

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE : DE SCIENCES
DOMAINE : SCIENCES DE
LA MATIÈRE



DÉPARTEMENT : CHIMIE
OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

N°:

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Par :

DEBIH KHAOULA & AHMED ABDELMALEK RACHIDA

INTITULÉE

CARACTÉRISATIONS ET PROPRIÉTÉS
DES COMPOSÉS
HÉTÉROCYCLIQUES ET LEUR ACTIVITÉ
BIOLOGIQUE

SOUTENU DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE:

DR . DJERIOUI AMMAR	UNIVERSITÉ M'SILA	PRÉSIDENT
DR . LEBID MAHMOUD	UNIVERSITÉ M'SILA	EXAMMINATEUR
DR . LAIB NOURI	UNIVERSITÉ M'SILA	RAPPORTEUR

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2024 /2025

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à N. laib pour sa disponibilité, ses conseils avisés, son encadrement rigoureux et son soutien tout au long de ce travail.

Nous remercions également l'ensemble des enseignants et enseignantes du département de chimie pour la qualité de leur enseignement et leur accompagnement tout au long de notre formation.

Nous n'oublions pas de remercier chaleureusement notre famille et nos amis, pour leur patience, leur encouragement constant et leur soutien moral inestimable.

Enfin, à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ce travail, nous adressons nos sincères remerciements.



DÉDICACE

Louange à Dieu, par Sa grâce les bonnes œuvres
s'accomplissent,
et par la patience et les prières, les objectifs se réalisent.

À mon cher père miloud,
exemple de force, de persévérance et de sagesse,
merci pour ton soutien inconditionnel et ta présence rassurante.

À ma douce mère nouara,
source d'amour et de tendresse infinie,
que Dieu te récompense pour chacun de tes sacrifices et exauce
toutes tes prières.

À mes chères sœurs amira, rahaf et arwa,
merci pour votre amour et vos encouragements constants.

À mon frère sohaib,
Et enfin, à tous mes professeurs,
je vous adresse ma profonde gratitude pour vos enseignements et
votre bienveillance.

Vous avez été des guides précieux dans cette aventure
académique.

Je vous dédie ce travail avec tout mon respect et ma
reconnaissance.

Debiḥ khacusa



Je dédie ce modeste travail à ma chère collègue et amie
En témoignage de tes efforts inlassables, de ton engagement
sans faille

et de ton dévouement exemplaire tout au long de
l'élaboration de ce mémoire.

Ton sérieux, ta persévérance et ton esprit d'équipe ont
largement contribué
à la réussite de ce travail, et je t'en remercie sincèrement.
Que cette dédicace soit l'expression de toute ma gratitude et
de mon profond respect.

Merci du fond du cœur.

Je n'oublie pas mes enfants et ma famille, dont le soutien,
l'amour et la patience m'ont été d'un précieux réconfort
tout au long de ce parcours.

Ahmed abdelmalek rachida



Table des matières

REMERCIEMENTS

DÉDICACE

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES SCHEMAS

LISTES DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....1

CHAPITRE I: Généralités Sur les Hétérocycliques

1. INTRODUCTION.....	3
2. HÉTÉROCYCLE	3
2.1. DÉFINITION.....	3
2.2. CLASSIFICATION DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES.....	4
2.3. NOMENCLATURE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES.....	4
2.3.1. RÈGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN.....	4
2.3.2. SYSTÈME BICYCLIQUE : HÉTÉROCYCLE ACCOLÉ À UN CYCLE BENZÉNIQUE.....	6
2.3.3. NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE.....	7
2.3.4. LA NUMÉROTATION DANS LE SYSTÈME CONDENSÉ.....	7
2.4. MÉTHODES COMMUNES DE SYNTHÈSE (LE PYRROLE, LE THIOPHÈNE ET LE FURANE).....	9
2.5. NOYAUX PYRROLIQUE, FURANIQUE ET THIOPHÉNIQUE COMME HÉTÉROCYCLES BIO-IMPORTANTS.....	11
2.5.1. PYRROLIQUE.....	11
2.5.2. FURANIQUE.....	13
2.5.3. THIOPHÉNIQUE.....	14

CHAPITRE II: L'indole : Structure , Propriétés Et Réactivité

1. INTRODUCTION.....	16
2. DÉFINITION DE L'INDOLE.....	16
3. STRUCTURE DE L'INDOLE.....	16
4. HISTORIQUE DE LA CHIMIE DE L'INDOLE.....	17
5. PROPRIÉTÉ PHYSICO-CHIMIQUE DE L'INDOLE.....	17
6. CARACTÈRE ACIDO-BASIQUE DE L'INDOLE.....	18
7. CARACTÈRE NUCLÉOPHILE DE L'INDOLE.....	19
8. RÉACTION VIS-À-VIS DES ÉLECTROPHILES.....	20
8.1. PROTONATION.....	20
8.2. NITRATION.....	20
8.3. SULFONATION.....	22
8.4. HALOGÉNATION.....	22
8.4.1. HALOGÉNATION EN POSITION 3.....	22
8.4.2. HALOGÉNATION EN POSITION 2.....	24
8.5. ALKYLATION.....	24
8.5.1. ALKYLATION DE LA POSITION 3.....	24
8.5.2. ALKYLATION DE LA POSITION 2.....	25
9. MÉTHODE DE SYNTHÈSE.....	25
9.1. SYNTHÈSE DE BISCHLER-MÖHLAU (1880).....	25
9.2. SYNTHÈSE DE FISCHER (1886).....	26
9.3. SYNTHÈSE DE REISSERT (1897).....	27
9.4. SYNTHÈSE DE MADELUNG (1912).....	28
9.5. SYNTHÈSE DE LEIMGRUBER-BATCHO (1976).....	28
9.6. SYNTHÈSE DE GASSMAN.....	29
9.7. SYNTHÈSE DE BARTOLI.....	30

CHAPITRE III:boisnythese de de l'idole et techniques expémentales

1. INTRODUCTION.....	32
2. DÉRIVÉS DE L'INDOLE D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE.....	32
2.1. PRINCIPAUX DÉRIVÉS NATURELS.....	32
2.1.1. LE TRYPTOPHANE.....	32
2.1.2. LA SÉROTONINE OU 5-HYDROXYTRYPTAMINE (5-HT).....	32

2.1.3. MÉLATONINE.....	33
2.2.DÉRIVÉS SYNTHÉTIQUES À USAGE THÉRAPEUTIQUE.....	34
2.2.1.ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTALGIQUES.....	36
2.2.2. ANTIDÉPRESSEURS ET PSYCHOTROPES.....	36
2.2.3 ANTICANCÉREUX.....	37
2.2.4. ANTIMICROBIENS.....	37
2.2.5. ANTIHYPERTENSEURS.....	38
3. SYNTHÈSE DE L'INDOLE PAR DES MÉTHODES BIOLOGIQUES.....	39
3.1. SYNTHÈSE D'INDOLE À L'AIDE DE ESCHERICHIA COLI.....	39
3.2.MÉTHODES BIOLOGIQUES ALTERNATIVES POUR LA PRODUCTION D'INDOLE SANS UTILISER E. COLI.....	41
3.2.1.CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM.....	41
3.2.2.BACILLUS SUBTILIS.....	42
3.2.3.SACCHAROMYCES CEREVISIAE (LEVURE).....	43
3.2.4.PSEUDOMONAS PUTIDA.....	43
3.2.5.RHIZOBIUM ET AZOSPIRILLUM SPP.....	44
3.2.6.ASPERGILLUS NIGER (CHAMPIGNON).....	44
4.SYNTHÈSE EXPÉRIMENTALE DE L'INDOLE.....	45
4.1.D'INDOLE N-PROTÉGÉ CATALYSÉE PAR AU/ZN PAR ANNULATION D'ACIDE N-ARYLHYDROXAMIQUE ET D'ALCYNE.....	45
5.TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES D'IDENTIFICATION.....	48
5.1..SPECTROSCOPIE INFRAROUGE (IRTF).....	48
5.2.RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE (RMN).....	49
5.3.SPECTROMÉTRIE DE MASSE (SM).....	49
5.4.SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE (UV-VIS).....	50
6. CONCLUSION.....	51

