasons sont utilisés en synthèse organique selon différentes approches expérimentales pour la mise au point de réactions, celles-ci peuvent être classées de la manière suivante :

1. La sonochimie Homogène (système liquide)

- Moyen aqueux
- Milieu non-aqueux

2. La sonochimie Hétérogène

- Systèmes liquides-liquides
- Liquides-solides

3- La sonocatalyse(homogène et hétérogène) [99-101].

Exemples de réactions mettant en valeurs les ultrasons dans la synthèse organique :

I-B-3-1-Réactions Homogènes :

- **Réaction de Michael** [102]

La réaction aux Ultrasons de Michael est réalisée dans des conditions catalytiques douces (milieu aqueux, température ambiante), obtenue avec un très bon rendement par comparaison à la méthode conventionnelle comme le témoignent le schéma 10 et 11.

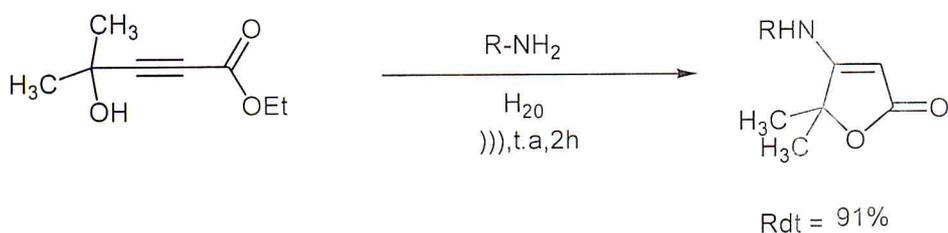


Schéma 10 : Réaction de Michael par US

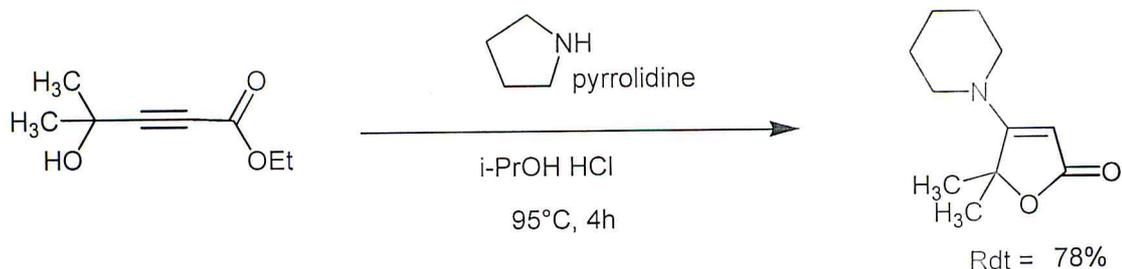


Schéma 11 : Réaction de Michael par chauffage classique

I-B-3-2-Réaction hétérogène : Préparation des organomagnésiens

Les Ultrasons ont prouvé leurs efficacité dans la préparation des organomagnésiens (réactifs de Grignard) dans des conditions douces avec un rendement de 90% [103] (schéma 12)

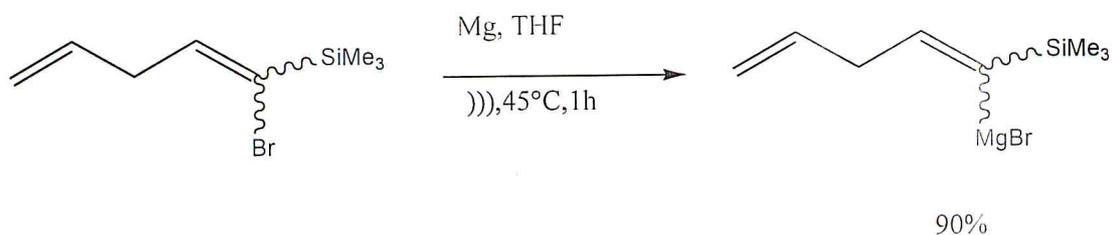


Schéma 12 : Préparation des organomagnésiens

I-B-3-3-Réaction catalysée :

- a)-Synthèse de β - indolylcétones avec le sel CAN : [104]

C'est l'addition de Michael de l'indole sur des cétones insaturées catalysée par le sel de CAN $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ pour former des β -indolylcétones, sachant que les β -indolylcétones sont des intermédiaires pour la synthèse de nombreux produits naturels (figure 13)

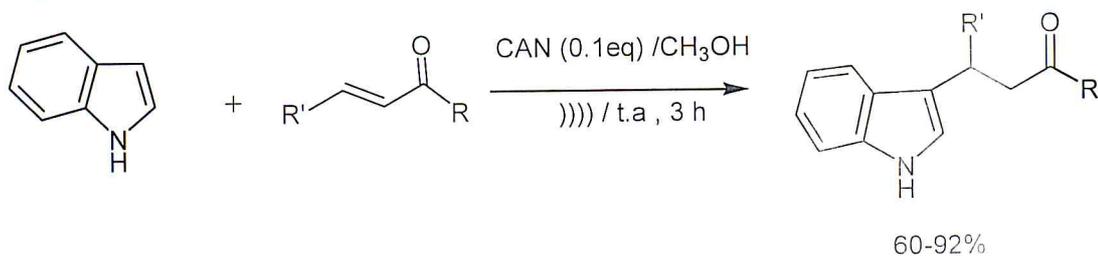


Schéma 13 : Préparation de β - indolylcétones avec le sel CAN

- b)-Synthèse des époxydes avec $\text{Mn}(\text{TPyP})\text{-CMP}$: [105]

Dans cette réaction, les ultrasons augmentent le transfert de masse et la chaleur à la surface du catalyseur, ce qui rend le catalyseur plus réactif (schéma 14).

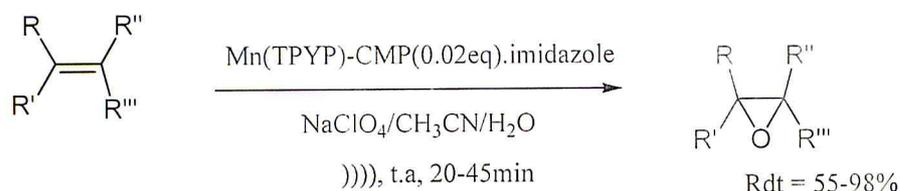


Schéma 14 : Formation des époxydes avec Mn(TPYP)-CMP

Les ultrasons dans ce cas augmentent le transfert de masse et la chaleur à la surface du catalyseur, ce qui rend le catalyseur plus réactif.

I-B-4 Les avantages des Ultra-sons (US) en la synthèse organique :

Ces trois dernières décennies, les ultrasons constituent une méthodologie propre et performante dans la synthèse organique [105,106].

L'un des facteurs les plus importants de l'utilisation des ultrasons dans la synthèse organique est la réduction de l'utilisation des réactifs et des solvants toxiques. Les Ultrasons sont considérés comme une technologie propre, respectueuse de l'environnement en chimie verte [107-109].

Comparée aux méthodes conventionnelles (chauffage au bain d'huile), la réaction aux Ultrasons est réalisée dans des conditions opératoires plus douces, la procédure est facile à mettre en œuvre, les produits sont obtenus avec des rendements élevés en un temps de réaction plus court [110-112].

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons décrit d'abord la famille des bis(indoles) naturelles, extraites d'organismes marins et synthétiques. Ces composés possèdent des propriétés thérapeutiques intéressantes, antitumorales, anti-inflammatoires.

Nous avons également fait un bref rappel sur la technologie des ultrasons, qui est de plus en plus utilisée en synthèse organique, avec ou sans solvant, utilisant parfois comme catalyseur des supports solides, des acides organiques ou des organométalliques afin d'améliorer les rendements.

Les avantages de cette méthodologie sont nombreux : pureté des produits, réduction de temps de réaction et qu'en plus cette technique est propre et écologique.

CHAPITRE II

Synthèse des Bis(Indolyl)méthanés catalysés par la bentonite de Maghnia et activés par les Ultrasons

Ce chapitre a été accepté pour une communication par affiche:

“Ultrasound assisted synthesis of Bis(Indolyl)methanes catalysed by Bentonite”,

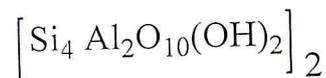
The Mediterranean Conference on Natural Products MCNP, Blida, October, 8-10th, 2011

II-1-Introduction

L'utilisation des argiles naturelles en tant que catalyseur remonte aux années 30, dans le domaine de l'industrie pétrolière (cracking du pétrole). A partir des années 60, elles ont été remplacées par les zéolites synthétiques [113]. Ce n'est que vers les années 70, qu'elles ont été introduites en synthèse organique. Depuis, leur activité a fait l'objet de nombreuses études [114].

II-2-La bentonite de Maghnia

Elle appartient à la classe des aluminosilicates en feuillets dont le modèle structural retenu est sous la forme suivante :



La bentonite par sa structure lamellaire a la capacité de concentrer la matière organique entre les feuillets. Ainsi les réactions de condensation sont favorisées.

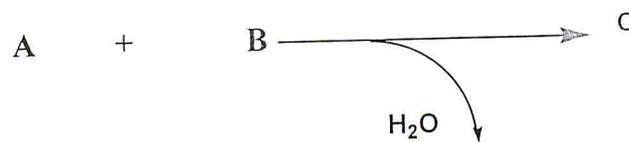


Schéma 15 : Réaction de condensation de la bentonite

Il faut souligner la grande acidité de surface des argiles. Elles peuvent catalyser des réactions par acidité de Bronsted ou de Lewis [115].

Les argiles naturelles possèdent une activité catalytique très moyenne dans leur état naturel.

La possibilité d'incorporer des cations, permet aux argiles d'accroître leur acidité, grâce aux centres acides types Bronsted et Lewis et peuvent par conséquent avoir une activité catalytique effective dans certaines réactions chimiques [116, 117].

L'argile naturelle contient essentiellement de la Montmorillonite (Mt) et provient des gisements de Maghnia (Algérie). Elle a une composition chimique qui se caractérise par la présence des constituants regroupés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Composition chimique de la montmorillonite de la bentonite de Maghnia(Algérie) [118].

| Constituants | SiO ₂ | Al ₂ O ₃ | TiO ₃ | FeO ₃ | CaO | MgO | K ₂ O | Na ₂ O |
|------------------|------------------|--------------------------------|------------------|------------------|-----|------|------------------|-------------------|
| Pourcentages (%) | 69.39 | 14.67 | 0.16 | 1.16 | 0.3 | 1.07 | 0.79 | 0.91 |

Notre objectif est de valoriser la bentonite de Maghnia, en mettant en évidence ses propriétés catalytiques dans des réactions de condensations de composés carbonylés en présence de deux équivalents de l'indole.

L'objectif de ce travail est de réaliser la réaction de condensation du 2-méthylindole sur différents aldéhydes commerciaux, dans des conditions de réactions en milieu hétérogène. Il s'agit de développer des modes opératoires simplifiés, rapides, performant (rendement notable, degré de pureté élevé), écologiques et économiques en utilisant comme support solide la bentonite de Maghnia. Le choix de cette argile est motivé par plusieurs raisons :

- Les argiles sont utilisées comme catalyseurs et additifs dans l'industrie
- L'abondance de ce matériau dans notre région géographique

Il nous a paru intéressant d'étudier cette argile afin de la valoriser en mettant en évidence ses propriétés catalytiques acido-basiques dans des réactions classiques. Le couplage Ultrasons (US) catalyseur est décrit dans la littérature [119]. Cette technique nouvelle permet la synthèse de composés variés. Nous l'avons adaptée à nos objectifs de synthèse en présence de la bentonite de Maghnia, dans la synthèse des Bis(indolyl)méthanes.

II -3- Stratégie de Synthèse

Le schéma 16 montre la rétrosynthèse des Bis(indolyl)méthanés **3** obtenus selon trois méthodes différentes, sur support solide la bentonite naturelle de Maghnia.

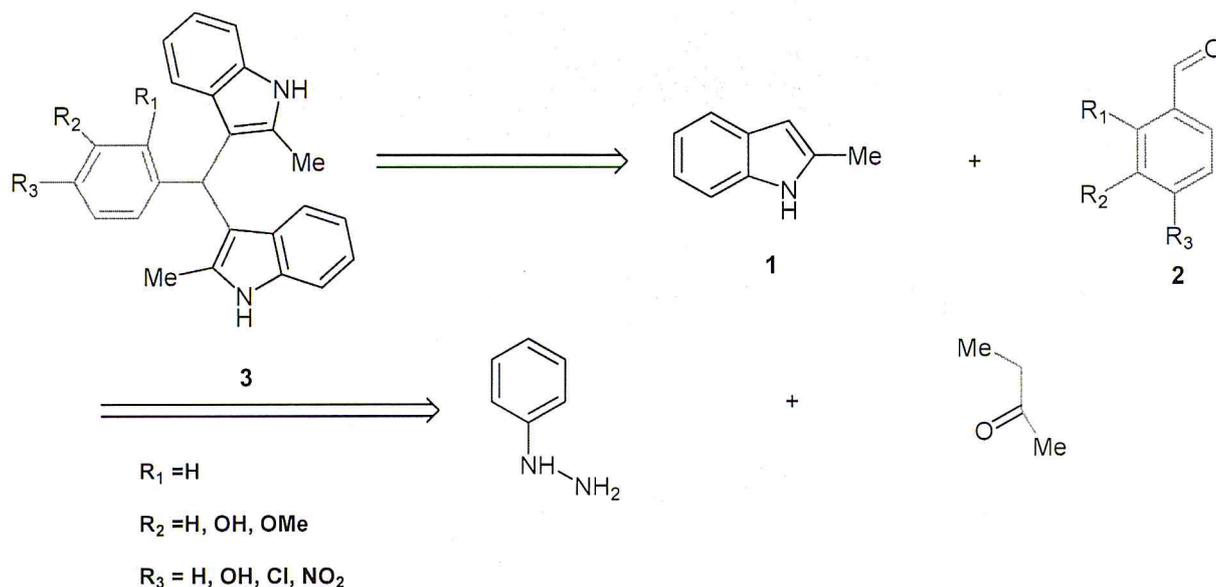


Schéma 16 : Mécanisme de rétrosynthèse des Bis(indolyl)méthanés **3**

II-3-1- Rappels sur les précurseurs des Bis(indolyl)méthanés

II-2- 1-Le 2-méthyl indole

La synthèse de Fischer de l'indole est une réaction découverte en 1883 par Hermann Emil Fischer (prix Nobel en 1902). 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 [120]. Elle est très utilisée dans la fabrication des dérivés d'indoles substitués aux positions 2 et 3, notamment pour les médicaments antimigraineux de type triptan (schéma 17).

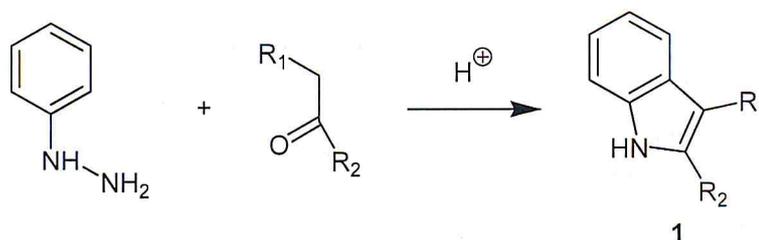


Schéma 17 : Réaction de Fischer

a) Mécanisme de la synthèse de Fischer

La réaction se présente par un mécanisme d'addition de la phénylhydrazine sur l'aldéhyde ou la cétone pour former une phénylhydrazone qui s'isomérise à son tour et conduit à l'énamine, un intermédiaire qui subira après protonation un réarrangement mettant en jeu une attaque nucléophile. L'amine résultant de cet arrangement conduit à l'indole par catalyse acide suivi d'une élimination de NH_3 (schéma 18).

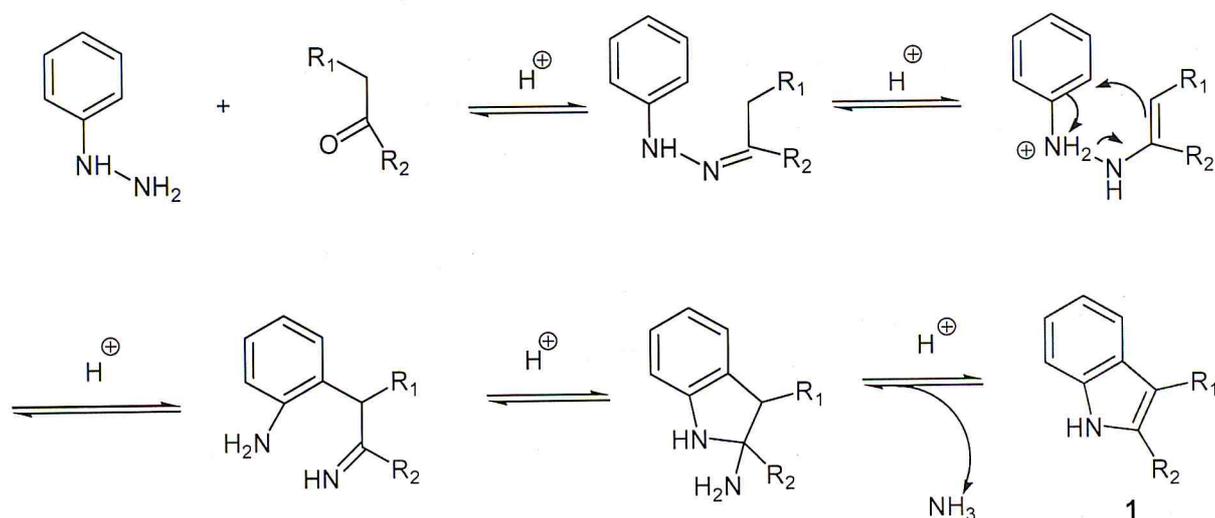


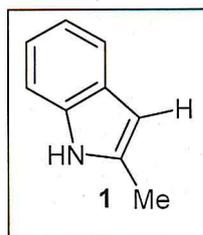
Schéma 18 : Mécanisme de la synthèse de Fischer

b) Mode opératoire

Dans un ballon de 100ml, on place 20mmoles de phénylhydrazine ($V = 2\text{ml}$), 20ml d'éthanol et 10ml de HCl concentré. Le mélange est agité à température ambiante, il se forme alors un sel d'hydrazone. A ce mélange, on ajoute un excès d'acétone (40mmoles). On laisse agiter pendant 2h à température ambiante et au reflux pendant 7h. On ajoute de la glace puis on neutralise par une solution de KOH 4M. La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées 3 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis deux fois à l'eau, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour donner le 2-méthylindole.

c) Description de l'indole

2-méthylindole (1)



Masse exacte: 131,07

Aspect = cristaux marrons foncés

Rdt = 80%

F = 67°C (Litt 68°C)

Rf(CH₂Cl₂) = 0.88

IR(KBr, cm⁻¹) = 3384; 3050; 2983; 2938; 1666; 1515;
1547; 1451; 784; 737; 626.