CHAPITRE VI: RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. IDENTIFICATION DU NOYAU INDOLE DANS LES MOLÉCULES (TRYPTOPHANE ,SÉROTONINE ET MÉLATONINE).....	53
1.1. L-TRYPTOPHANE (RMN ¹ H, IR , MS).....	53
1.2. CHLORHYDRATE DE SÉROTONINE (RMN ¹ H, IR , MS).....	55
1.3. MÉLATONINE (RMN ¹ H, IR , MS).....	57

2. RÉSULTAT DE SYNTHÈSE DE L'INDOLE PAR DES MÉTHODES BIOLOGIQUES	
2.1. ESCHERICHIA COLI	60
1.2.1.L'INDOLE EST PRODUIT LORSQUE TNAA DEVIENT DIFFUS	60
2.2. BACILLUS SUBTILIS	61
3.RÉSULTAT DE SYNTHÈSE D'INDOLES N-PROTÉGÉS CATALYSÉE PAR AU/ZN VIA L'ANNULATION D'ACIDES N-ARYLHYDROXAMIQUES ET D'ALCYNES	64
CONCLUSION GENERALE	72

Listes des tableaux

CHAPITRE I

Tableau 1. Préfixe des hétéroatomes dans les composés hétérocycliques

Tableau 2. Racine et Suffixe (Terminaison) des hétérocycles selon le volume, le degré de saturation et la nature de l'hétéroatome

CHAPITRE IV

Tableau 3. Indoles N-protégés représentatifs synthétisés dans l'étude de portée rapportée

Listes des figures

CHAPITRE I

- Figure 1.** Hétéroatomes à dénomination trivial
- Figure 2.** Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale
- Figure 3.** Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale
- Figure 4.** Exemples de nomenclature de remplacement
- Figure 5.** 5-BromoBenzo[b]azole
- Figure 6.** 2*H*-furo[3,2-*c*]pyrane
- Figure 7.** 2*H*-furo[3,2-*b*]pyrane
- Figure 8.** Synthèse Paal-Knorr du furane ,du thiophène et du pyrrole
- Figure 9.** Structure de la Stachydrine
- Figure 10.** Structure de la L-Proline
- Figure 11.** Structure chimique de base des Prodigiosines
- Figure 12.** Structure chimique du furanéol
- Figure 13.** Structure chimique de l'Aflatoxine
- Figure 14.** Structure chimique de la Cantharidine
- Figure 15.** Structure chimique de la Vitamine B8

CHAPITRE II

- Figure 16.** Structure de l'indole
- Figure 17.** Répartition de la densité électronique

CHAPITRE III

- Figure 18.** Structure du tryptophane
- Figure 19.** Structure de La Mélatonine
- Figure 20.** Structure de L'indométacine
- Figure 21.** Structure de la Sertindole
- Figure 22.** Structure du Sunitinib
- Figure 23.** Structure de la Lurbinectédine
- Figure 24.** Structure du Pindolol
- Figure 25.** Escherichia coli

- Figure 26.** Le milieu LB (Luria-Bertani)
- Figure 27.** Culture bactérienne (*E. coli* K-12)
- Figure 28.** *Corynebacterium glutamicum*
- Figure 29.** *Bacillus subtilis*
- Figure 30.** *saccharomyces cerevisiae*
- Figure 31.** *Pseudomonas Putida*
- Figure 32.** *Azospirillum*
- Figure 33.** *Aspergillus Niger*
- Figure 34.** Solution incolore
- Figure 35.** Solide blanc
- Figure 36.** Montage de l'appareillage à l'étape B
- Figure 37.** Changement de couleur du jaune au noir à l'étape B
- Figure 38.** Solide blanc obtenu à l'étape B.
- Figure 39.** Analyse par CCM du mélange réactionnel
- Figure 40.** Appareil spectroscopie infrarouge
- Figure 41.** Appareil Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)
- Figure 42.** Appareil Spectrométrie de masse (SM)
- Figure 43.** Appareil Spectroscopie UV-Visible (UV-Vis)

CHAPITRE IV

- Figure 44.** Spectre RMN ^1H du l-tryptophane
- Figure 45.** Spectre infrarouge (IR) du l-tryptophane
- Figure 46.** Spectre de masse du l-tryptophane
- Figure 47.** Spectre RMN ^1H du chlorhydrate de sérotonine
- Figure 48.** Spectre infrarouge (IR) du chlorhydrate de sérotonine
- Figure 49.** Spectre de masse du chlorhydrate de sérotonine
- Figure 50.** Spectre RMN ^1H de la mélatonine
- Figure 51.** Spectre infrarouge (IR) de la mélatonine
- Figure 52.** spectre de masse de la mélatonine

Figure 53. Structure chimique et spectre de masse du profil de fragmentation de la mélatonine

Figure 54. l'indole est produit lorsque tnaa devient diffus

Figure 55. Effet de la concentration de L-tryptophane sur (A) la production d'AIA et (B) la croissance des souches de *Bacillus subtilis* (CM4 et CM5).

Figure 56. Effet de la durée d'incubation sur (A) la production d'AIA et (B) la croissance des souches de *Bacillus subtilis* (CM4 et CM5).

Figure 57. Spectre RMN ^1H de Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I)

Figure 58. Spectre RMN ^{13}C de Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I)

Figure 59. Spectre RMN ^{13}C du complexe Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I) dans le CDCl_3

Figure 60. Spectre RMN ^1H de 1-(2-butyl-1H-indol-1-yl)éthanone

Figure 61. Spectre(RMN ^{13}C)de 1-(2-butyl-1H-indol-1-yl)éthanone

Listes des schémas

CHAPITRE I

- Schéma 1.** Réaction de Youriev (1936)
- Schéma 2.** La synthèse du pyrrole Hantzsch
- Schéma 3.** La synthèse Feist-Benary
- Schéma 4.** Nenitzescu et al (1956)

CHAPITRE II

- Schéma 5.** Formes Limites de l'indole
- Schéma 6.** Déprotonation de l'atome d'azote de l'indole
- Schéma 7.** Déprotonation de l'hydrogène en position C2 de l'indole
- Schéma 8.** Réaction de l'indole vis-à-vis d'un réactif nucléophile.
- Schéma 9.** Protonation de l'indole
- Schéma 10.** La protonation de l'indole via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium
- Schéma 11.** Nitration de l'indole
- Schéma 12.** Nitration des dérivés indoliques
- Schéma 13.** Sulfonation de l'indole par le complexe pyridine-acide sulfonique
- Schéma 14.** Sulfonation de l'indole par le trioxyde de soufre et le nitrobenzène
- Schéma 15.** Chloration de l'indole en position 3
- Schéma 16.** Bromation de l'indole en position 3 par le dibrome
- Schéma 17.** Bromation de l'indole protégé en position 3 par le dibrome
- Schéma 18.** Halogénéation de l'indole en position 2
- Schéma 19.** Alkylation de l'indole en position 3
- Schéma 20.** Alkylation de l'indole en position 2.4
- Schéma 21.** Synthèse de Bischler-Möhlau
- Schéma 22.** Mécanisme de la réaction de Fischer
- Schéma 23.** Synthèse de Fischer
- Schéma 24.** Synthèse de Reissert des dérivés de l'indole
- Schéma 25.** EXP Application du Synthèse de Reissert
- Schéma 26.** La synthèse de Madelung de dérivé de l'indole

- Schéma 27.** Synthèse de Leimgruber-Batcho
- Schéma 28.** Application Synthèse de Leimgruber-Batcho
- Schéma 29.** Synthèse de Gassman
- Schéma 30.** Mécanisme de la réaction de Gassman
- Schéma 31.** Exemples d'application de Synthèse de Gassman
- Schéma 32.** Synthèse de Bartoli des dérivés de l'indole

CHAPITRE III

- Schéma 33.** Voie métabolique du tryptophane à la sérotonine
- Schéma 34.** La biosynthèse de la mélatonine chez l'homme et les plantes.
- Schéma 35.** Réaction (étape A. et étape B)

CHAPITRE IV

- Schéma 36.** Formation régiospécifique de 2-alkylindole à partir d'un alcyne aliphatique terminal via une addition O-catalysée par l'or de l'hydroxylamine sur la triple liaison $C\equiv C$
- Schéma 37.** Amélioration de la nucléophilicité du composé 7 par un sel métallique
- Schéma 38.** Réaction générale et mécanisme réactionnel plausible

Listes des abréviations

l'ADN: Acide Désoxyribonucléique

l'ARN: Acide Ribonucléique

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

pKa: puissance de Ka

DMSO: Diméthylsulfoxyde

LDA: Lithium Diisopropylamide

ND-NH : Azote de l'indole - Hydrogène lié à l'azote

Anti-HIV: Antiviral contre le VIH

NBS: N-bromosuccinimide

N-Buli: N-Butyllithium

UGG: Codon pour le tryptophane (Trp)

SNC: Souche Non Conventionnelle

5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Sérotonine)

5-HTP: 5-Hydroxytryptophane

PLP: Phosphate de pyridoxal

BH4: Tétrahydrobioptérine

L'AA-NAT: Aryalkylamine N-acétyltransférase

NCS: N-Chlorosuccinimide

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

COX: Cyclooxygénase

GIST: Tumeur stromale gastro-intestinale

nNRTI: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase invers

VIH-1: Virus de l'immunodéficience humaine de type 1

RT: Transcriptase inverse

VIH-2: Virus de l'immunodéficience humaine de type 2

TnaA: Tryptophanease (enzyme qui dégrade le tryptophane)

LB : Bouillon de Luria-Bertani

E. Coli: Escherichia coli

E.coli K-12: Souche de laboratoire sûre de E. coli

GC-MS: Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse

Trp: Tryptophane

TNA: Acide nucléique à thréose (Threose Nucleic Acid)

PreTNA: Précurseur de l'acide nucléique TNA

GRAS: Generally Recognized As Safe

I'IAA: Acide indole-3-acétique (auxine végétale)

NB: Nota Bene

THF: Tétrahydrofurane

TLC: Thin Layer Chromatography

CCM: Chromatographie sur couche mince

Rf: Retention factor

C. Glutamicum: Corynebacterium glutamicum

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumor

SPP: abréviation de "species", utilisée pour désigner toutes les espèces appartenant à un même genre biologique

RAPD: Random Amplified Polymorphic DNA

BN: Bouillon nutritif

¹H NMR: Résonance magnétique nucléaire du proton

IR: Spectroscopie infrarouge

MS: Spectrométrie de masse

^{13}C NMR : Résonance magnétique nucléaire du carbone-13

TnaA-sfGFP: Protéine de fusion TnaA (tryptophanase) + sfGFP (superfolder Green Fluorescent Protein)

GL619: Souche bactérienne GL619 (souvent une souche modifiée de E. coli)

AroP Perméase: des acides aminés aromatiques (transport membranaire)

TnaB: Transporteur spécifique du tryptophane

OTf Triflate: trifluorom éthanesulfonate

LAuNTf₂: Complexe d'or(I) avec un ligand L (souvent NHC ou phosphine) et un contre-ion

NTf₂: (bis(trifluorom éthanesulfonyl)imide)

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chimie organique moderne ne saurait être complète sans une étude approfondie des composés hétérocycliques.

Ces structures, qui se distinguent par l'intégration d'un ou de plusieurs hétéroatomes (comme l'azote, l'oxygène ou le soufre) au sein d'un cycle carboné, sont omniprésentes dans la nature et jouent un rôle fondamental dans les processus biologiques essentiels à la vie.

On les retrouve dans l'ADN, les enzymes, les vitamines, les hormones, mais aussi dans une large gamme de principes actifs médicamenteux. Grâce à leur diversité structurale et à leur richesse fonctionnelle, les composés hétérocycliques constituent une source inépuisable d'inspiration pour les chimistes.

Parmi ces composés, l'indole se distingue comme une structure clé, à la fois simple et extraordinairement polyvalente. Formé par la fusion d'un noyau benzénique et d'un noyau pyrrolique, l'indole représente le motif central de nombreuses molécules naturelles aux propriétés pharmacologiques puissantes.

Il est notamment présent dans des acides aminés essentiels comme le tryptophane, des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, ainsi que dans divers alcaloïdes et hormones. Sa capacité à interagir avec une multitude de cibles biologiques en fait un candidat de choix pour la conception de nouveaux médicaments.

Ce mémoire s'inscrit dans une démarche de compréhension globale de la chimie des composés hétérocycliques, avec un accent particulier mis sur l'indole. Il aborde sa structure, ses propriétés chimiques, sa réactivité vis-à-vis des électrophiles, ainsi que les principales méthodes de synthèse permettant son obtention.

L'étude s'intéresse également à ses dérivés, qu'ils soient naturels ou synthétiques, en mettant en lumière leur activité biologique et leur potentiel thérapeutique. À travers cette analyse, nous chercherons à illustrer comment une structure bicyclique apparemment simple peut se révéler être une véritable clé de voûte dans le développement de composés bioactifs innovants.

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS

SUR

LES HÉTÉROCYCLIQUES

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

1. INTRODUCTION

Un hétérocycle est un composé organique cyclique dans lequel on va trouver au moins deux atomes différents.

Il s'agit généralement de carbone (C) et un hétéroatome comme l'oxygène (O), l'azote (N), le phosphore (P), le soufre (S), l'arsenic (As) et le silicium (Si)....etc .

La chimie hétérocyclique est l'une des branches les plus importantes de la chimie Organique. Elle implique l'étude de composés dotés d'une très grande complexité structurale et d'une grande diversité. De nombreux types de produits d'utilisation majoritaire dans la vie quotidienne sont surtout de nature hétérocyclique, à titre d'exemples : les produits pharmaceutiques, agrochimiques, les colorants, etc.