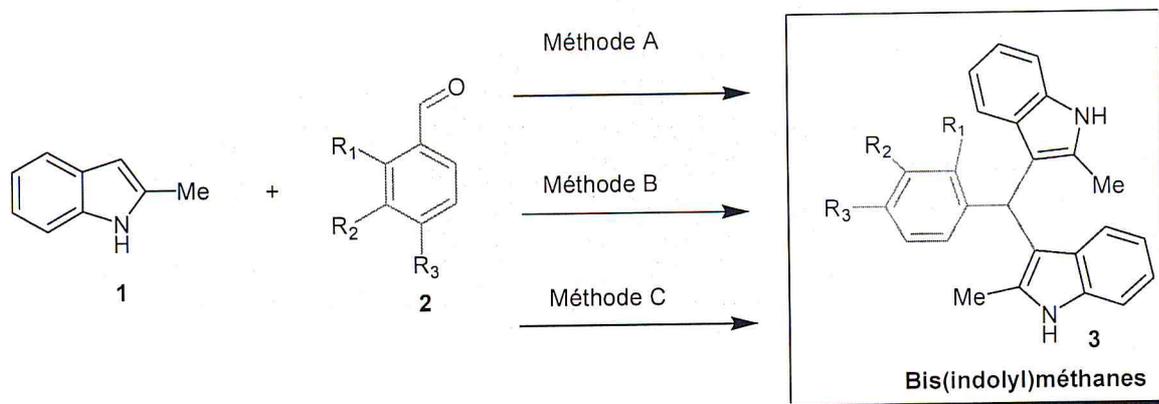
Spectre de RMN ¹H (DMSO) δppm = 10.85 (sl, 1H, NH); 7.37-6.85(m, 4H);
6.07(d, 1H, J = 1Hz, H₃); 2.49(s, 3H, Me-indole).

II-3-2-Synthèse des bisindolylméthane

Nous avons préparé les Bis(indolyl)méthane **3** à partir de 2.2 mmoles de 2-méthylindole **1** et d'1mmole d'aldéhyde commercial **2**. Ces Bis(indolyl)méthane sont catalysés par un système :

Bentonite/ACOH/MeOH sous activation ultrasons pour la méthode A

Bentonite/ACOH/MeOH à 60°C au chauffage conventionnel (bain d'huile) pour la méthode B et enfin bentonite pour la méthode C à température ambiante.



Méthode A : Bentonite/ACOH/MeOH, US, 55-60°C

Méthode B : Bentonite/ACOH/MeOH, Δ, 60°C

Méthode C : Bentonite , t.a

Schéma 19 : Réaction générale de la préparation des Bis(indolul)méthane

a) Mécanisme réactionnel

Nous nous sommes inspirées de la littérature [121] pour proposer le mécanisme qui permet l'obtention des Bis(indolyl) catalysés par la bentonite de Maghnia (schéma 20).

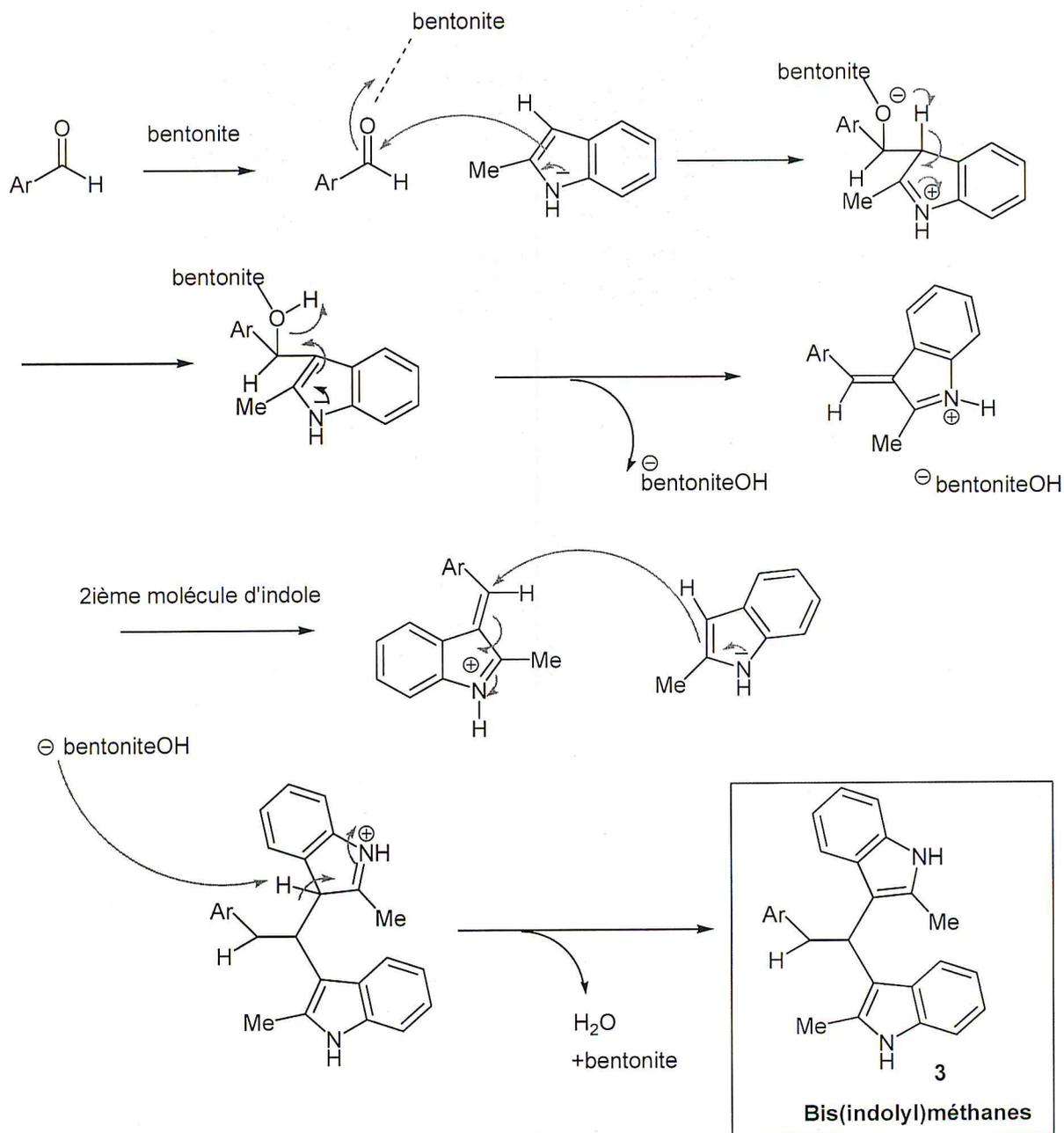


Schéma 20 : Mécanisme réactionnel de la préparation des Bis(indolyl)méthane avec la bentonite.

b) Mode opératoire :

- **Traitement de la bentonite**

La bentonite naturelle de Maghnia utilisée au cours de ce travail comme support solide, est déshydratée à l'étuve à 60°C pendant 30mn.

- Méthode A

A 1mmole d'aldéhyde commercial, on ajoute 1g de bentonite naturelle déshydratée, 0.25ml d'acide acétique glacial. On agite vigoureusement ce mélange. Ensuite, on ajoute 2.2mmoles d'indole. Le mélange est maintenu sous irradiation Ultrasons à une fréquence de 50Hz et une température du bain marie entre 50-60°C. Après des temps de réactions variables (tableau 1), on ajoute 15ml de méthanol, on filtre l'argile sur papier filtre. Le filtrat est évaporé au rotatif, puis le résidu est recristallisé dans un solvant approprié.

- Méthode B

On utilise le même mode opératoire que pour la méthode A, en chauffant au bain d'huile à une température de 60°C.

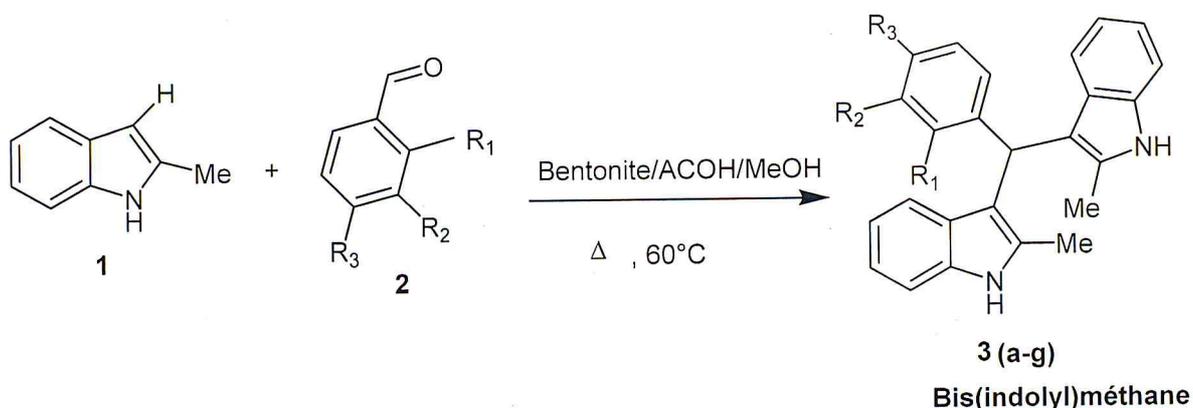


Schéma 21 : Synthèse de Bis(indolyl)méthane catalysée par la Bentonite

Les résultats expérimentaux des Bis(indolyl)méthanes 3(a-g) selon les deux voies de synthèses sont regroupés dans le tableau 2 et 3.

Tableau 2 : Résultats expérimentaux des Bis (indolyl) méthanes 3(a-g) (méthode A)

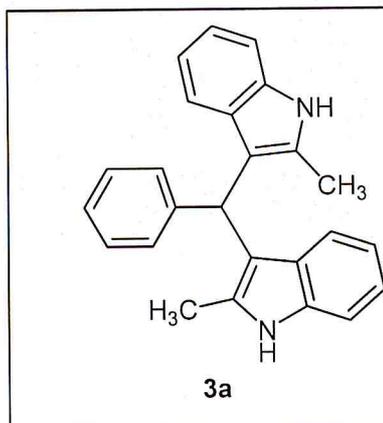
| Composés | R ₁ | R ₂ | R ₃ | F(°C) | Rdt% | T(mn) |
|----------|----------------|----------------|------------------|-------|-----------|-------|
| 3a | H | H | H | 255 | 90 | 5 |
| 3b | H | OH | H | 240 | 74 | 20 |
| 3c | H | H | OMe | 192 | 70 | 18 |
| 3d | H | H | NO ₂ | 225 | 68 | 20 |
| 3e | H | H | Cl | 206 | 72 | 20 |
| 3f | H | OH | OMe | 230 | 80 | 15 |
| 3g | H | H | NMe ₂ | 262 | 82 | 15 |

Tableau 3 : Résultats expérimentaux des Bis (indolyl) méthanes 3(a-g) (méthode B)

| Composés | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Rdt% | T(mn) |
|----------|----------------|----------------|------------------|-----------|-------|
| 3a | H | H | H | 82 | 45 |
| 3b | H | OH | H | 71 | 60 |
| 3c | H | H | OMe | 68 | 90 |
| 3d | H | H | NO ₂ | 61 | 180 |
| 3e | H | H | Cl | 70 | 180 |
| 3f | H | OH | OMe | 74 | 60 |
| 3g | H | H | NMe ₂ | 75 | 90 |

c) Description des Bis(indolyl)méthanés.

2-méthyl-3-((2-méthyl-1H-indol-3-yl)(phényl)méthyl)-1H-indole (3a)



Masse exacte = 350,18

Aspect = cristaux roses

F = 255-256°C(EtOH/Et₂O)

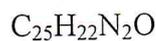
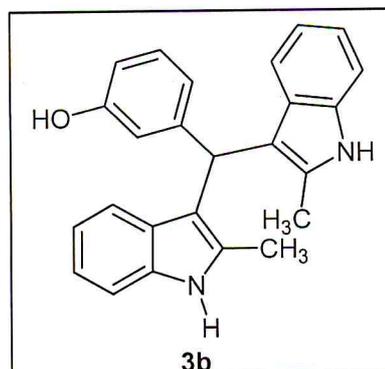
Rdt = 90%(A); 82%(B)

Rf(CH₂Cl₂) = 0.84

Spectre de RMN ¹H (DMSO) δppm = 10.72 (s,2H,NH); 7.20(m,13H) ;5.80 (s,1H,CH);2.06(s, 6H, Me-indole)

IR (cm⁻¹) = 3396(N-H); 3049(C-H); 1616; 1559; 1487; 747; (=C-H ar)

3-(bis(2-méthyl-1H-indol-3-yl)méthyl)phénol (3b)



Masse exacte = 366,17

Aspect = cristaux rouges

F = 240°C (MeOH)

Rdt = 74%(A); 71%(B)

Rf(CH₂Cl₂) = 0.38

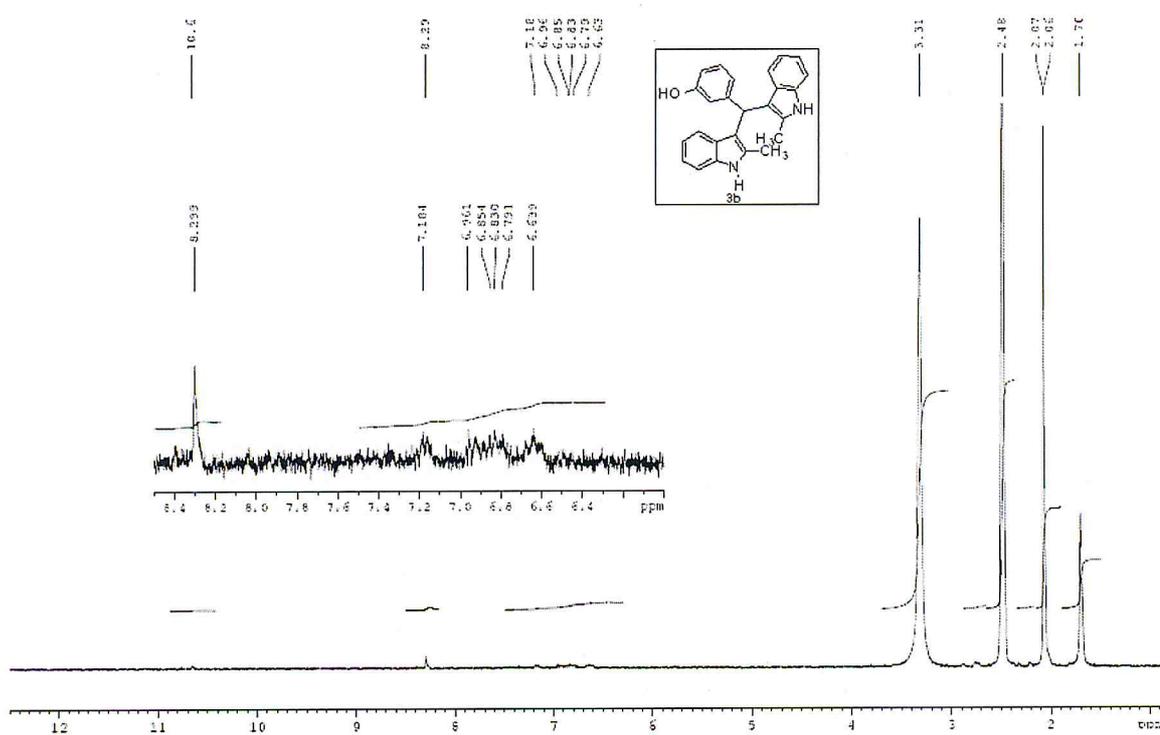
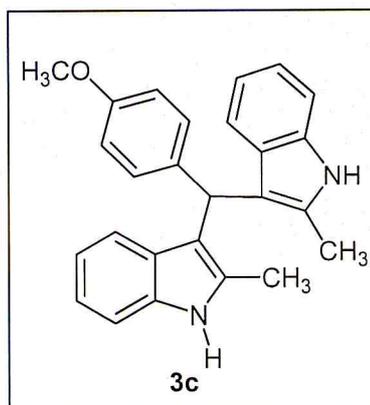


Figure 15 : Spectre RMN¹H du composé 3b

Spectre de RMN¹H (DMSO) δ ppm = 10.65 (s,1H, OH) ; 8.29(s,2H, NH) ; 7.18-6.63 (m,12H) ; 2.07(s, 6H, Me-indole).

IR (cm⁻¹) = 3477(O-H) ; 3392(N-H) ; 3049(C-H) ;
1610 ; 1556 ; 1456 ; 747.

3-((4-methoxyphenyl)(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)-2-methyl-1H-indole (**3c**)



$C_{26}H_{24}N_2O$
Masse exacte = 380,19

Aspect = poudre rouge

F = 192°C (MeOH/Et₂O)

Rdt = 70%(A); 68%(B).