Par conséquent, la préparation d'hétérocycles est l'un des principaux objectifs de la synthèse organique moderne. Pendant de nombreuses années, les hétérocycles bioactifs ont été le sujet d'un grand intérêt pour les chimistes en raison de leurs multiples activités pharmacologiques [1].

La chimie des hétérocycles est intéressante tant pour ses implications théoriques que pour la diversité qu'elle offre dans ces méthodes de synthèse et l'importance industrielle des composés hétérocycliques.

Il existe une multitude de composés hétérocycliques dans la nature, dont un bon nombre jouent un rôle crucial dans les mécanismes biologiques. On retrouve des hétérocycles dans les vitamines, les coenzymes, les porphyrines (comme l'hémoglobine), l'ADN, l'ARN, entre autres. Le règne des plantes comprend des milliers de composés hétérocycliques.

Les micro-organismes sont responsables de la production de composés hétérocycliques complexes qui ont une utilité pharmaceutique en tant qu'antibiotiques. Les composés hétérocycliques complexes provenant de la flore et de la faune marines sont aussi une préoccupation majeure dans les recherches contemporaines [2].

Ils représentent plus de la moitié des composés organiques identifiés, ce qui souligne leur importance considérable en termes d'activité biologique et d'application dans plusieurs domaines[3].

2. HÉTÉROCYCLE

2.1. Définition : Un hétérocycle se définit comme un cycle qui renferme au moins un atome autre que l'atome de carbone. «Hétéro»

Cela signifie que le soufre, l'oxygène et l'azote sont les atomes les plus fréquemment présents dans un hétérocycle. Les hétérocycles peuvent être de nature aromatique ou non aromatique. On désigne fréquemment les hétérocycles aromatiques sous le terme d'hétéroaryles[4].

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

2.2. CLASSIFICATION DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

Les composés hétérocycliques sont classés selon plusieurs critères structuraux. Cette classification prend en compte :

- 1/ La nature de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre, etc.).
- 2/ Le nombre d'hétéroatomes présents dans le cycle (1, 2,...etc)
- 3/ La taille du cycle (souvent des cycles à 5 ou 6 chaînons...etc) .
- 4/ Le nombre de cycles (simples, bicycliques ou polycycliques).
- 5/Le degré d'insaturation du cycle (hétérocycles saturés, hétérocycles insaturés et hétérocycles partiellement saturés)

Cette organisation permet une étude systématique des propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques de ces composés [4].

2.3. NOMENCLATURE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES.

La nomenclature systématique des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC , (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Il existe deux principales méthodes de nomenclature des composés hétérocycliques adoptés par IUPAC :

A) La méthode de Hantzsch-Widman: elle utilise des préfixes indiquant la nature des hétéroatomes et des suffixes définissant la taille du cycle et son degré d'insaturation.

B) La Nomenclature De Remplacement: elle consiste à considérer les hétéroatomes comme des substituants sur un cycle hydrocarboné parent.

Ces deux méthodes sont appliquées pour les composés hétérocycliques inférieur à 10 Chaînon [5].

2.3.1. RÈGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN

Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes. À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le (**tableau 1**) sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes $O > S > Se > N \dots$, soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (N) car $O > N$. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais oxaza, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle [6].

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

Hétéroatome	Préfixe
oxygène (O)	oxa
bismuth (Bi)	bisma
soufre (S)	thia
silicium (Si)	sil
sélénium (Se)	séléna
germanium (Ge)	germa
azote (N)	aza
étain (Sn)	Stanna
phosphore (P)	Phospha

Tableau 1. Préfixe des hétéroatomes dans les composés hétérocycliques

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés (**tableau 2**). Dans le cas particulier des cycles saturés à 3, 4 ou 5 chaînons, on doit en plus différencier, par le suffixe approprié, si le cycle contient ou non un (des) atome(s) d'azote [6].

Taille du cycle	Cycle insaturé		Cycle saturé	
	Non azoté	Un ou plusieurs N	Non azoté	Un ou plusieurs N
3	irène	irine	irane	iridine
4	ète	ête	étane	étidine
5	ole	ole	olane	olidine
	Ine (O, S, Se, Te, Bi, Hg)			ane
6	ine (N, Si, Ge, Sn, Pb)			inane
	Inine (B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb)			inane
7		épine		épane
8		ocine		ocane
9		onine		onane
10		écine		écane

Série A: O, S, Se, Te, Bi, Hg. **b Série B:** N, Si, Ge, Sn, Pb. **c. Série C:** B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb.

Tableau 2. Racine et Suffixe (Terminaison) des hétérocycles selon le volume, le degré de saturation et la nature de l'hétéroatome

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furanne (oxole), le pyrrole (azole), la pyrrolidine (azolidine), la pyridine (azine) et la pipéridine (azinane)(figure 1). À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après [6].

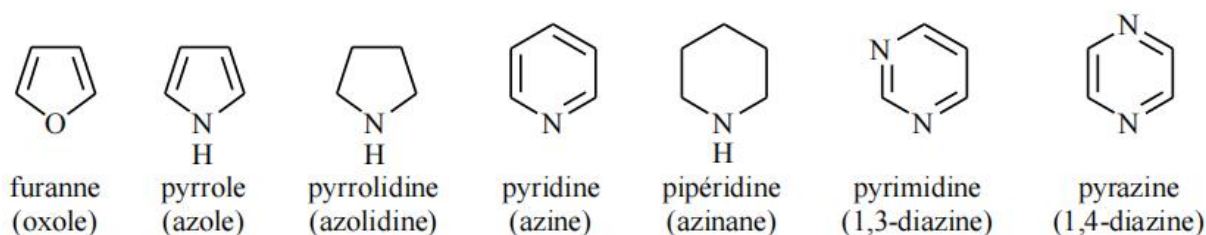


Figure 1. Hétéroatomes à dénomination trivial

2.3.2. SYSTÈME BICYCLIQUE : HÉTÉROCYCLE ACCOLÉ À UN CYCLE BENZÉNIQUE

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole).(Figure 2).

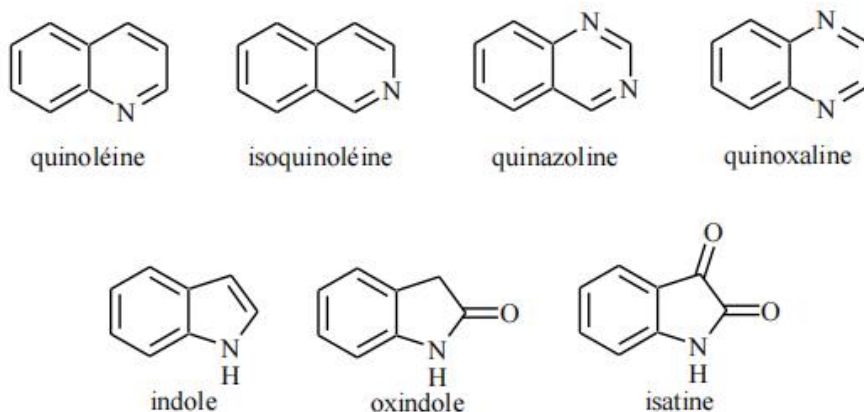


Figure 2. Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale.

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un **hétérocycle à dénomination triviale**, ou pour un système ne comportant qu'un **hétéroatome**.

chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de «a» pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique. Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle (Figure 3)[6].

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

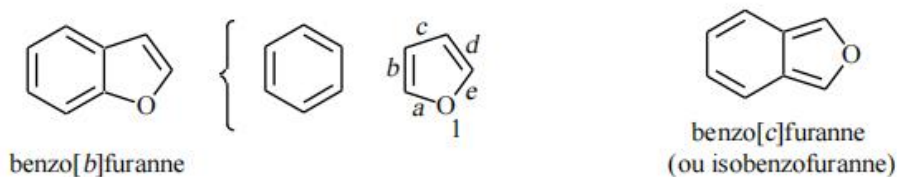


Figure 3. Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale.

2.3.3. NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes (Figure 4). Comme tous les préfixes du tableau 2.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a». On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivis d'un tiret [7].

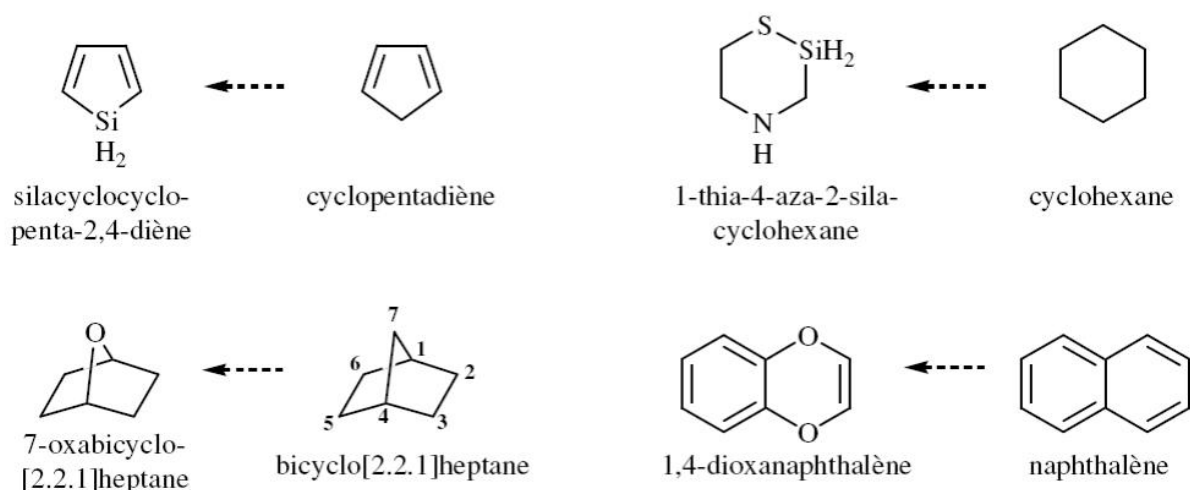


Figure 4. Exemples de nomenclature de remplacement.

2.3.4. LA NUMÉROTATION DANS LE SYSTÈME CONDENSÉ

a) La numérotation d'un hétérocycle condensé est indépendante de celle de ses constituants. Elle commence par l'atome adjacent à la jonction de cycle en attribuant les plus petits indices possibles aux hétéroatomes [8].

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

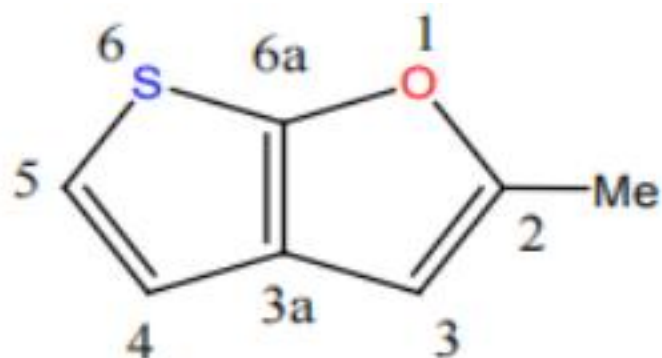


Figure 5. 5-BromoBenzo[b]azole

b) La position d'un atome saturé est identique par le symbole chimique de l'hydrogène en italique précédé de l'indice le plus petit [8].

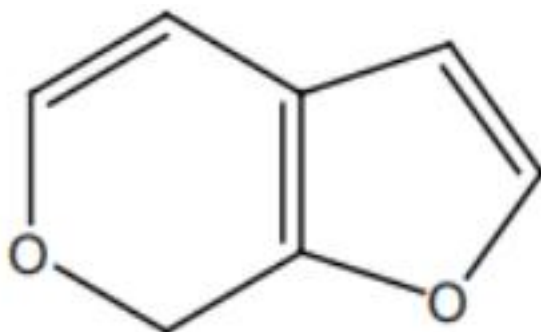


Figure 6. 2H-furo[3,2-c]pyrane

c) La position d'un atome saturé est identique par le symbole chimique de l'hydrogène en italique précédé de l'indice le plus petit [8].

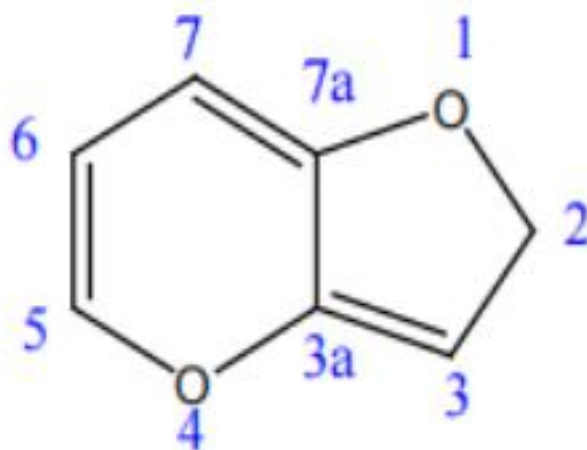


Figure 7. 2H-furo[3,2-b]pyrane

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

2.4. MÉTHODES COMMUNES DE SYNTHÈSE (LE PYRROLE, LE THIOPHÈNE ET LE FURANE)

Le pyrrole, le thiophène et le furane sont des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons. Leur aromaticité provient de la délocalisation du doublet libre électronique de l'hétéroatome

● SYNTHÈSE DE PAAL-KNORR (1884)[9].