Rf(CH₂Cl₂) = 0.61

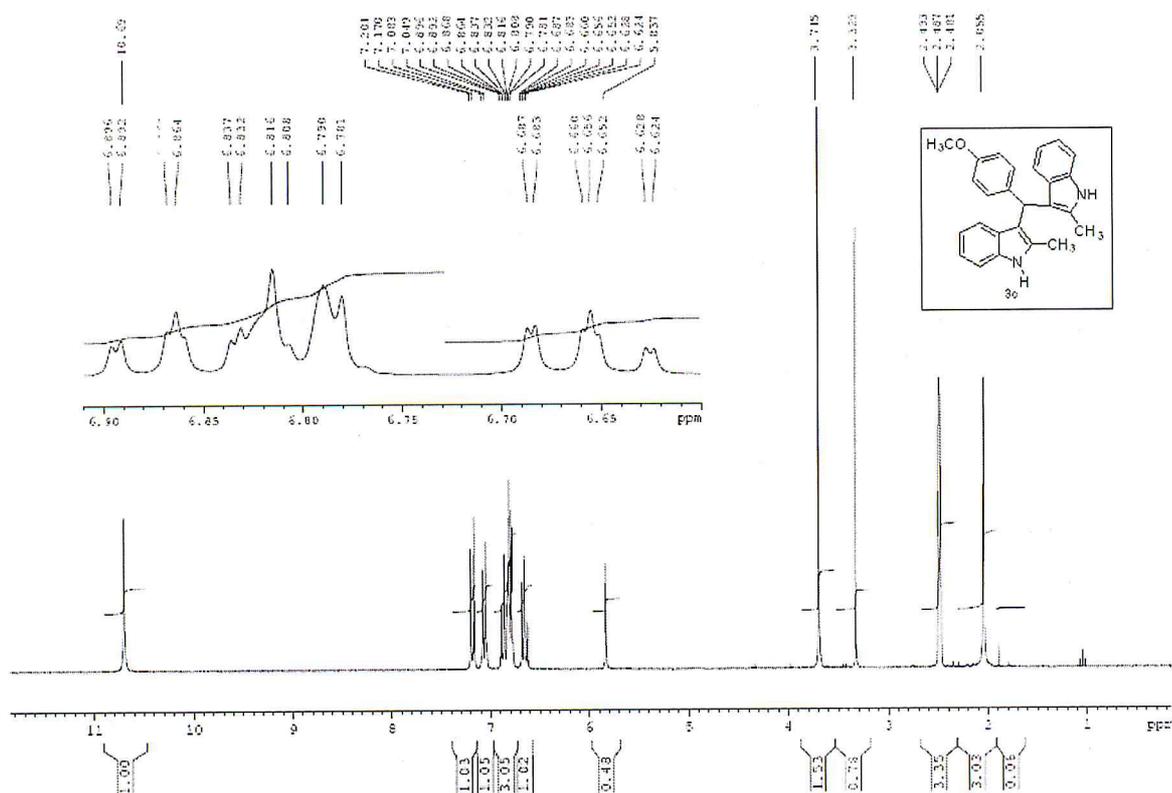


Figure 16 : Spectre RMN¹H du composé **3c**

Spectre de RMN¹H(DMSO) δppm = 10.69 (s,2H,NH);7.20-7.17 (d,2H, J = 7.75Hz) ; 7.08-7.04 (d, 2H, J=8.5Hz); 6.89 6.62 (m, 8H) ; 5.83 (s,1H,CH);3.71(s,3H, OMe); 2.05 (s,6H, Me_{indole})

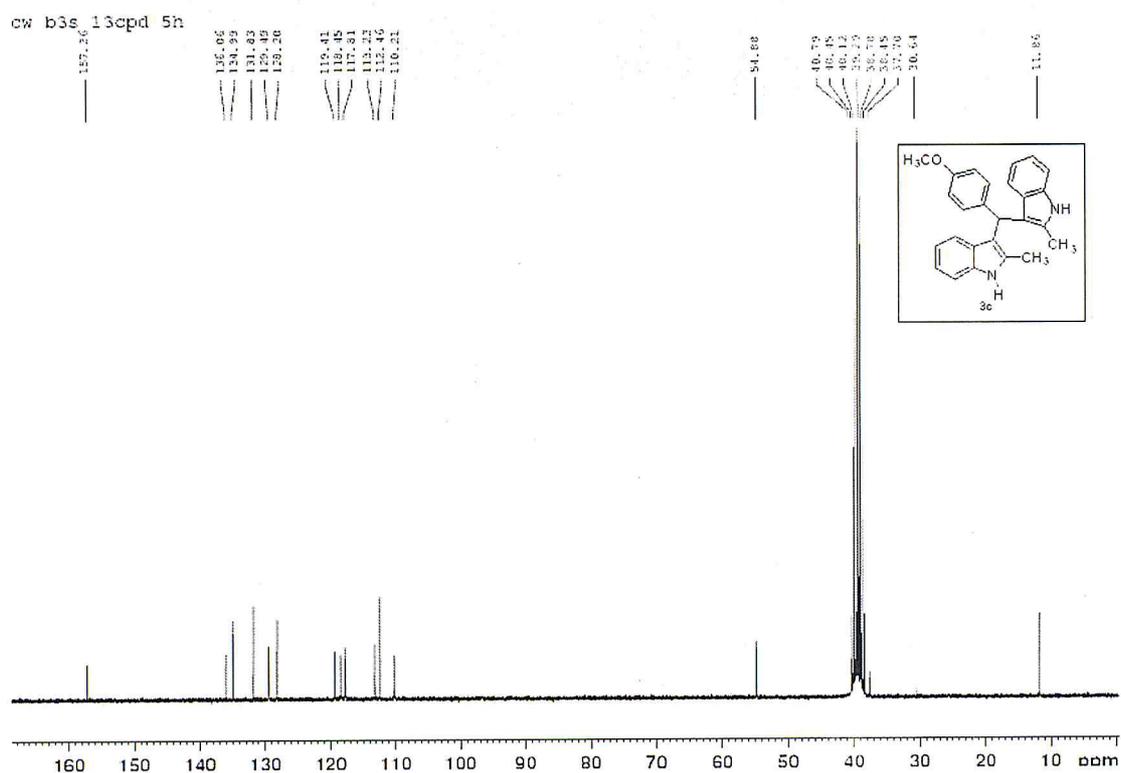
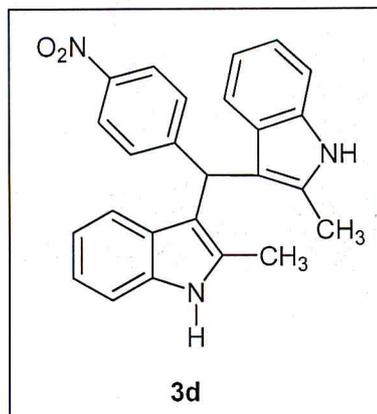


Figure17 : Spectre RMN¹³C du composé 3c

Spectre de RMN¹³C(DMSO) δppm = 157.26 ; 136.06 ; 134.99 ; 131.83 ; 129.49 ; 128.20 ; 119.41 ; 118.45 ; 117.81 ; 113.22 ; 112.46 ; 110.21 ; 54.88 ; 30.64 ; 11.86.

2-methyl-3-((2-methyl-1H-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methyl)-1H-indole (**3d**)



C₂₅H₂₁N₃O₂

Masse exacte = 395,16

Aspect = cristaux jaunes

F = 225°C (Ethanol)

Rdt = 68%(A); 61%(B).

Rf(CH₂Cl₂) = 0.64

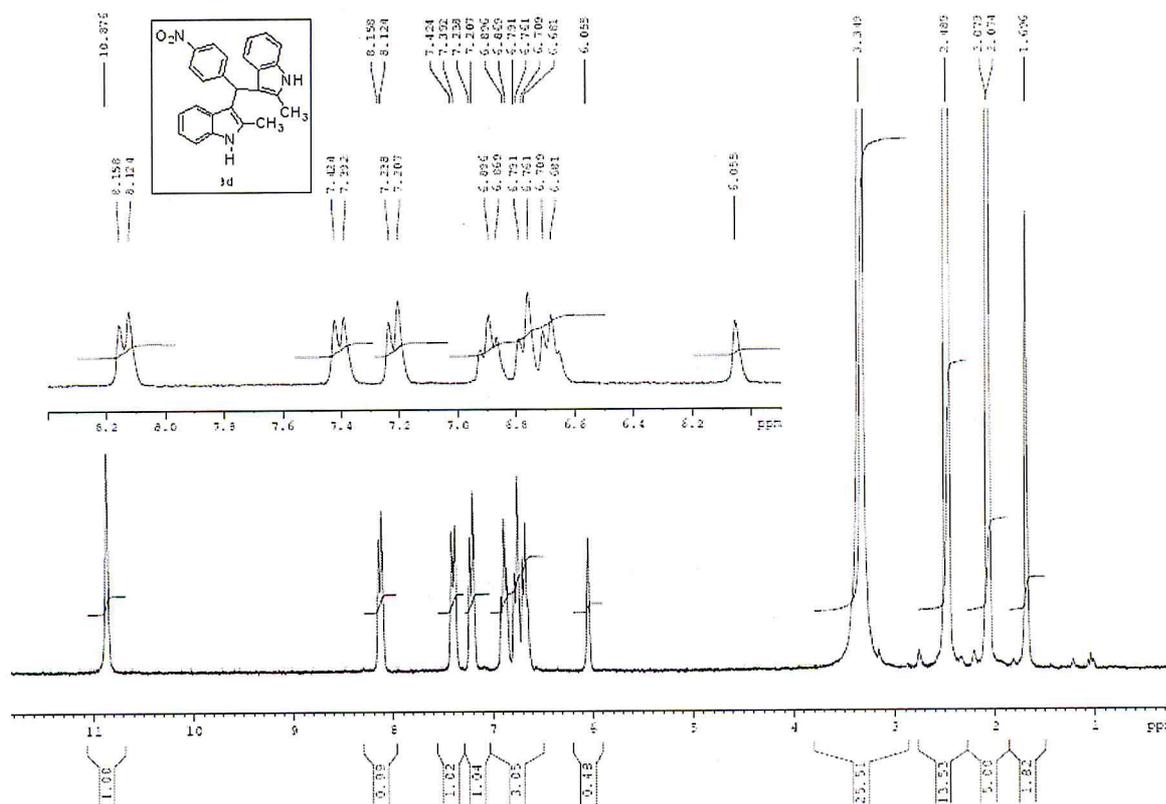


Figure 18 : Spectre RMN¹H du composé **3d**

Spectre de RMN¹H(DMSO)δppm = 10.87 (s,2H,NH);8.15-8.12(d, 2H, J = 8.5Hz); 7.42- 7.39 (d,2H, J = 8Hz); 7.23-7.20(d,2H, J= 7.75Hz); 6.89-6.86 (t, 2H, J = 6.75Hz) ; 6.79-6.76 (d, 2H, J = 7.5Hz); 6.70 (6.68(t, 2H, J = 7Hz) ; 6.05(s,1H,CH); 2.07 (s, 6H,Me-indole).

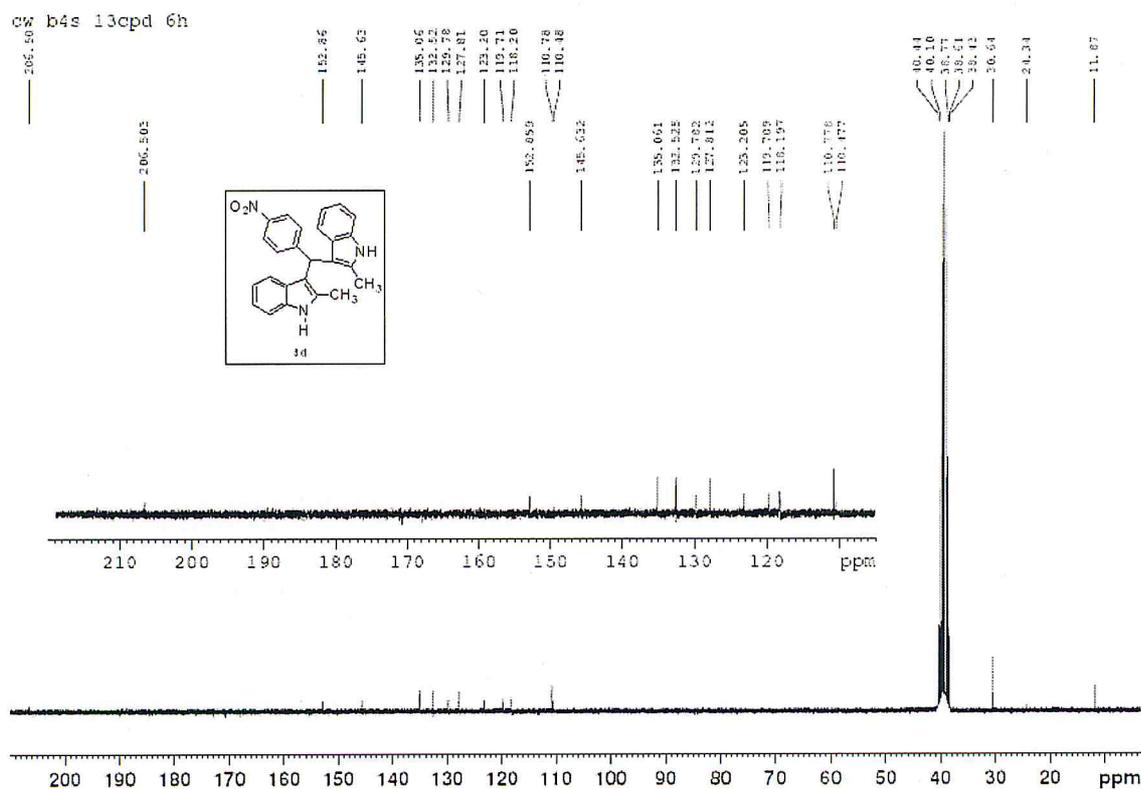
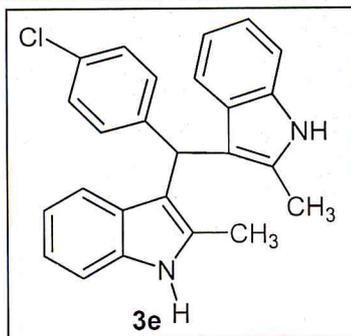


Figure 19 : Spectre RMN¹³ C du composé 3d

Spectre de RMN¹³ C(DMSO) δppm = 152.86 ; 145.63 ; 135.06 ; 132.52 ;
129.78 ; 127.81 ; 123.2. ; 119.71 ;
118.20 ; 110.78 ; 30.64 ; 11.87.

3-((4-chlorophenyl)(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)-2-methyl-1H-indole (3e)



$C_{25}H_{21}ClN_2$
Masse exacte = 384,14

Aspect = cristaux rose clairs

F = 206°C (MeOH)

Rdt = 72%(A); 70%(B).

Rf(CH₂Cl₂) = 0.44

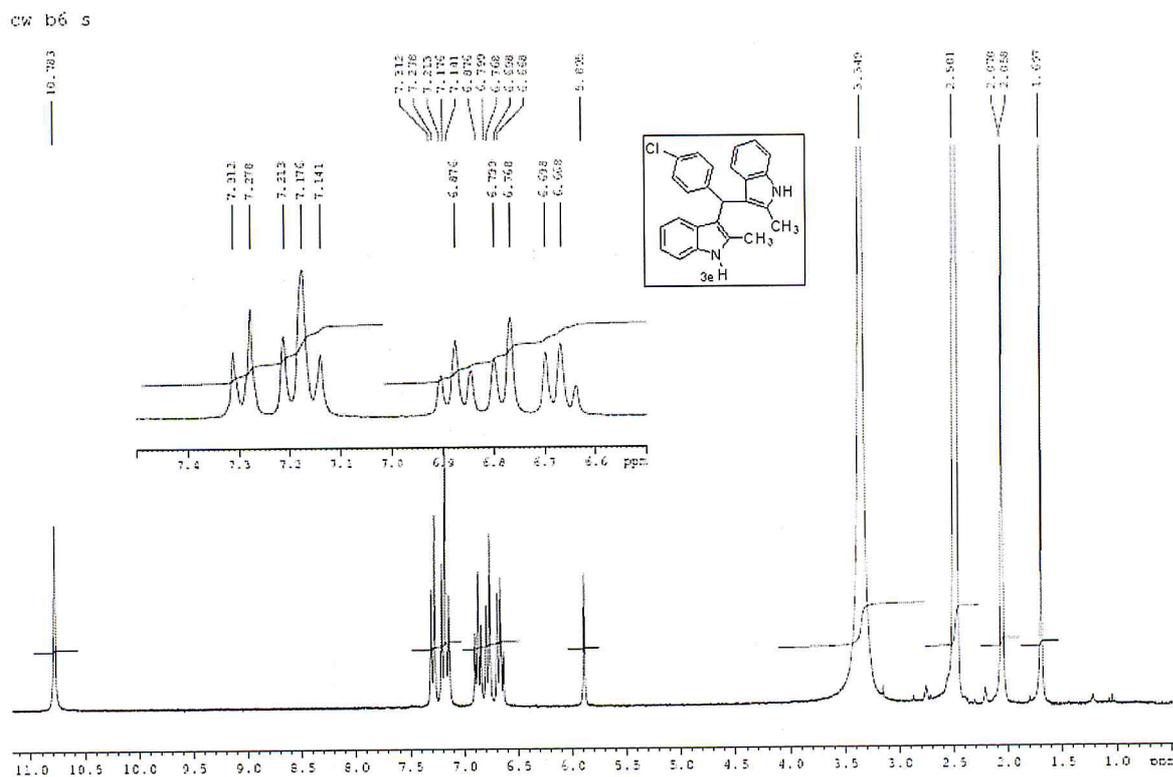


Figure20: Spectre RMN¹H du composé 3e

Spectre de RMN¹H(DMSO) δppm = 10.78 (s,2H,NH);7.31- 7.27(d, 2H, J = 8.5Hz); 7.21-7.14(t, 2H, J =8.75Hz, 4H) ; 6.87(t, 2H) ; 6.79-6.70(d,2H,J =7.75Hz) ; 6.69-6.66(d, 2H, J =7.5Hz) ; 5.89(s, 1H) ; 2.07(s, 6H).

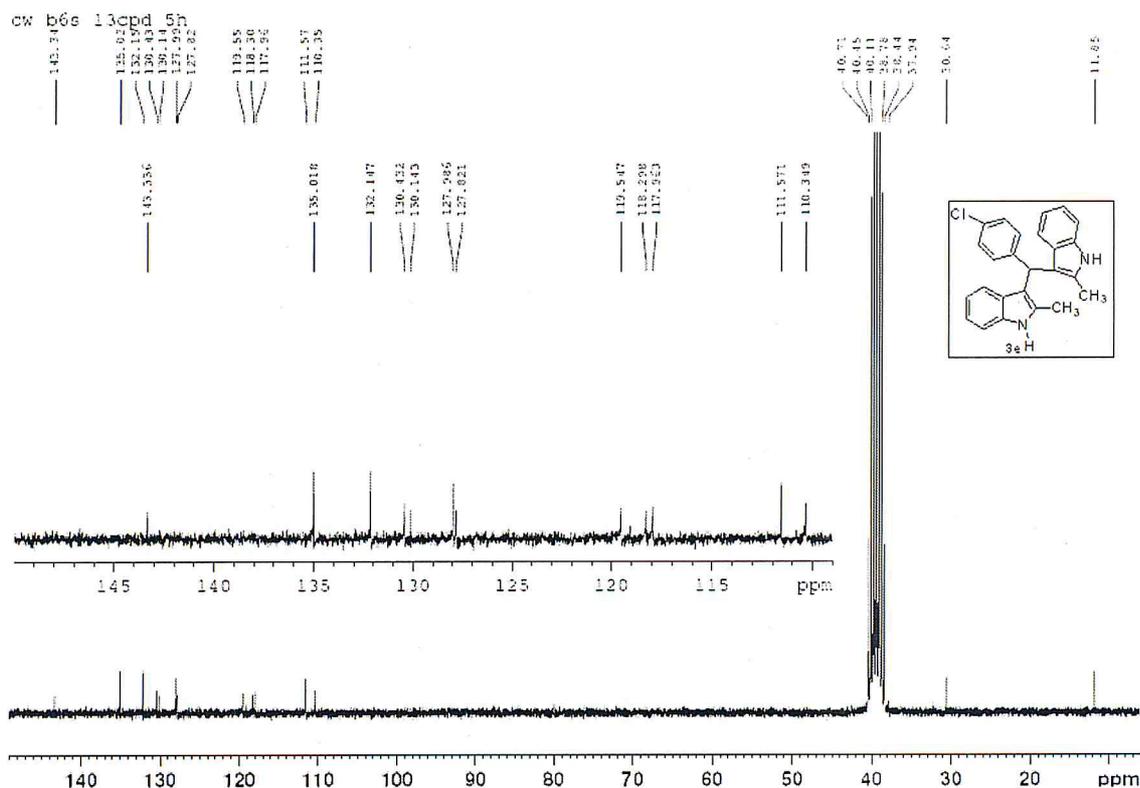
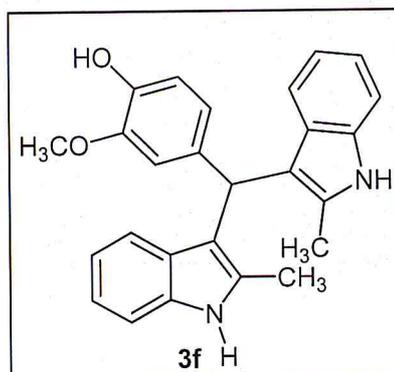


Figure 21: Spectre RMN¹³ C du composé 3e

Spectre de RMN¹³ C(DMSO) δppm = 143.34 ; 135.02 ; 132.15 ; 130.43 ; 130.14 ; 127.99 ; 119.55 ; 118.30 ; 117.96 ; 111.57 ; 110.35 ; 30.64 ; 11.85.

4-(bis(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)-2-methoxyphenol (**3f**)



$C_{26}H_{24}N_2O_2$

Masse exacte = 396,18

Aspect = cristaux roses

F = 230°C (EtOH/Et₂O)

Rdt = 80%(A); 74%(B).%

Rf(CH₂Cl₂) = 0.57

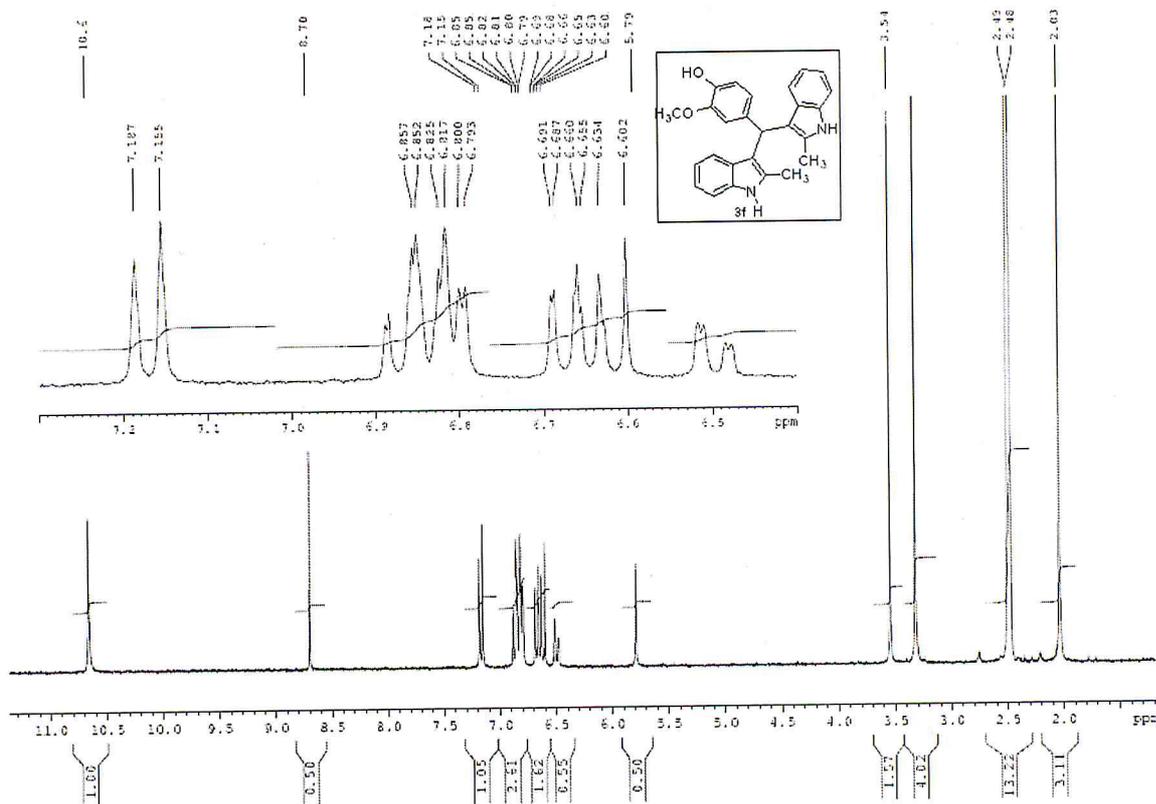
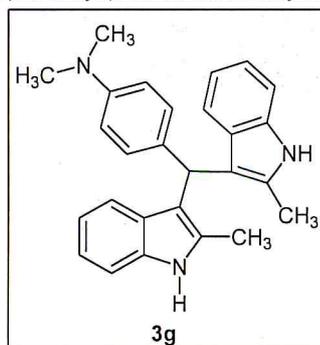


Figure 22: Spectre RMN¹H du composé 3f

Spectre de RMN¹H(DMSO) δppm = 10.66(s,2H,NH);8.703(s,1H,OH);7.18- 6.60 (m, 11H); 5.79 (s, 1H, CH); 3.54(s, 3H, OMe);2.036 (s,6H,Me indole)

IR (cm⁻¹) = 3551(O-H); 3381(N-H); 3053(C-H); 1612; 1508; 1460; 748 (=C-H)

4-(bis(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylbenzenamine(3g)



C₂₇H₂₇N₃

Masse exacte = 393,22

Aspect = cristaux rose

F = 262°C (MeOH)

Rdt = 82%(A); 75%(B). Rf(CH₂Cl₂) = 0.74.

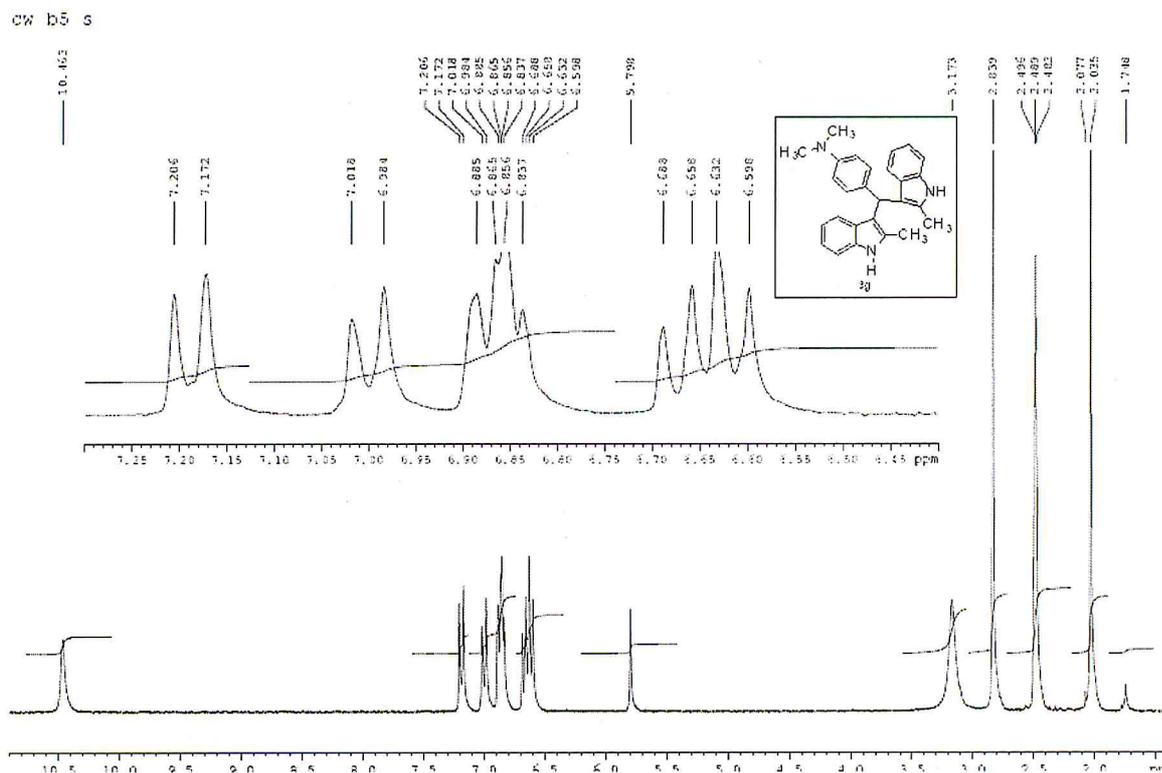


Figure 23: Spectre RMN¹H du composé 3g

Spectre de RMN¹H(DMSO) δppm = 10.46 (s,2H,NH);7.20-7.17 (d,2H,J=8.5Hz)
;7.01-6.98 (d,2H,J=8.5Hz);6.88-6.83
(t, 4H, J = 7.25Hz); 6.68- 6.65 (d, 2H, J
= 7.5Hz); 6.63-6.59(d,2H, J = 8.5Hz)
;5.79 (s, 1H,CH);2.83 (s, 6H, NMe); 2.03
(s,6H,Me-indole)

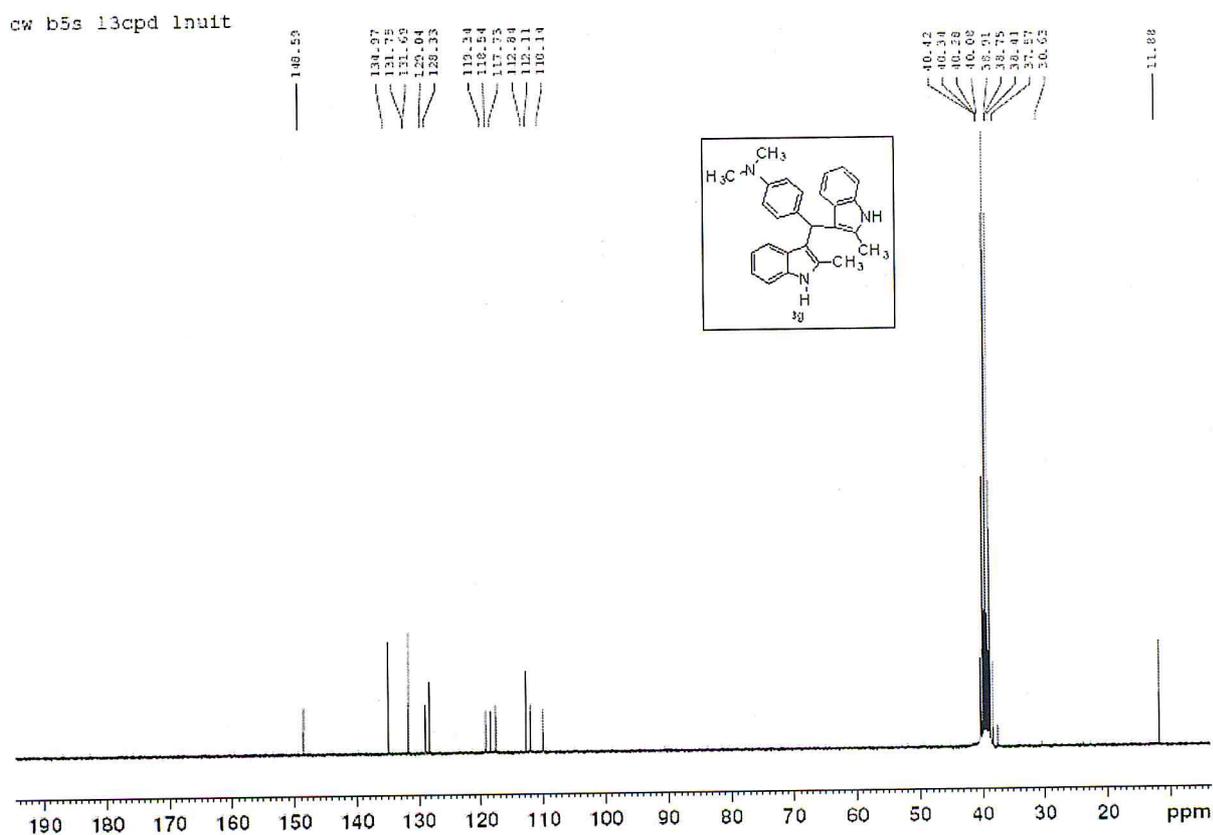


Figure 24: Spectre RMN¹³C du composé 3g

Spectre de RMN¹³C (DMSO) δppm = 148.59 ; 134.97 ; 131.75 ; 131.69 ;
129.04 ; 128.04 ; 128.33 ; 118.54 ;
117.73 ; 112.84 ; 112.11 ; 110.14 ;
30.63 ; 11.83.

II-4-Etude comparative : Propriétés catalytiques de la bentonite

Afin de vérifier les propriétés acido-basiques de la bentonite naturelle sur la réaction de substitution électrophile de l'indole sur l'aldéhyde, nous avons réalisé cette synthèse en utilisant 1g de bentonite naturelle, agissant comme catalyseur acide à température ambiante, adsorbé sur 1mmole d'aldéhyde et 2.2mmoles d'indole. Pour réaliser cet essai, nous avons choisi quatre aldéhydes commerciaux. Les résultats sont confinés dans le tableau 4.

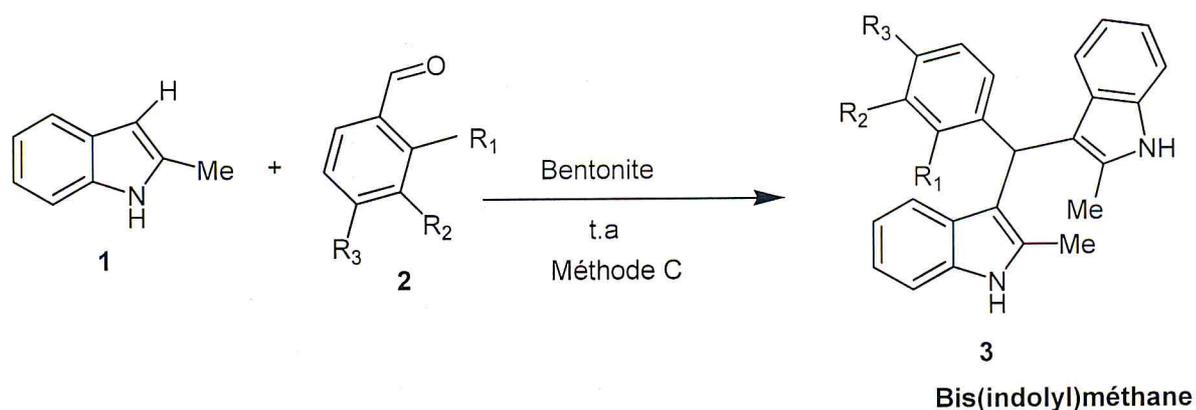


Schéma 22 : Préparation des Bis(indolyl)méthane avec la bentonite méthode C

Tableau 4 : Résultats expérimentaux des Bis (indolyl) méthanes 3 (a, c, f, g) (méthode C)

| Composés | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Rdt% | T(mn) |
|----------|----------------|----------------|------------------|------|-------|
| 3a | H | H | H | 68 | 360 |
| 3c | H | H | OMe | 45 | 240 |
| 3f | H | OH | OMe | 59 | 180 |
| 3g | H | H | NMe ₂ | 65 | 300 |

II-5-Résultats et discussion :

L'examen des tableaux 2, 3 et 4 appellent aux commentaires suivants :

- Les rendements des bis(indolyl)méthanes sont satisfaisants pour les deux méthodes : 90-68% pour la méthode A et 82-61% pour la méthode B, en particulier pour les composés 3a,3f et 3g. Nous observons pour tous les cas étudiés une diminution de temps de réaction lorsqu'on travaille sous activation Ultrasons.
- L'effet de l'irradiation Ultrasons de la réaction des Bis(indolyl)méthanes est observé si on compare les résultats du tableau 2 avec ceux du tableau 3 .
- Sous Ultrasons, les bis(indolyl)méthanes, obtenus à partir de l'indole et d'un panel d'aldéhydes aromatiques, catalysés par le système hétérogène Bentonite /ACOH / MeOH , sont obtenus proprement, avec une diminution de temps de réaction 5-20mn au lieu de 2-3h par comparaison à la méthode conventionnelle (tableau 3).

Il est clair, que l'irradiation Ultrasons a accéléré la réaction de l'indole sur des aldéhydes aromatiques. Ce constat a été déjà observé chez la plupart des auteurs [122]

Le phénomène de cavitation est à l'origine de la sonochimie. Les Ultrasons, sont capables d'augmenter la réactivité chimique du milieu réactionnel par la génération des micro bulles (cavitations).

- Les résultats observés dans le tableau 3, mettent en évidence les propriétés catalytiques de la bentonite naturelle de Maghnia, même à température ambiante.

II-6-Détermination structurale

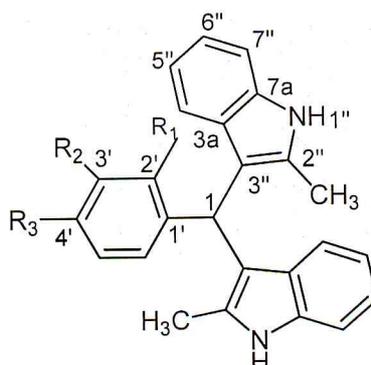


Figure 25 : Bisindolylméthanes

Nous avons regroupé les principaux déplacements chimiques des Bis(indolyl)méthanes 3(a-g) sous forme de tableaux (5 et 6) .