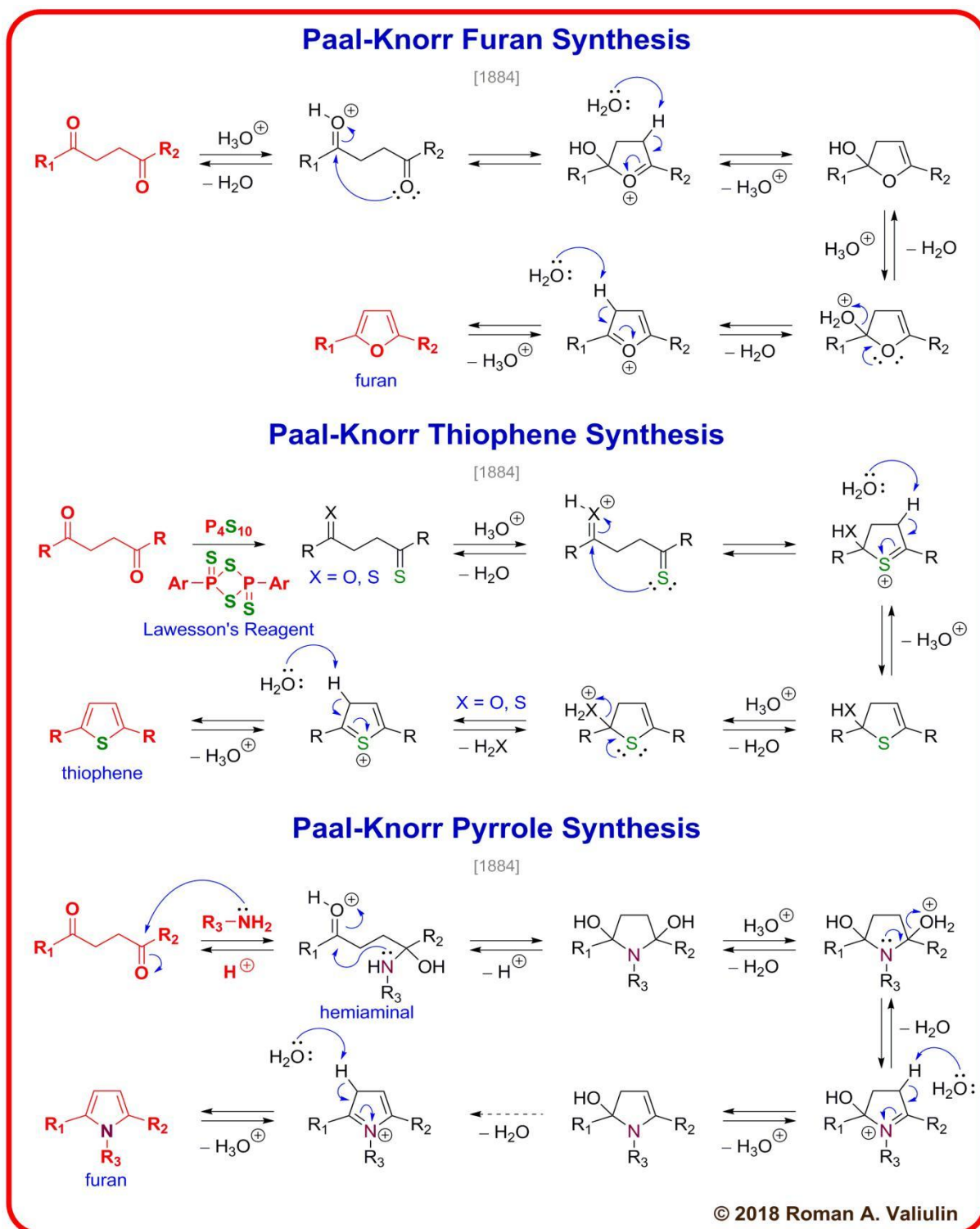


Figure 8. Synthèse de Paal-Knorr du furane , du thiophène et du pyrrole

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

- **RÉACTION DE YOURIEV (1936)**

Cette réaction a un intérêt seulement théorique [10].

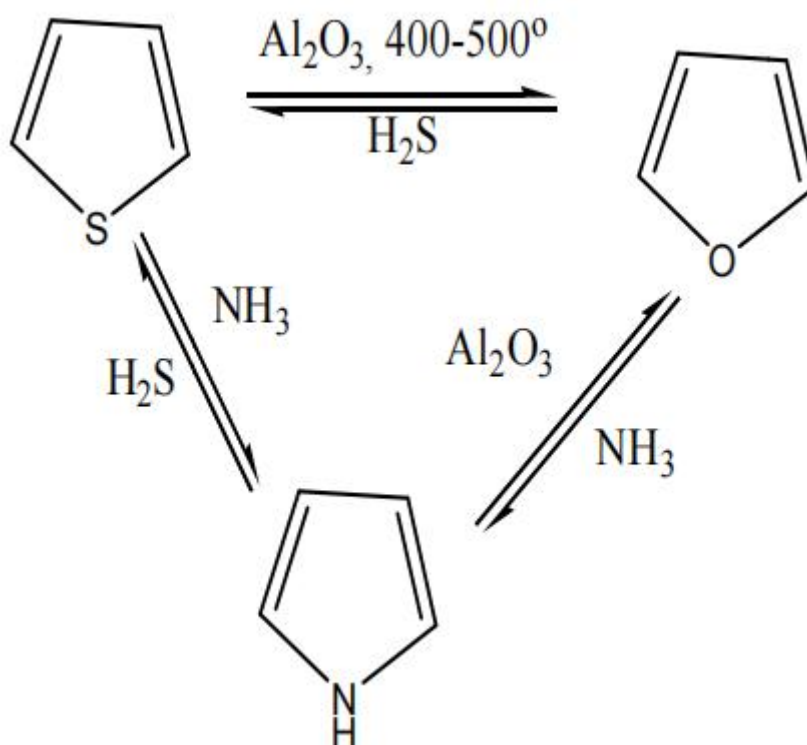


Schéma 01. Réaction de Youriev (1936)

- **LA SYNTHÈSE DU PYRROLE HANTZSCH :** du nom de Arthur Rudolf Hantzsch, est la réaction chimique des β -cétoesters (1) avec l'ammoniac (ou des amines primaires) et α -halo cétones (2) pour donner substitués pyrroles (3)[10].

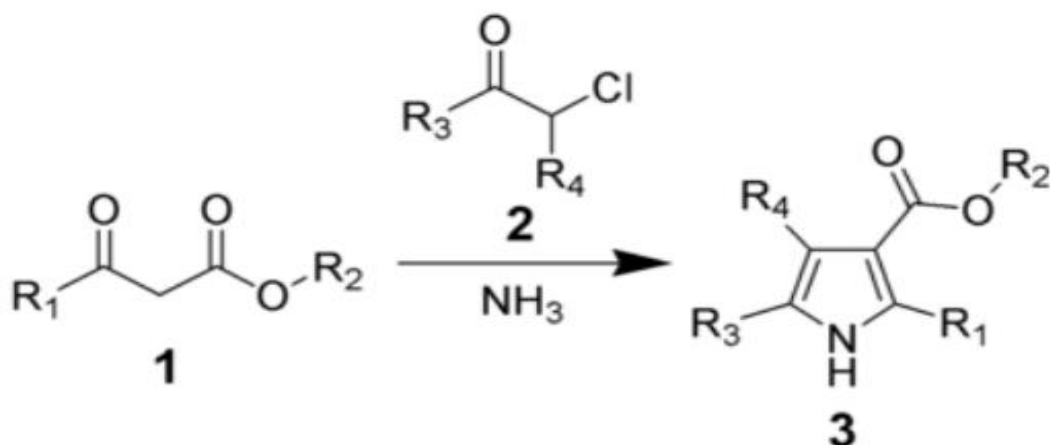


Schéma 02. La synthèse du pyrrole selon Hantzsch

- **LA SYNTHÈSE FEIST-BENARY :** est une réaction organique entre α -halogénés des cétones et des β -dicarbonylés composés substitués furane composés. Cette réaction de

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

condensation est catalysée par les amines telles que l'ammoniac et la pyridine. La première étape de la synthèse de l'anneau est liée à la condensation de Knoevenagel. Dans la deuxième étape, l'énolate déplace un alkyle halogène dans une substitution aliphatique nucléophile.