Tableau 5 : Caractérisation spectroscopiques RMN¹H des Bis(indolyl) 3

| Composés δ ppm | Me ₂ '' | NH ₁ '' | CH ₁ | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 3a | 1.82 | 9.64 | 5.65 | - | - | - |
| 3b | a | 8.29 | (a) | - | 10.65 | - |
| 3c | 2.05 | 10.69 | 5.83 | - | - | 3.71 |
| 3d | 2.07 | 10.87 | 6.05 | - | - | - |
| 3e | 2.07 | 10.78 | 5.89 | - | - | - |
| 3f | 2.03 | 10.66 | 5.79 | - | 3.54 | 8.07 |
| 3g | 2.03 | 10.46 | 5.79 | - | - | 2.83 |

a : Le signal n'apparaît pas, car produit très peu soluble dans le DMSO

Tableau 6 : Caractérisation spectroscopiques RMN¹³C des Bis(indolyl) 3

| Composés δ ppm | Me ₂ '' | C ₁ |
|--------------------------|--------------------|----------------|
| 3a ^b | - | - |
| 3b ^b | - | - |
| 3c | 11.86 | 30.64 |
| 3d | 11.87 | 30.64 |
| 3e | 11.85 | 30.64 |
| 3f ^b | - | - |
| 3g | 11.83 | 30.63 |

b :Les spectres n'ont pas été réalisés à cause du problème de solubilité dans le DMSO

Les structures des Bis(indolyl)méthanés ont été identifiés grâce aux données spectrales IR, RMN¹H et RMN¹³C

a) Spectroscopie Infra-rouge(IR)

Les spectres des composés sont caractérisés :

- Par une bande large et intense située entre **3381 et 3396cm⁻¹** correspondant à la fréquence de vibration de la fonction amine N-H.
- Par une série de bandes de formation de la liaison C=C-H se situant dans l'empreinte digitale du spectre IR, entre **1610 et 747cm⁻¹**. attribuable aux noyaux benzéniques.

La fréquence de vibration de la liaison C-H se trouve vers **3053-3049 cm⁻¹**.

b) Résonance magnétique nucléaire du proton RMN¹H

Les spectres de RMN¹H des Bis(indolyl)méthanés pris dans du DMSO deutérié, montrent en particulier un signal relatif au proton porté par le carbone 1, et qui est situé entre **5.65 et 6.05ppm**, mettant en évidence la disparition du proton éthylénique H₃ du noyau indolique.

Les spectres RMN¹H de ces composés possèdent en plus un singulet compris entre **1.82** et **2.07ppm**, intégrant 6 protons du groupe méthyle du noyau indolique, ainsi qu'un massif vers **6-8ppm**, correspondant aux protons aromatiques, mettant en évidence la formation du bis(indolyl)méthane.

Tous les composés présentent un signal caractéristique du proton porté par l'azote du noyau indolique et se situe entre **8.29-10.87ppm**.

Tous les autres groupements (OH, OMe, NMe₂) sont caractérisés par leurs signaux respectifs aussi bien en RMN du proton qu'en RMN de carbone 13 pour OMe et NMe₂.

c) Résonance magnétique nucléaire du proton RMN¹³C

Les spectres RMN¹³C des composés mettent en évidence, en particulier, un signal vers **30.6ppm** attribuable au carbone C₁ du méthane, un signal vers **11.8ppm** caractéristique aux carbones des groupes méthyles du noyau indolique.

Nous n'avons pas tenté l'attribution des carbones de tous les noyaux aromatiques.

II-7- Etude comparative des caractères spectroscopiques des Bis (indolyl) méthanes

Nous avons regroupé nos résultats dans les tableaux 5 et 6 sous forme d'intervalles, nous les avons comparés avec ceux de la littérature. Nos résultats sont conformes avec ceux de la littérature, comme le témoignent les tableaux 7 et 8

- En RMN¹H

Tableau 7 Comparaison des résultats expérimentaux en RMN¹H avec ceux de la littérature.

| δ ppm | Me ₂ '' | NH | CH |
|------------------|--------------------|------------|-----------|
| Nos résultats | 1.82-2.07 | 8.29-10.78 | 5.65-5.89 |
| Référence [123] | 1.85 | 9.65 | 5.64 |
| Référence [124] | - | 8.05 | 5.87 |

- En RMN¹³C

Tableau 8 Comparaison des résultats expérimentaux en RMN¹³C avec ceux de la littérature.

| δ ppm | Me ₂ '' | C ₁ | C ₂ '' | C ₃ '' |
|------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Nos résultats | 11.83-11.87 | 30.63-30.64 | 131.15-131.83 | 110.14-110.48 |
| Référence [123] | 12.1 | 38.1 | 131.9 | 110.1 |
| Référence [124] ^c | - | 39.38 | - | 110.6 |

c : Résultats concernant l'indole

D'après notre recherche bibliographique, il y'a peu ou pas de travaux utilisant la bentonite pour la préparation des bisindolylméthanes sous activation des ultrasons.

Conclusion générale

Ce travail concernant l'étude des propriétés catalytiques de la bentonite de Maghnia, engagée comme support solide lors de la réactivité des aldéhydes commerciaux sur le 2-Méthyle indole, un alcaloïde connu pour ses propriétés pharmacologiques importantes, a permis de dégager les points suivants :

- L'argile possède des propriétés acido-basiques même à température ambiante
- Son utilisation s'avère très simple et efficace dans l'obtention d'une gamme variée de produits dont la réactivité est largement exploitée en synthèse organique
- L'utilisation de cette argile comme support solide sous irradiation des Ultrasons s'est montrée intéressante pour la synthèse des Bis(indolyl)méthanes, notamment lorsqu'elle est couplée avec l'acide acétique glacial/MeOH.
- L'avantage de cette technique réside dans la facilité de mise en œuvre, le degré de propreté (l'utilisation du support s'affranchit de la chromatographie) et les rendements satisfaisants des produits obtenus.

A notre connaissance, il y'a peu ou pas de travaux utilisant la bentonite pour la préparation des bisindolylméthanes sous activation des ultrasons.

Perspectives :

Pour améliorer les rendements des produits obtenus, il serait intéressant d'utiliser une bentonite activée à l'acide ou par des cations, afin de la rendre plus acide et permettre à la réaction de substitution de l'indole sur les aldéhydes de se réaliser sous activation des Ultrasons ou des micro-ondes, qui sont des méthodes respectueuses de l'environnement et qui permettent de réaliser des réactions en un temps record..

Références bibliographiques

- [1] T.R.A.Thomas , D.P.Kavlekar , P.A. LokaBharathi, *Mar. Drugs*, 8 (2010) 1417.
- [2] J.W.Blunt, B.R.Copp, M.H.G.Munro, P.T. Northcote , M.R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep*, 27 (2010) 165.
- [3] D.M.Roll, C.M. Ireland. *Tetrahedron Lett*, 26 (1985) 4303.
- [4] P. Djura, D.J. J. Faulkner. *Org. Chem*, 45 (1980) 735.
- [5] G. Blay et al, *Tetrahedron*, 57 (2001) 9719-9725.
- [6] H. Xu, M. Lv, *Curr. Pharm. Des.* 15 (2009) 2120-2148.
- [7] J.D. Williams, J.J. Chen, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Med. Chem*, 47 (2004)5753-5765
- [8] B.S.D. Mathada, M.B.H. Mathada, *Chem. Pharm. Bull*,57 (2009) 557-560.
- [9] G. Gurkok, N. Altanlar, S. Suzen, *Chemotherapy*, 55 (2009) 15-19.
- [10] W.Gul, M.T. Hamann, *Life Sciences*, 78 (2005) 442.
- [11] R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic Press: New York, (1996).
- [12] R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic Press: New York, (1970).
- [13] B.Jiang, C. G.Yang, J. J. Wang. *Org. Chem*, 66 (2001) 4865.
- [14] H. C.Zhang and al. *Chem. Lett*, 17 (2007) 2863.
- [15] A. Andreani and al . *J. Med. Chem*, 51 (2008) 4563e4570.
- [16] M.J.Slater and al. *Bioorg Med.Chem.Lett*.
- [17] N. Karah and al. *Bioorg. Med. Chem*,15 (2007) 5888-5891.
- [18] W.H. Dekker, H.A. Selling, J.C. Overeem, *J. Agric. Food Chem*, 23 (1975) 785-791.
- [19] (a) A. Ramirez, S. Garcia-Rubio, Current progress in the chemistry and pharmacology of akuammiline alkaloids, *Curr. Med. Chem*, 10 (2003) 1891;
(b) R.J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic, New York, (1996);
(c) N. Sirisoma, A. Pervin, J. Drewe, B. Tseng, S.X. Cai, Discovery of substituted N0-(2-oxoindol in-3-ylidene)benzohydrazides as new apoptosis inducers using a cell- and caspase-based HTS assay, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 19 (2009) 2710..
- [20] (a) J. E. Sexton, *Indoles (The Chemistry of Heterocyclic Compounds V. 25)*. Wiley: New York, (1983);(b) M. Z Wang, M. K.Wong, C. M. Che. *Chem. Eur. J*,(

2008) 14, 8353–8364; (c) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, (2005) 22, 73–103; (d) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* (2005), 1199–1222.

[21] (a) M. Bandini, A. Eichholzer, Catalytic functionalization of indoles in a new dimension, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48 (2009) 9608–9644;

(b) L. Joucla, L. Djakovitch, Transition metal-catalysed, direct and site-selective N1-, C2- or C3-arylation of the indole nucleus: 20 years of improvements, *Adv. Synth. Catal.*, 351 (2009) 673–714; (c) S. Patil, R. Patil, Synthesis and functionalization of indoles through rhodium-catalyzed reactions, *Curr. Org. Synth.*, 4 (2007) 201–222; (d) M. Bandini, A. Eichholzer, A. Umani-Ronchi, An update on catalytic enantioselective alkylations of indoles, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 4 (2007) 115–124;

[22] (a) G.R. Humphrey, J.T. Kuethe, Practical methodologies for the synthesis of indoles, *Chem. Rev.*, 106 (2006) 2875–2911; (b) S. Patil, J.K. Buolamwini, Recent uses of palladium chemistry in indole synthesis, *Curr. Org. Synth.*, 3 (2006) 477–498; (c) S. Cacchi, G. Fabrizi, Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2873–2920.

[23] (a) M. Ishikura, K. Yamada, Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, 26 (2009) 803–852; (b) K. Higuchi, T. Kawasaki, Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, 24 (2007) 843–868; (c) T. Kawasaki, K. Higuchi, Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, 22 (2005) 761–793.

[24] K.W. Lo, K.H.K. Tsang, W.K. Hui, N. Zhu, *Chem. Commun.*, (2003) 2704.

[25] J.R. Plimmer, D.W. Gammon, N.N. Ragsdale, *Encyclopedia of Argochemicals*. New York, vol. 3 (2003).

[26] R.J. Sndberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic Press, New York, (1970).

[27] T. Osawa, M. Namiki, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 4719.

[28] J. M. Frost and al, *Chem.*, 51 (2008) 1904–1912.

[29] M. C. Pirrung and al, *Comb. Chem.*, 9 (2007), 844–854.

[30] T. S. Kam and al, *Prod.*, 58 (1995) 1254–1260.

- [31] (a) M. Chakrabarty, R. Basak, Y. Harigaya. *Heterocycles*, 55 (2001) 2431–2447; (b) C. Hong, G. L. Firestone, L. F. Bjeldanes, *Biochem. Pharmacol.*, 63 (2002), 1085–1097.
- [32] S. H. Benabadi, R. Wen, J. Zheng, X. Dong, S. Yuan, *Acta Pharmacol. Sin.*, 25 (2004) 666–672
- [33] A. Sandip Sadaphal, H. Amol Kategaonkar, B. Vilas Labade, S. Murlidhar Shingare, Synthesis of bis(indolyl)methanes using aluminium oxide (acidic) in dry media. *Chinese Chemical Letters* 21 (2010) 39–42.
- [34] Najmodin Azizi, Lalleh Torkian, Mohammad R. Saidi, Highly efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 275 (2007) 109–112
- [35] (a) C. C. Silveira, S. R. Mendes, F. M. Líbero, E. J. Lenardão, Perin. *Tetrahedron Lett.*, 50 (2009) 6060–6063; (b) N. Seyedi, K. Saidi, H. Khabazzadeh. *Synth. Commun.*, 39 (2009) 1864–1870; (c) B. S. Liao, J. T. Chen, S. T. Liu. *Synthesis* (2007) 3125–3128; (d) M. L. Deb, P. J. Bhuyan. *Tetrahedron Lett.*, 47 (2006) 1441–1443; (e) M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Karmakar, S. Arima, Y. Harigaya. *Heterocycles*, 68 (2006) 331–338; (f) V. Nair, N. Vidya, K. G. Abhilash, *Tetrahedron Lett.*, 47 (2006) 2871–2873; (g) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkinson. *Org. Biomol. Chem* 3 (2005) 4043–4045.
- [36] W. E. Noland, M. R. Venkiteswaren, C. G. Richards, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 4241.
- [37] G. Babu, N. Sridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun.*, 30 (2000) 1609–1614.
- [38] D. P. Chen, L. B. Yu, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 4467.
- [39] (a) M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, et al. *Catal. Commun.*, 8 (2007) 173; (b) X. L. Mi, S. Z. Luo, J. Q. He, et al. *Tetrahedron Lett.*, 45 (2004) 4567.
- [40] (a) C. Praveen, Y. W. Sagayaraj, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, 50 (2009) 644; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, V. S. R. Murthy, et al. *Synthesis*, (2003) 783.
- [41] M. H. Xie, F. D. Xie, G. F. Lin, et al. *Tetrahedron Lett.*, 51 (2010) 1213.
- [42] (a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, Ch. V. S. R. Murthy, G. Mahesh Kumar, Ch. Madan, *Synthesis*, (2001) 783; (b) R. Nagrajan, P. T. Perumal, *Chem. Lett.*, 3 (2004) 288;

- (c) C. Ramesh, J. Banerjee, R. Pal, B. Das, *Adv. Synth. Catal.*, 345 (2003) 557; (d) Z.-H. Zhang, L. Yin, Y.-M. Wang. *Synthesis*, (2005) 1949.
- [43] (a) A. Kamal, A. Qureshi. *Tetrahedron*, 19 (1963) 513;
 (b) R.S. Pankajkumar, U.S. Devendrapratap, D.S. Shrinivas, *Synth. Commun.*, 35 (2005) 2133,
- [44] G.V.M. Sharma, J.J. Reddy, P.S. Lakshmi, et al. *Tetrahedron Lett.*, 45 (2004) 7729.
- [45] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, Ch. V.S.R. Murthy, G. Mahesh Kumar, Ch. Madan, *Synthesis*, (2001) 783.
- [46] D. Chen, L. Yu, P.G. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 4467.,
- [47] (a) G.H. Posner, D.Z. Rogers, C.M. Kinzing, et al. *Tetrahedron Lett.*, 16 (1975) 3597; (b) G.H. Posner, A.W. Runquist, *Tetrahedron Lett.*, 16 (1975) 3601; (c) G.H. Posner, R.B. Perfetti, A.W. Runquist, *Tetrahedron Lett.*, 17 (1976) 3499; (d) G.H. Posner, M.J. Chapdelaine, *Tetrahedron Lett.*, 18 (1977) 3227..
- [48] A.V. Reddy, K. Ravinder, V.L.N. Reddy, T.V. Goud, V. Ravikant, Y. Venkateswarlu, *Synth. Commun.*, 33 (2003) 3687.
- [49] Abolfazl Olyaei, Bahareh Shams, Mahdieh Sadeghpour, Fatemeh Gesmati, Zeinab Razaziane, A simple solvent and catalyst-free green synthesis of novel N-[(1H-indol-3-yl)arylmethyl]heteroarylamines. *Tetrahedron Letters*, 51 (2010) 6086–6089.
- [50] (a) C.J. Li, Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon–carbon bond formations: a decade update, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 3095;
 (b) J.T. Li, M.X. Sun, SiO₂·12WO₃·24H₂O: a highly efficient catalyst for the synthesis of 5-arylidene barbituric acid in the presence of water, *Aust. J. Chem.*, 62 (2009) 353.
- [51] (a) M.L. Deb, P.J. Bhuyan, An efficient and clean synthesis of bis(indolyl)-methanes in a protic solvent at room temperature, *Tetrahedron Lett.*, 47 (2006) 1441; (b) N. Azizi, L. Torkian, M.R. Saidi, Highly efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in water, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 275 (2007) 109;
 (c) M.A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, Z. Tanbakouchian, A new catalytic method for the preparation of bis-indolyl and tris-indolyl methanes in aqueous media,



- Catal. Commun, 8 (2007) 173;(d) R. Ghorbani-Vaghei, H. Veisi, H. Keypour, A.A. Dehghani-Firouzabadi, A practical and efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in water, synthesis of di-, tri-, and tetra(bis-indolyl)methanes under thermal conditions catalyzed by oxalic acid dehydrate, Mol. Divers, 14 (2010) 87; (e) N.D. Kokare, J.N. Sangshetti, D.B. Shinde, Oxalic acid as a catalyst for efficient synthesis of bis(indolyl)methanes, and 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]- xanthenes in water, Chin. Chem. Lett, 19 (2008) 1186; (f) S. Sobhani, E. Safaei, A.R. Hasaninejad, S. Rezazadeh, An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in aqueous media, J. Organomet. Chem, 694 (2009) 3027.
- [52] Sara Sobhani , Elham Safaei , Ali-Reza Hasaninejad , Soodabeh Rezazadeh a ,An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in aqueous media. Journal of Organometallic Chemistry ,694 (2009) 3027–3031
- [53] Yong Lei Yang , Ning Ning Wan , Wen Ping Wang , Zheng Feng Xie , Ji De Wang ,Synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by Schiff base–Cu(II) complex, Chinese Chemical letters, (2011) .
- [54] T.Vinod Kamble , R.Kailash Kadam, S.Neeta Joshi, B. Dnyanoba Muley, HClO₄–SiO₂ as a novel and recyclable catalyst for the synthesis of bis-indolylmethanes and bis-indolylglycoconjugates. Catalysis Communications,8(2007) 498–502.
- [55] Ji-Tai Li , Ming-Xuan Sun, Gen-Ye He, Xiao-Ya Xu ,Efficient and green synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by ABS in aqueous media under ultrasound irradiation. Ultrasonics Sonochemistry, 18 (2011) 412–414.
- [56] S.Ratnadeep Joshi, G. Priyanka Mandhane, D. Santosh Diwakar, H . Charansingh Gill , Ultrasound assisted green synthesis of bis(indol-3-yl)methanes catalyzed by 1-hexenesulphonic acid sodium salt. Ultrasonics Sonochemistry ,17(2010)298-300.
- [57] Zhengyan Fu , Huawu Shao ,An efficient synthesis of 3-substituted indole derivatives under ultrasound irradiation.Ultrasonics Sonochemistry, 18 (2011) 520–526.
- [58] The Alkaloids. Specialist Periodical Reports,the Chemical Society: London,(1971).