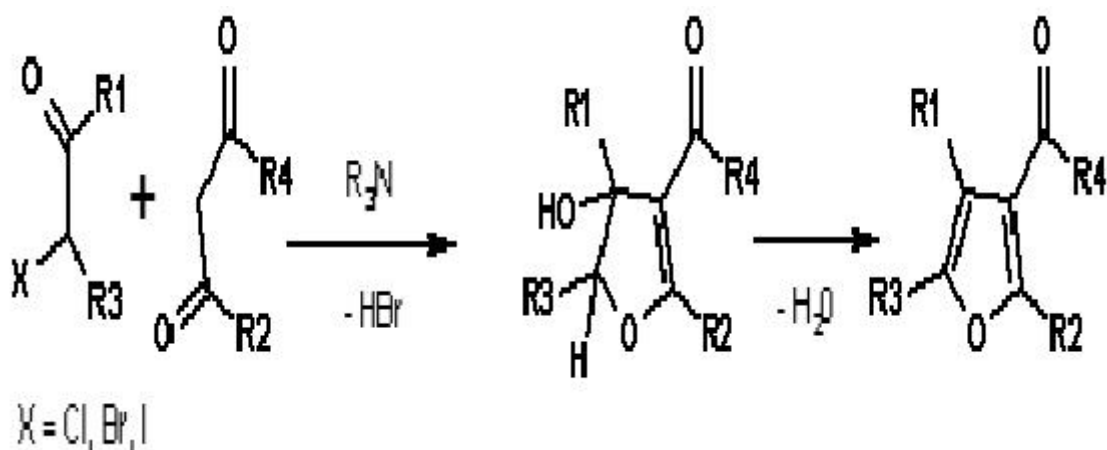


Schéma 03. La synthèse Feist-Benary

Nenitzescu et al., (1956) ont utilisé l' α -oxycétone et l'ester β -aminoacrilique pour synthétiser les dérivés du pyrrole[10].

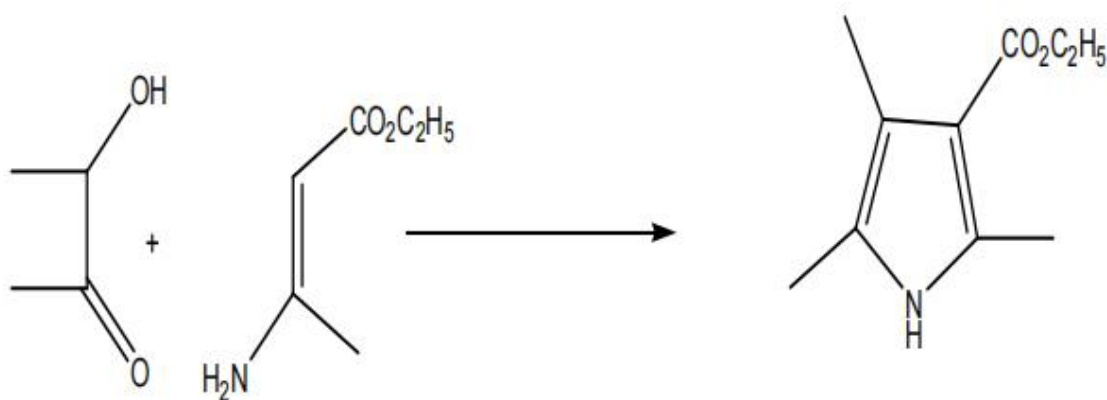


Schéma 4. Nenitzescu et al (1956)

2.5. NOYAUX PYRROLIQUE, FURANIQUE ET THIOPHÉNIQUE COMME HÉTÉROCYCLES BIO-IMPORTANTS

2.5.1. PYRROLE

Les noyaux pyrrolique, et analogues di- et tétrahydrogénés sont largement dans la nature. Par exemple :

- **STACHYDRINE:** est un constituant majeur de la plante chinoise leonurus heterophyllus doux, qui est utilisé dans les cliniques pour favoriser la circulation du sang. Elle augmente aussi les contractions utérines[11].

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

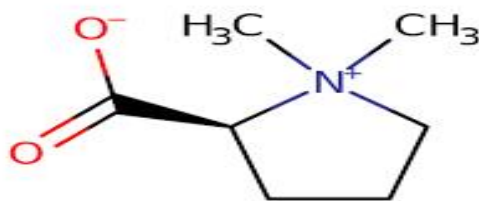


Figure 9. Structure de la Stachydrine

- **L-PROLINE:** La L-proline ou proline, est l'un des 20 acides aminés du code génétique. Au sein des protéines humaines, sa fréquence est de 5,2 %. La Lproline est un acide aminé apolaire. Elle (inverse optique de configuration absolue S) sert aussi aux organismes vivants pour assembler les protéines. On parle ainsi d'acides aminés protéinogènes. La proline participe essentiellement à la synthèse du collagène et à la cicatrisation [12].

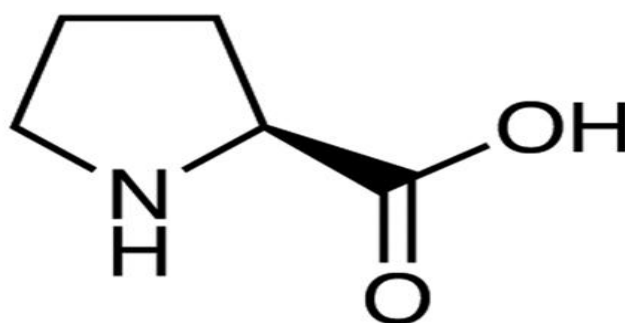


Figure 10. Structure de la L-Proline

- **PRODIGIOSINE:** Ce sont des substances antifongiques et antibactériennes synthétisées par certaines bactéries non pathogènes qui vivent dans l'eau ou dans le sol[13].

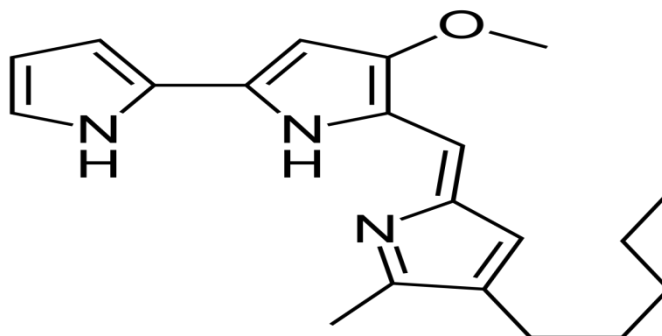


Figure 11. Structure chimique de base des Prodigiosine

CHAPITRE I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLIQUES

2.5.2. FURANE

Le furane et dérivés sont peu répandus dans la nature. On les rencontre dans les huiles essentielles parfumées des fleurs ou des fruits.

- **FURANÉOL:** est un composé organique naturel utilisé dans l'industrie des arômes alimentaires et des parfums. Il possède des tonalités de fraise ainsi que de sucre grillé. Il est présent dans les fraises et de nombreux autres fruits; il est en partie responsable de l'odeur de l'ananas frais, du sarrasin et de la tomate.

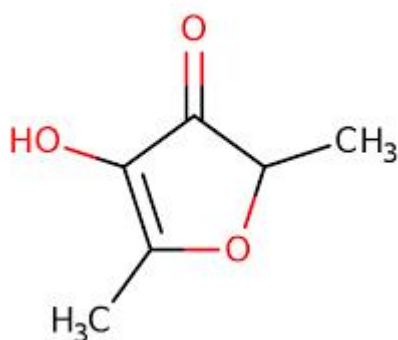


Figure 12. Structure chimique du furanéol.

- **AFLATOXINE:** est une mycotoxine produite par des champignons proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérigène élevé. Elle fut découverte en 1960 en Angleterre[14].