- [59](a) M. Amat, S. Hadida, G. Pshenichnyi, J. Bosch, *J. Org. Chem*, 62 (1997)3158
;
- ; (d) R. J.Sundberg, In *The Chemistry of Indoles*. Blomquist, A. T., Ed.; Academic: New York, NY, (1970);
- [60] (a) T. S. Kam, In *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives*. S.W.Pelletier , Ed.;Pergamon: Amsterdam, (1999) Vol. 4, p 429; (b) C. A. Bradfield, L. F. J.Bjeldanes, *Toxicol. Environ. Health*, 21 (1987) 311-313; (c) R. H.Dashwood, L.Uyetake, A. T.Fong, J. D.Hendricks, G. S. Bailey, *Food Chem. Toxicol*, 27 (1987) 385-392.
- [61] (a) J.J. Michnovicz, H.L. Bradlow, Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr. Cancer* ,16 (1991) 59; (b) X.K. Ge, S. Yannai, G. Fennert, N. Gruener, F.A. Gares, 3,30-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 228 (1996) 153.
- [62](c) K. Sujatha, P.T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendran, Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes.*Indian J. Chem*, 48B(2009) 267;(d) A. Javad, T. Fatemeh, R.M. Mohammad, Ammonium chloride catalyzed onepot synthesis of diindolylmethanes under solvent-free conditions. *Catal. Commun*, 8 (2007) 1117.
- [63] S.Tsujii, K. L. Rinehart, S. P.Gunasekera, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S.Lui, Pomponi, S. A. M. C.Diaz, *J. Org. Chem*, 53(1988) 5446—5453.
- [64] S.Kohmoto, Y. Kashman, O.J. Mc Connell, J. Rinehart, A. Wright, F.J. Koehn, *Org. Chem*, 53 (1988) 3116.
- [65] S.A.Morris , R.J. Andersen, *Tetrahedron*, 46 (1990) 715.
- [66] S.Sakemi, H.H. Sun, *J. Org. Chem*, 56 (1991) 4304.
- [67] L.M.Murray , T.K.Lim, J.N.A. Hooper, R.J. Capon, *Aust. J. Chem*, 48 (1995) 2053.
- [68] K. Bartik and al *Can. J. Chem*, 65 (1987) 2118.
- [69] S.A.Morris, R.J. Andersen, *Can. J. Chem*, 67 (1989) 677.
- [70] J.Shin, Y.Seo, K.W.Cho , J.R. Rho, C.J. Sim, *J. Nat. Prod*, 62 (1999) 647.

- [71] J.-Y. Su, Y. Zhu, L. Zeng and al J. Nat. Prod, 60 (1997) 1043–1044.
- [72] (a) G. J. Aguilar-Santos, Chem. Soc. (1970) 842–843; (b) J. G. Schwede, J. H. Cardellina, S. H. Grode, T. R. James, Jr. Blackman, A. J. Phytochemistry, 26 (1986) 155–158.
- [73](a) A. S. R. Anjaneyulu, C. V. S. Prakash, U. V. Mallavadhani, Phytochemistry, 30 (1991) 3041–3042; (b) Capon, R. J.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R. Phytochemistry, 22 (1983) 1465–1467; (c) M. B. Govenkara, S. Wahidulla, Phytochemistry 54 (2000) 979–981; (d) M. Gavagnin, E. Mollo, D. Montanaro, J. Ortea, G. J. Cimino, Chem. Ecol 26 (2000), 1563–1578; (e) M. F. Raub, J. H. Cardellina, J. G. Schwede, Phytochemistry, 26 (1987) 619–620; (f) H. C. Schröder, F. A. Badria, S. N. Ayyad, R. Batel, M. Weins, H. M. A. Hassenein, B. Kurelec, W. E. G. Müller, Environ. Toxicol. Pharmacol, 5 (1998) 119–126.
- [74] M. Salmoun, C. Devijver, J. C. Braekman, R. W. M. van Soest
5-Hydroxytryptamine-Derived Alkaloids from Two Marine Sponges of the Genus *Hyrtios*, American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy, *Netherlands* (2002)
- [75] H. Jee Jung, B. Pramod Shinde, J. Hong, Y. Liu, C. Ja Sim, Secondary metabolites from a marine sponge *Discodermia calyx* Biochemical Systematics and Ecology, 35 (2007) 48–51.
- [76] (a) T. Osawa, M. Namiki, Tetrahedron Lett, 24 (1983) 4719; (b) S. A. Sadaphal, A. H. Kategaonkar, V. B. Labade, et al. Chin. Chem. Lett, 21 (2010) 39.
- [77] (a) S. M. Ma, S. C. Yu, Org. Lett, 7 (2005) 5063; (b) W. E. Noland, M. R. Venkiteswaran, C. G. Richards, J. Org. Chem, 26 (1961) 4241. (c) C. C. Silveira, S. R. Mendes, F. M. Líbero, E. J. Lenardão, G. Perin, Tetrahedron Lett, 50 (2009) 6060–6063; (d) N. Seyedi, K. Saidi, H. Khabazzadeh, Synth. Commun. 39 (2009) 1864–1870; (e) B. S. Liao, J. T. Chen, S. T. Liu Synthesis, (2007) 3125–3128; (f) M. L. Deb, P. J. Bhuyan, Tetrahedron Lett. 47 (2006) 1441–1443; (g) M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Karmakar, S. Arima, Y. Harigaya, Heterocycles 68 (2006) 331–338; (h) V. Nair, N. Vidya, K. G. Abhilash, Tetrahedron Lett, 47 (2006) 2871–2873; (e) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkinson, Org. Biomol. Chem, 3 (2005) 4043–4045.
- [78] (a) G. Babu, N. Sridhar, P. T. Perumal, Synth. Commun, 30 (2000) 1609–1614; (b) D. P. Chen, L. B. Yu, P. G. Wang, Tetrahedron Lett, 37 (1996) 4467

- [79] (a) A. Chatterjee, S. Manna, J. Benerji, et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, I* (1980) 553;(b) W.E. Noland, M.R. Venkiteswaran, C.G. Richards, *J. Org. Chem*, 264 (1961) 241;(c) G. Babu, N. Sridhar, P.T. Perumal, *Synth. Commun*, 301 (2000) 609;(d) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, C.V.S.R. Mueth, et al. *Synthesis*, (2001) 783;(e) J. Banerji, A. Chatterjee, S. Manna, et al. *Heterocycles*, 15 (1981) 325;(f) A. Chatterjee, R. Chakrabarthy, B. Das, et al. *Heterocycles*, 34 (1992) 259
- [80] (a) A. Chatterjee, S. Manna, J.Benerji, C.Pascard, T.Prange, *J. J. Shoolery, Chem. Soc., Perkin Tran, I*(1980)553 ; (b) W. E.Noland, M. R.;Venkiteswaran, C.G. Richards, *J. Org. Chem*26,(1961) 4241.
- [81] (a) G.Babu, N. Sridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun*, 30 (2000) 1609. (b) Y. M.Wang, Z.Wen, X. M. Chen, D. M.Du, T.Matsuura, J. B. Meng, *J. Heterocycl. Chem*,3,(1998) 313. (c) J. S. Yadav, B. V. S.Reddy, C. V. S. R. Mueth, G. M.Kumar, C. Madan, *Synthesis* (2001) 783.
- [82] W.E. Noland, M.R. Venkiteswaren, C.G. Richards, *J. Org. Chem*, 26 (1961) 4241.
- [83] (a)X.M. He, S.H. Hu, K. Liu, et al. *Org. Lett*, 8 (2006) 333 ; (b) B. S.Liao, J. T.Chen, S. T. Liu, *Synthesis*, (2007) 3125–3128; (c) M. L.Deb, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett* 47(2006)1441-1443 ;;(d)M.Chakrabarty,A.Mukherji,S.Karmakar,S.Arima,Y.Harigaya, *Heterocycles* , 68 (2006) 331–338; (e) V.Nair, N.Vidya, K. G. Abhilash, *Tetrahedron Lett*, 47 (2006) 2871–2873; (g) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem*, 3 (2005) 4043–4045.
- [84] N.Seyedi, K. Saidi, H. Khabazzadeh, *Synth. Commun*, 39 (2009) 1864–1870.
- [85] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, G. Satheesh, et al. *Tetrahedron Lett*, 44 (2003) 2221.
- [86] B.P. Bandgar, K.A. Shaikh, *Tetrahedron Lett*, 44 (2003) 1959.
- [87] G.V.M. Sharma, J.J. Reddy, P.S. Lakshmi, et al. *Tetrahedron Lett*,45 (2004) 7729.
- [88] J. Azizian, F. teimouri, M.R. Mohammadizadeh, *Catal. Commun*,8 (2007) 1117.
- [89] N. Azizi, L. Torkian, M.R. Saidi, *J. Mol. Catal. A: Chem*, 275 (2007) 109.
- [90] M.A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, et al. *Catal. Commun*, 8 (2007) 173.
- [91] S. Sato, T. Sato, *Carbohydr. Res*,340 (2005) 2251.
- [92] M.H. Xie, F.D. Xie, G.F. Lin, et al. *Tetrahedron Lett*, 51 (2010) 1213.

- [93] A.Hasaninejad, A. Zare, H. Sharghi, Kh.Niknam, M. Shekouhy, *Arkivoc*, 14 (2007),39–50.
- [94] J. S.Yadav, B. V.Subba Reddy, B.Padmavani, M. K. Gupta, *Tetrahedron Lett*, 45 (2004) 7577–7579
- [95] M.Karthik, C. J.Magesh, P. T. Perumal, M.Palanichamy, B.Arabindoo, V.Murugesan, *Appl. Catal. A: Gen*, 286 (2005) 137–141.
- [96] Ch. J.Magesh, R. Nagarajan, M.Karthik, P. T. Perumal, *Appl. Catal. A: Gen*, 266 (2004) 1–10.
- [97] B. P.Bandgar, K. A. Shaikh, *Tetrahedron Lett*, 44 (2003) 1959–1961.
- [98] Sh.-J.Ji, S.-Y.Wang, Y.Zhang, T.-P. Loh, *Tetrahedron* , 60 (2004) 2051–2055.
- [99] M.Chakrabarty, N.Ghosh, R.Basak, Y. Harigaya, *Tetrahedron Lett*, 43 (2002) 4075–4078.
- [100] R. Nagarjan, P.T. Perumal, *Chem. Lett*, 3 (2004) 288.
- [101] A.V. Reddy, K. Ravinder, V.L.N. Reddy, T.V. Goud, V. Ravikant,Y. Venkateswarlu, *Synth. Commun*, 33 (2003) 3687- 337.
- [102] C. Ramesh, J. Banerjee, R. Pal, B. Das, *Adv. Synth. Catal*,345 (2003)557.,
- [103] L.-P. Mo, Z.-C. Ma, Z.-H. Zhang, *Synth. Commun*, 35 (2005) 1997.,
- [104] P.R. Singh, D.U. Singh, S.D. Samant, *Synth. Commun*,35 (2005)2133.,
- [105] W.-J. Li, X.-F. Lin, J. Wang, G.-L. Li, Y.-G. Wang, *Synth. Commun*,35 (2005) 2765.
- [106] J.-T. Li, H.-G. Dai, W.-Z. Xu, T.-S. Li, *Ultrason. Sonochem*,13(2006) 24.
- [107] Z.-H. Zhang, L. Yin, Y.-M. Wang, *Synthesis*, (2005) 1949..
- [108]L.M. Wang, J.W. Han, H. Tian, et al. *Synlett* ,(2005) 337.,
- [109] G.V.M. Sharma, J.J. Reddy, P.S. Lakshmi, et al. *Tetrahedron Lett*, 45 (2004) 7729.,
- [110] B.P. Bandgar, S.V. Bettigeri, N.S. Joshi, *Monatsh. Chem*, 135 (2004) 1265.,
- [124] S.V. Nadkarni, M.B. Gawande, R.V. Jayaram, et al. *Catal. Commun*, 9 (2008) 1728.,
- [111] N. Azizi, L. Torkian, M.R. Saidi, *J. Mol. Catal. A: Chem*, 275 (2007) 109.
- [112] V.T. Kamble, A.V. Patil, B.P. Bandgar, *Arkivoc* ,16 (2007) 252.
- [113] M.L.Deb , P.J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett*,47(2005) 1441–1443.
- [114] M.Hosseini, *Acta Chim. Slovenica*, 54(2007)354–359.

- [115] Z.H.Zhang, L.Yin, Y.M. Wang, *Synthesis*, 12(2005)1949–1954.
- [116] J.T.Li, H.G. Dai, W.Z. Xu, T.S. Li, *Ultrasonics Sonochem*, 13(2006) 24–27.
- [117] G. Penieres, J.G.Garcia, J.L.Gutie' rrez, C.Alvarez, *GreenChem*, 5 (2003)337–339.
- [118] V.T. Kamble and al, *Catal. Commun*, 8(2007) 498–502.
- [119] M. Xia, S.H.Wang, W.B. Yuan, *Synth. Commun*, 34(2004) 3175–3182.
- [120] Ramesh, C., Banerjee, J., Pal, R., Das, B., 2003. *Adv. Synth. Catal.* 345, 557–559
- [121] H.Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J.Mol. Catal. A: Chem*, 253(2006) 249–251.
- [122] M.A.Zolfigol and al. *Mol. Divers*, 12(2008)203–207.

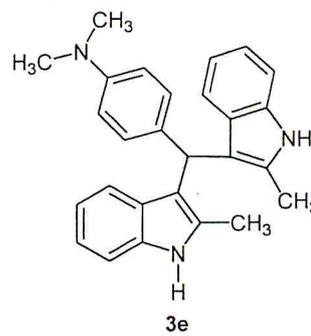
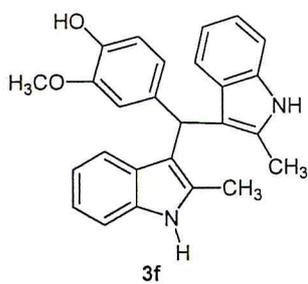
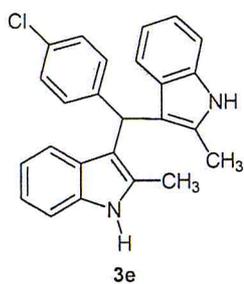
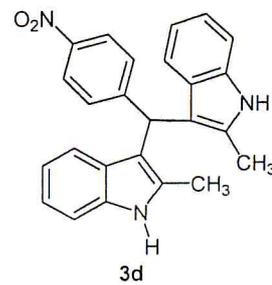
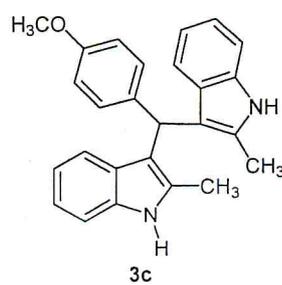
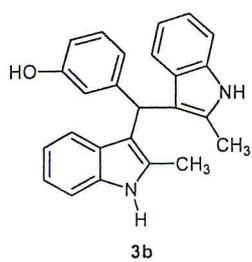
ANNEXES

Formulaire des produits

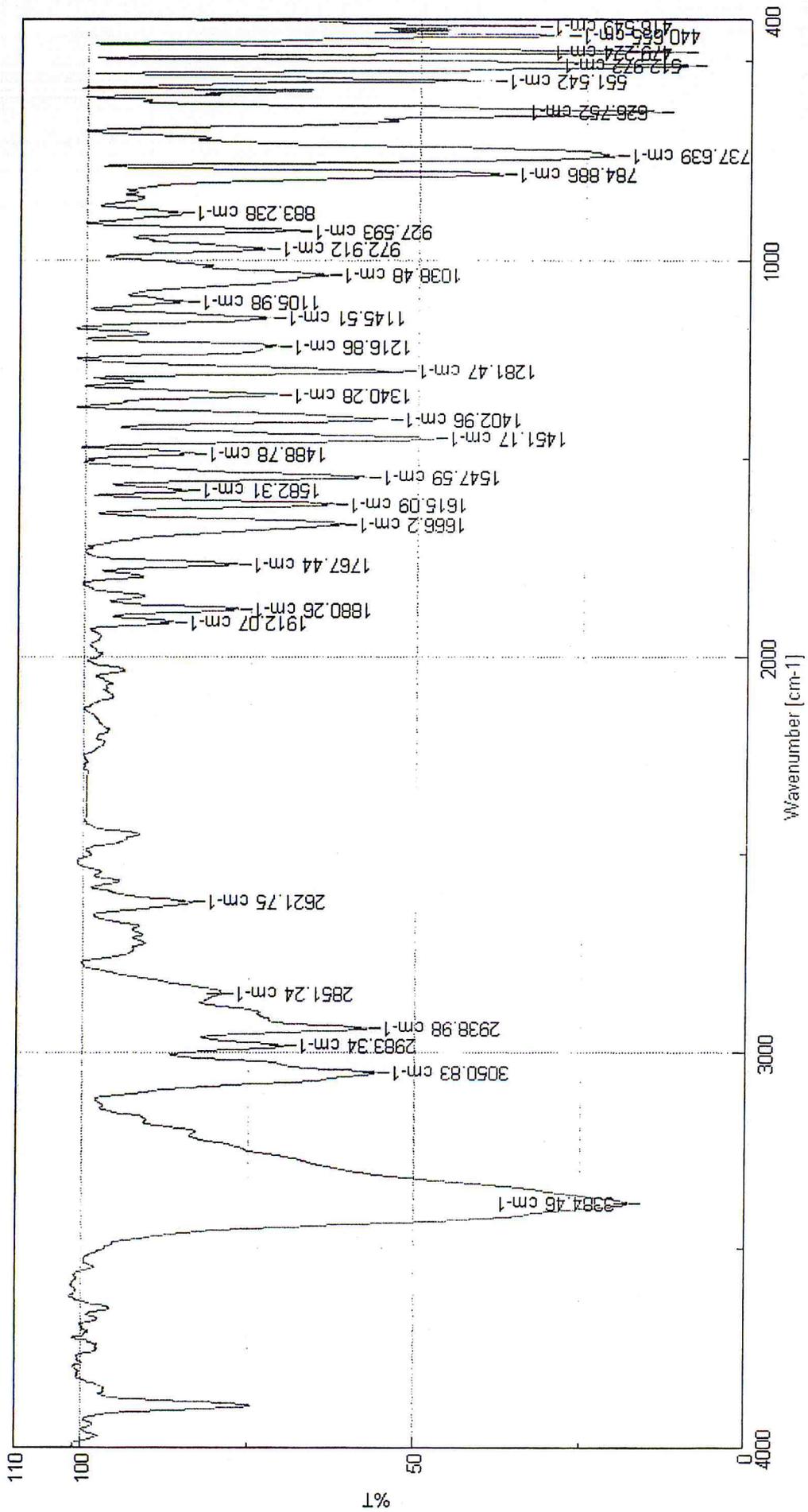
2-méthylindole



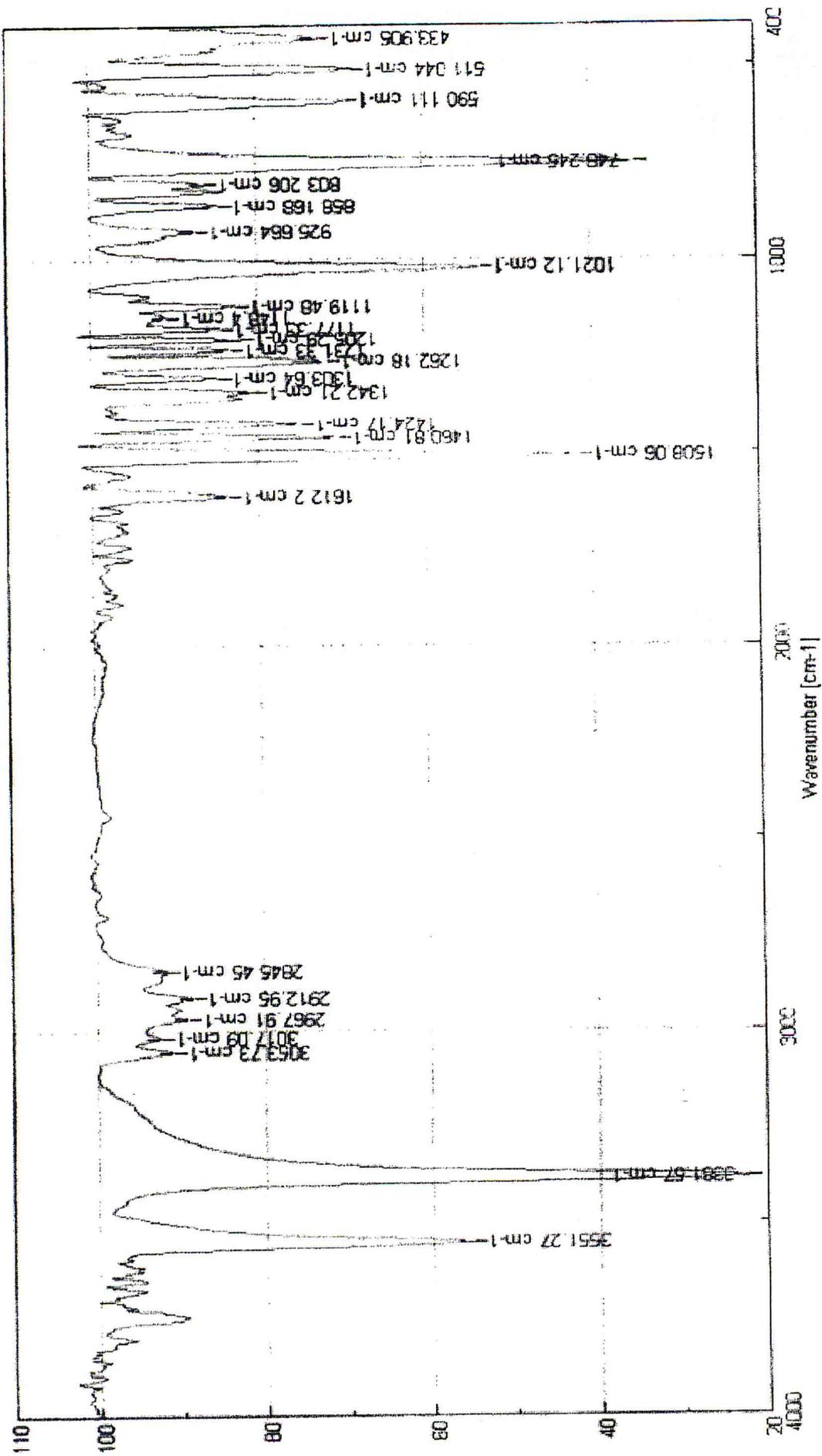
Les Bis(indolyl)méthanés



Spectres IR :

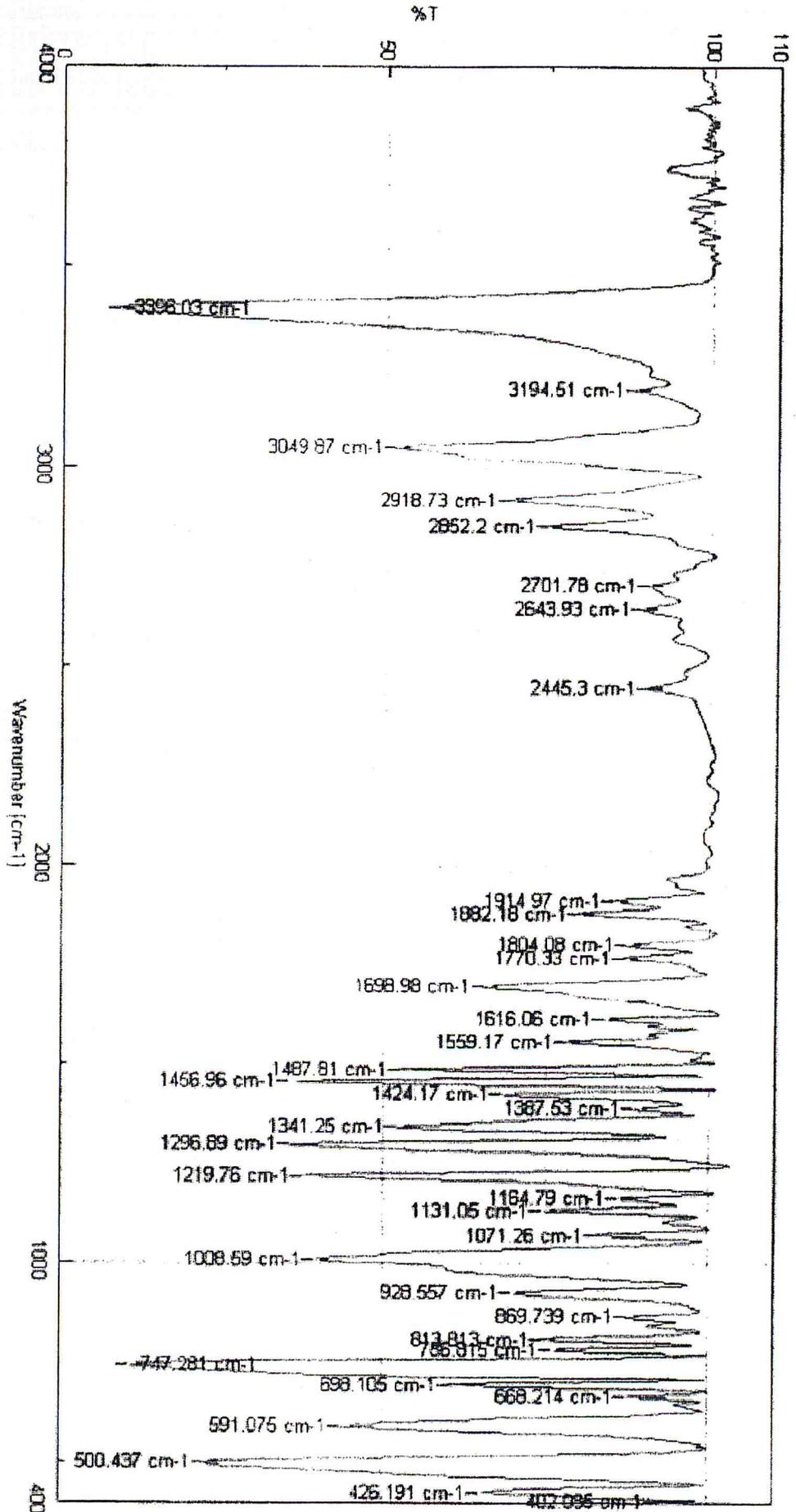


Spectre IR méthyl-indole

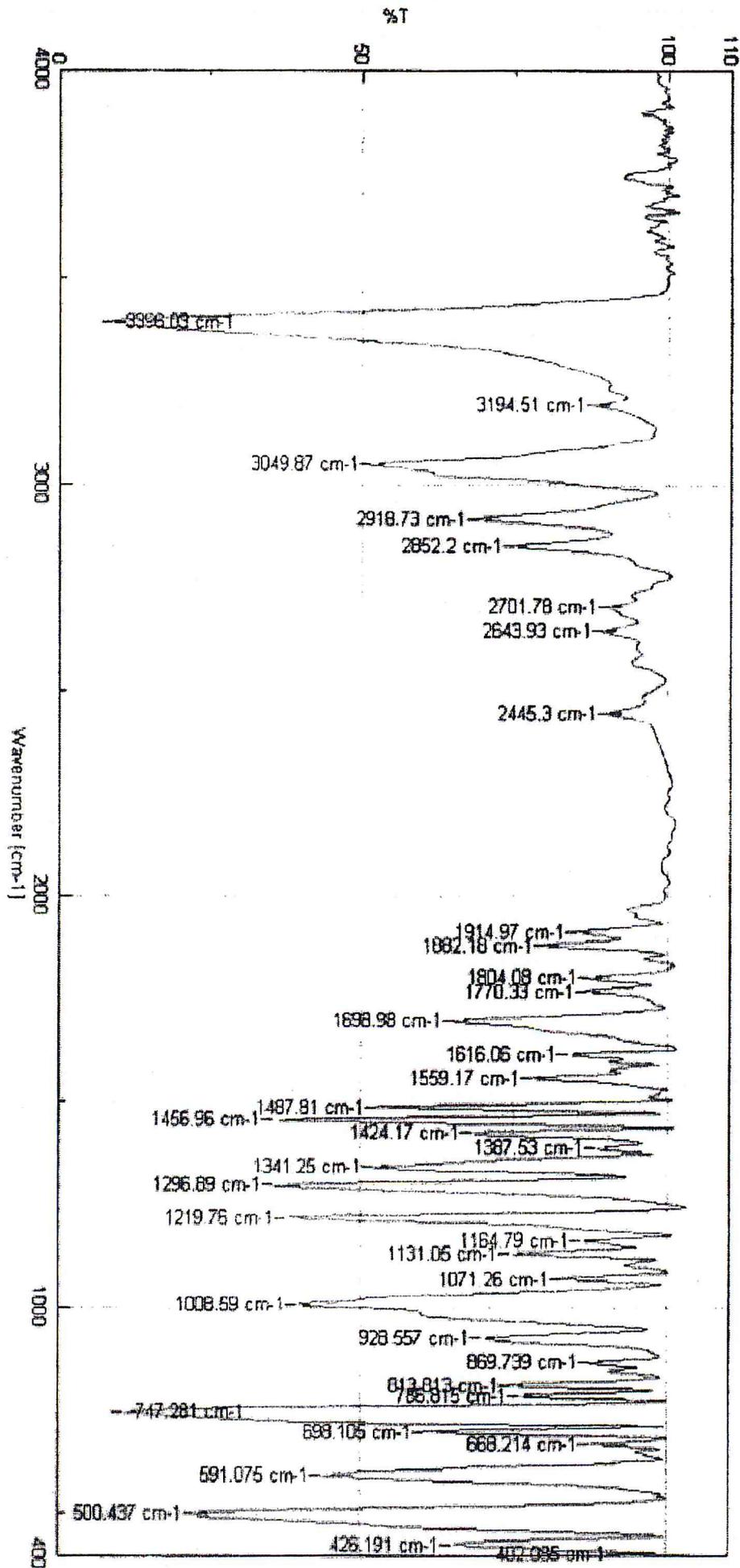


Spectre IR de la vanilline

Spectre IR du 3-OH



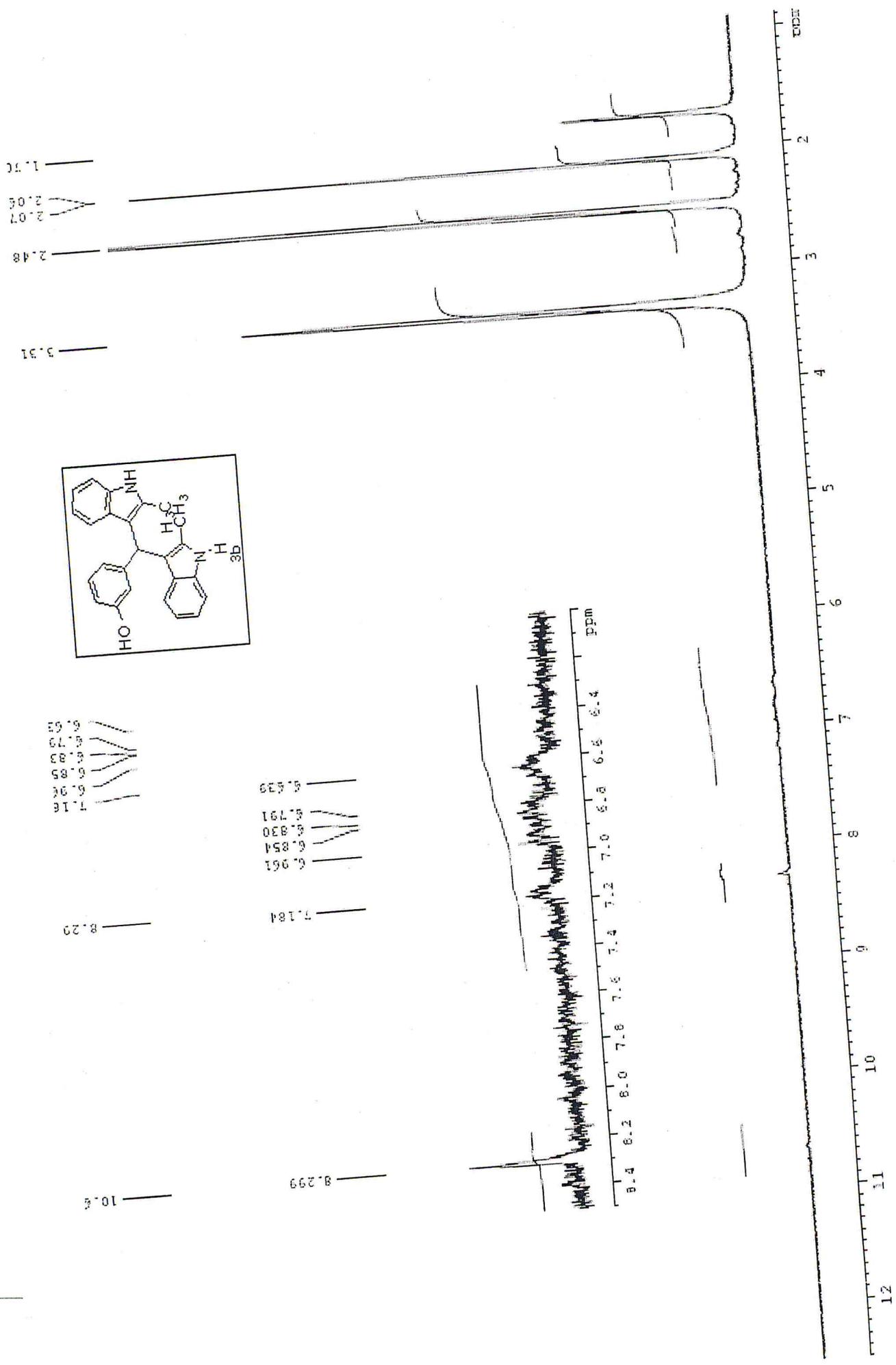
Spectre IR du benzaldéhyde

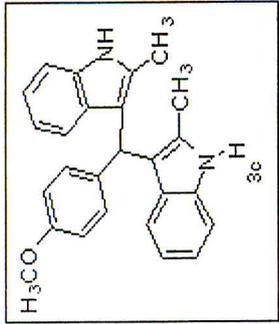


Spectres RMN

Spectres RMN

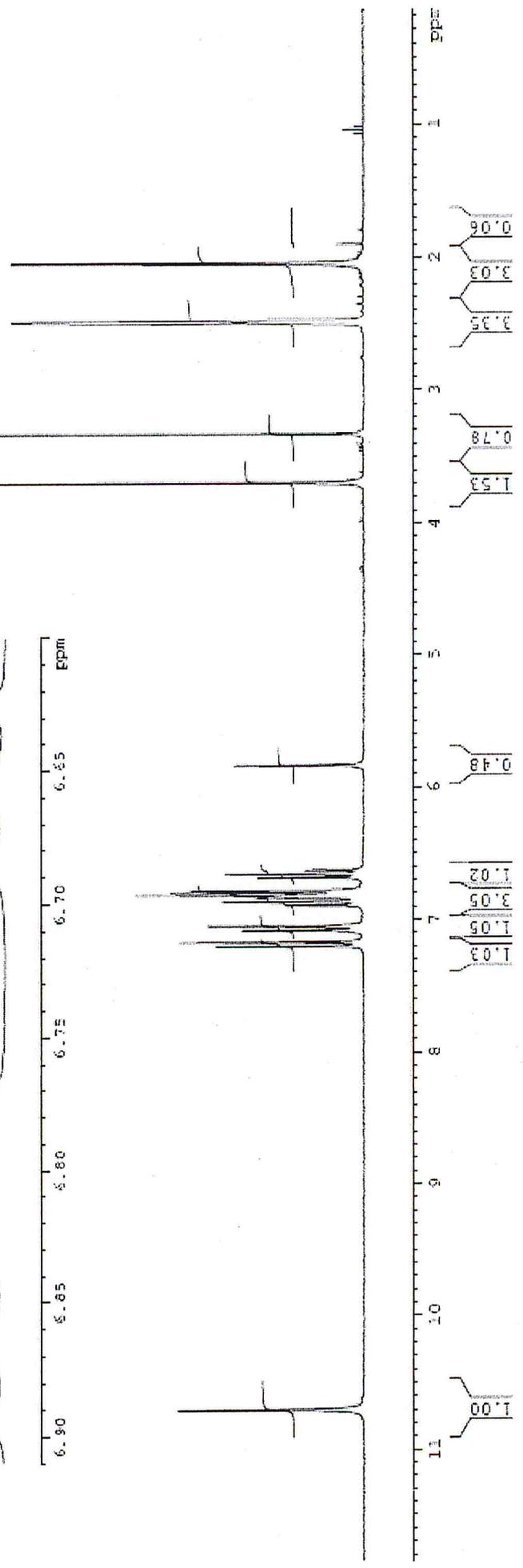
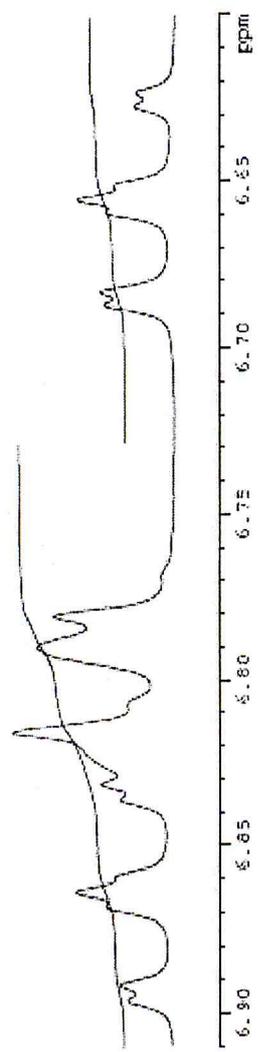
H1 :



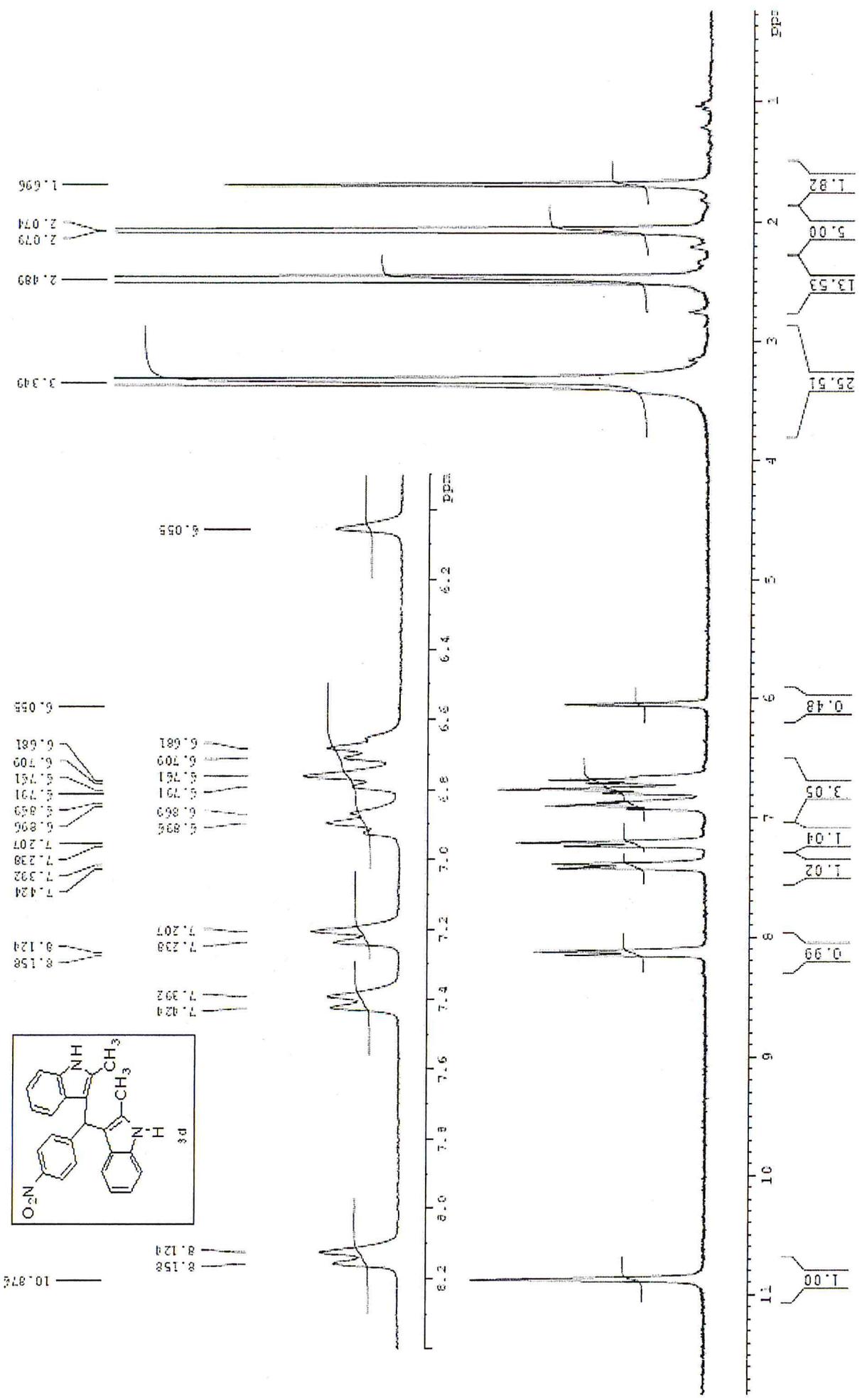


- 2.033
- 2.037
- 2.081
- 2.055
- 3.715
- 3.329

- 5.837
- 6.624
- 6.628
- 6.632
- 6.656
- 6.660
- 6.683
- 6.687
- 6.701
- 6.705
- 6.708
- 6.816
- 6.832
- 6.837
- 6.864
- 6.868
- 6.892
- 6.896
- 7.049
- 7.083
- 7.170
- 7.201
- 6.687
- 6.683
- 6.790
- 6.790
- 6.808
- 6.816
- 6.832
- 6.837
- 6.864
- 6.892
- 6.896
- 10.69



- 11.00
- 10.03
- 1.05
- 3.05
- 1.02
- 0.48
- 1.53
- 0.78
- 3.35
- 3.03
- 0.06



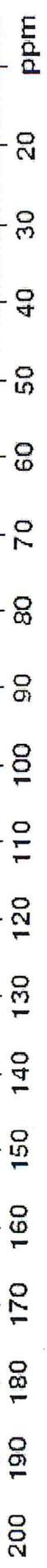
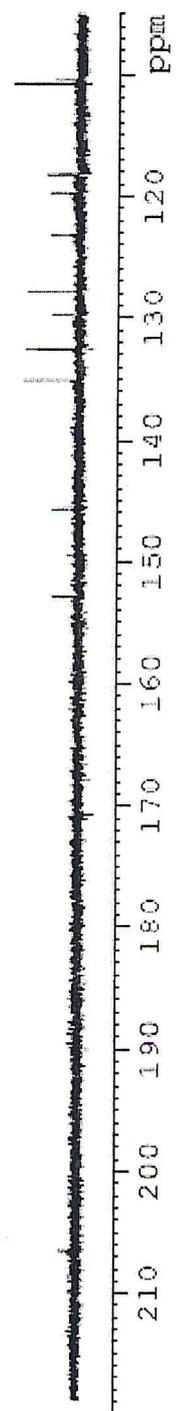
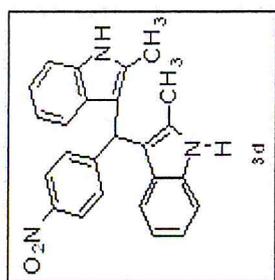
cw b4s 13cpd 6h

206.50
206.503
11.87
24.34
30.64
38.43
38.51
38.77
40.10
40.44

152.95
145.63

135.05
132.52
129.78
127.61
123.20
119.71
118.20
152.859
110.78
110.48
145.632

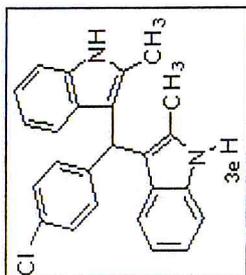
135.061
132.525
129.782
127.812
123.205
119.709
116.197
110.778
110.477



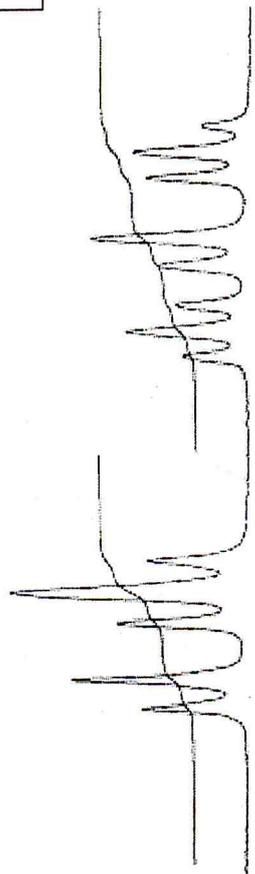
cw b6 s

10.783

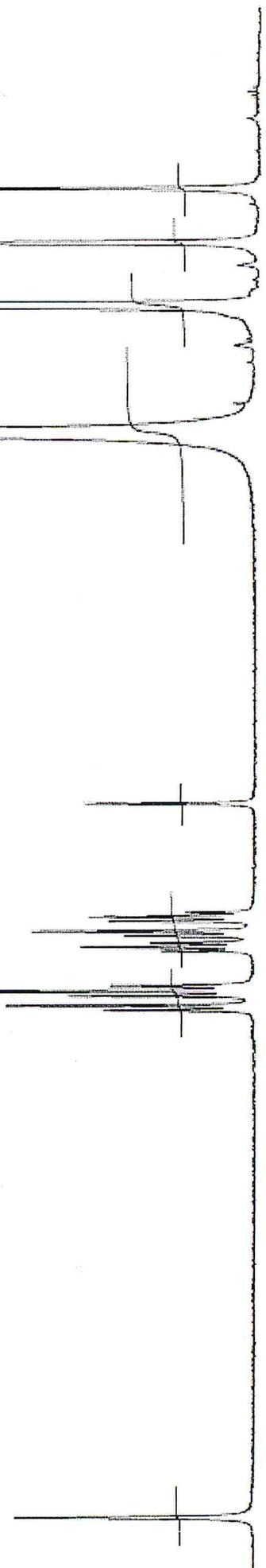
7.312
7.276
7.213
7.176
7.141
7.112
7.175
7.141
5.875
6.793
6.768
6.698
6.658
5.895



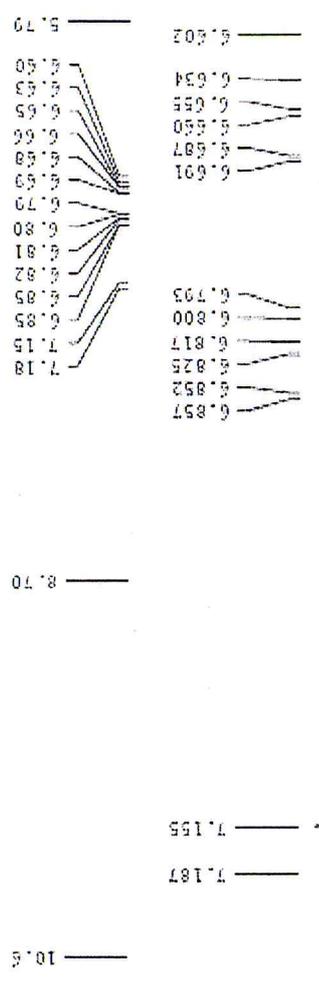
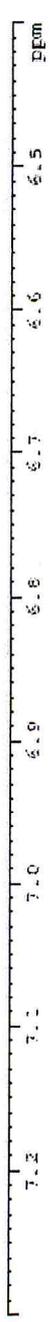
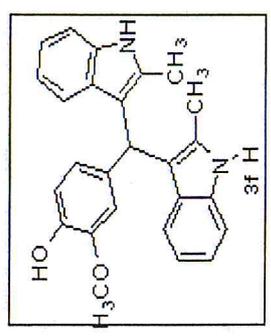
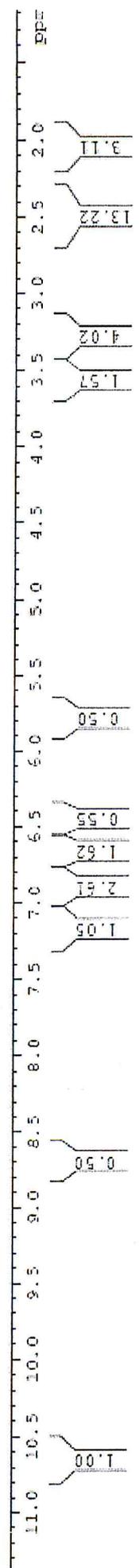
3.349
2.501
2.070
2.058
1.697



7.4 7.3 7.2 7.1 7.0 6.9 6.8 6.7 6.6 ppm



11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm



Spectre
RMN¹³ C

cw b5 s

10.463

7.206
7.172
7.018
6.984
6.885
6.855
6.837
6.800
6.658
6.632
6.598

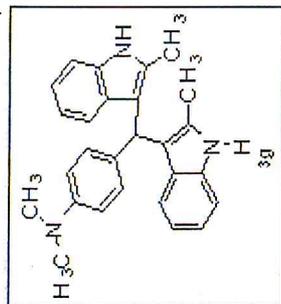
5.798

7.206
7.172
7.018
6.984

6.888
6.658
6.632
6.598

3.173

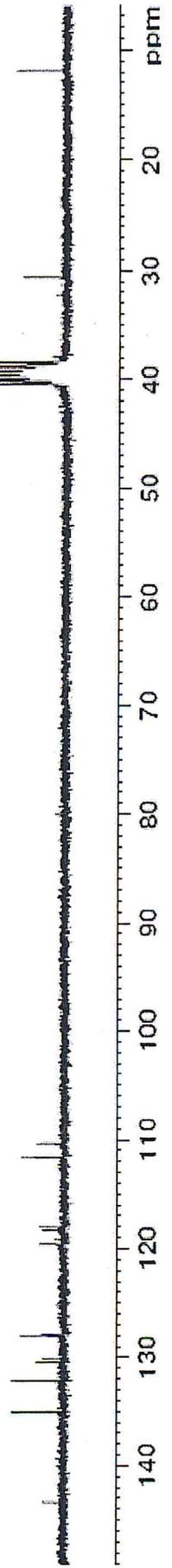
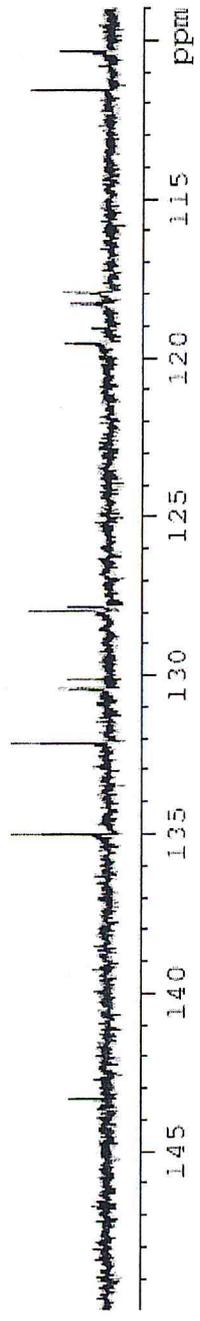
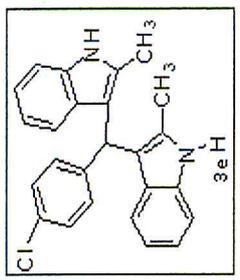
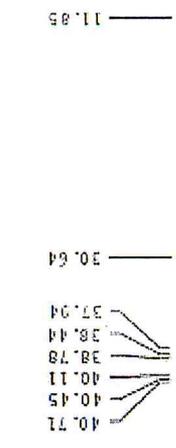
2.830
2.496
2.489
2.483
2.077
2.035
1.748



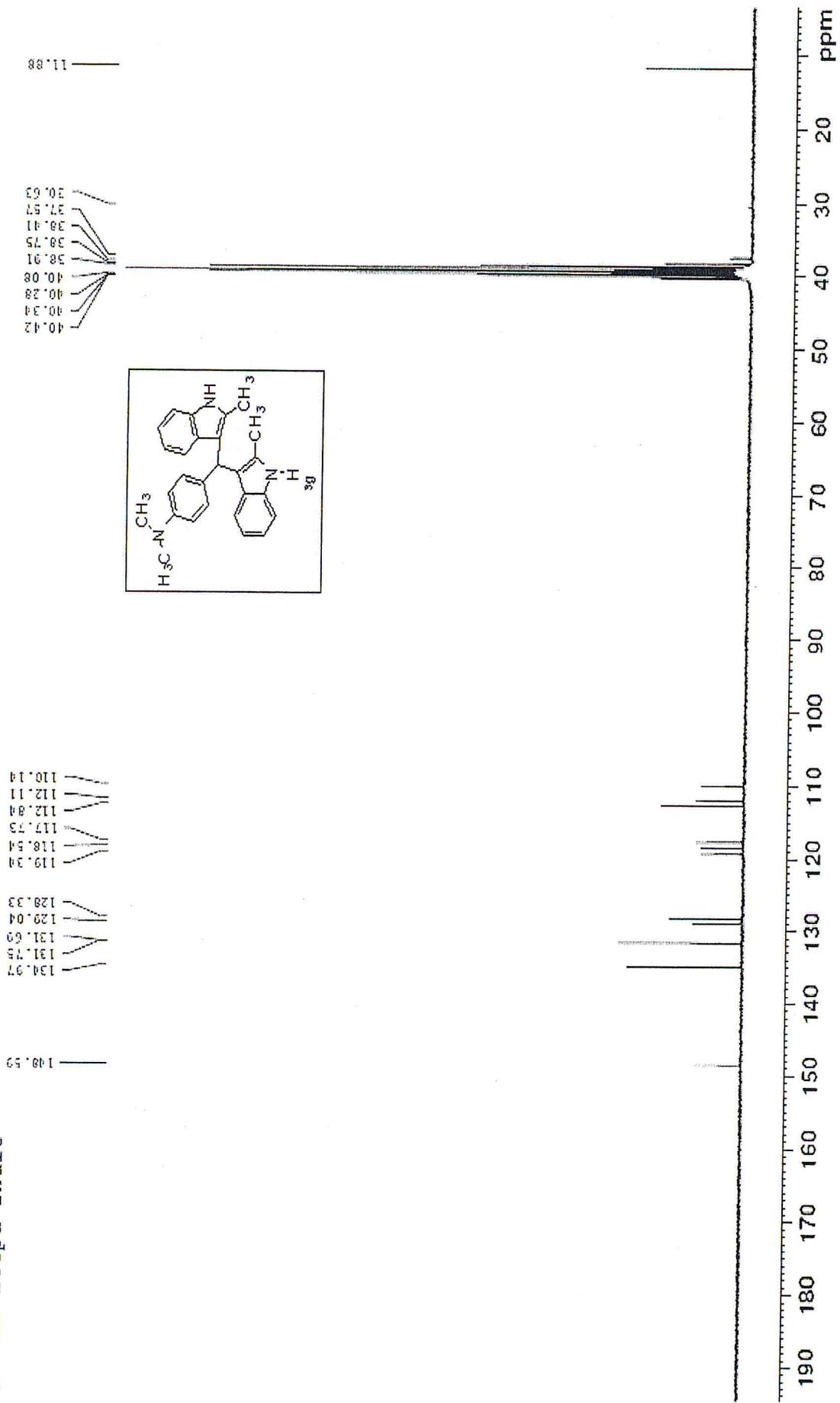
7.25 7.20 7.15 7.10 7.05 7.00 6.95 6.90 6.85 6.80 6.75 6.70 6.65 6.60 6.55 6.50 6.45 ppm

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm

cw b6s 13cpd 5h



cw b5s 13cpd 1nuit



cw b3s_13cpd 5h

157.26

135.05
134.99
131.83
129.49
128.20

119.41
118.95
117.81
113.23
112.46
110.21

54.88

40.79
40.45
40.12
39.29
38.78
38.45
37.70
30.64

11.86