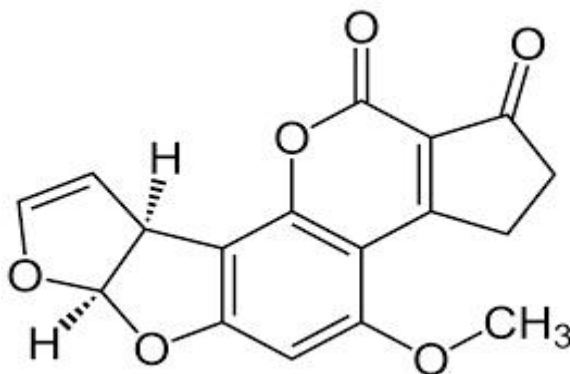


Figure 13. Structure chimique de l'Aflatoxine

- **CANTHARIDINE OU ANHYDRIDE 2, 3-DIMÉTHYL-7-OXABICYCLO[2,2,1]HEPTANE-2, 3DICARBOXYLIQUE:** elle a été isolée pour la première fois par le pharmacien français Pierre Jean Robiquet en 1810. Elle est produite par plusieurs insectes qui l'utilisent comme un poison pour protéger leurs œufs des prédateurs[15].

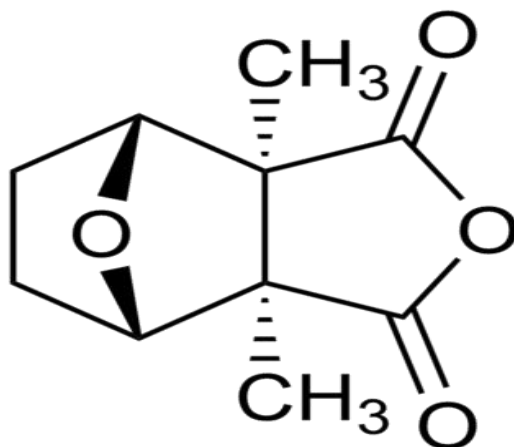


Figure 14. Structure chimique de la Cantharidine

2.5.3. LE THIOPHÈNE

Le thiophène est quasiment absent des substances naturelles d'intérêt. L'on le rencontre cependant, dans des molécules extraites de quelques champignons et plantes.

- **VITAMINE B8 OU BIOTINE:** est une vitamine hydrosoluble encore souvent appelée vitamine H, et vitamine B, dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. La biotine est un coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B, et B12. On la retrouve donc, d'un point de vue biologique, dans toutes les espèces vivantes. Au plan diététique, on la trouve notamment dans les céréales complètes, le foie, les œufs et le lait, mais aussi le soja, les noix, les levures et en moindres quantités dans les autres aliments[16].

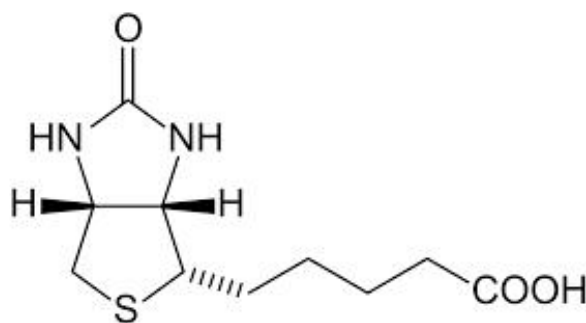


Figure 15. Structure chimique de la Vitamine B8

CHAPITRE II

L'INDOLE: STRUCTURE , PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

1. INTRODUCTION

L'indole est une molécule aromatique hétérocyclique naturelle, dérivée d'un azole. Sa structure est constituée d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrolique fusionnés pour former un système bicyclique. L'indole est largement répandu dans la nature, comme les acides aminés comme le tryptophane, ainsi que dans de nombreux alcaloïdes et molécules biologiquement actives. Ses propriétés chimiques et pharmacologiques exceptionnelles lui confèrent un intérêt considérable en chimie médicinale et pharmaceutique.

2. DÉFINITION DE L'INDOLE

L'indole est un composé organique hétéroaromatique largement répandu dans le règne naturel. Cette structure bicyclique, constituée d'un noyau benzénique fusionné à un noyau pyrrole, est présente dans de nombreuses molécules bioactives, d'origine naturelle ou synthétique. En raison de ses propriétés électroniques et structurales, le motif indolique est couramment utilisé comme brique de construction en synthèse organique. Il constitue ainsi une cible privilégiée pour les chimistes organiciens en quête de nouvelles entités bioactives [17].

À température ambiante, l'indole se présente sous forme solide et dégage une odeur forte, souvent décrite comme fécale. Cependant, à faible concentration, il développe une odeur florale agréable, ce qui en fait un composant apprécié dans certaines compositions parfumées.

3. STRUCTURE DE L'INDOLE

Le benzopyrrole, plus connu sous le nom d'indole est un composé organique hétéroaromatique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure 16). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869[18]. Il peut être décrit formellement comme étant formé de deux cycles benzénique et pyrrolique fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer [19], puis utilisée par Fisher [20], met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant par le benzo[b] pyrrole ou 1H-indoénine.

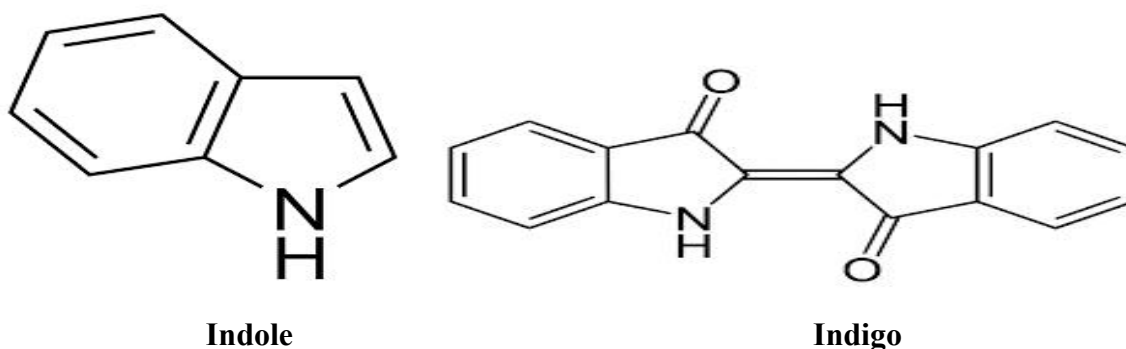


Figure 16. Structure de l'indole

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

4. HISTORIQUE DE LA CHIMIE DE L'INDOLE

La chimie de l'indole a commencé au milieu du XIX^{ème} siècle avec des recherches approfondies sur le colorant naturel indigo, qui est un colorant bleu violet, depuis XVI^{ème} siècle, au début de l'industrie chimique allemande, une recherche a abouti au développement d'un procédé industriel fiable pour l'indigo, ainsi que la première préparation de l'indole en 1866 par distillation de l'oxindole en présence de poussière de Zinc.

Il est bien connu que l'anneau indole est un échafaudage structural privilégié, qui a été trouvé dans une gamme fascinante de nombreux produits naturels, tels que les alcaloïdes, les peptides et les divers composés synthétiques.

Dans les années 50, la découverte majeure de deux médicaments contenant un noyau indole, la réserpine et la vincristine, a en effet contribué grandement à étudier encore plus la chimie de cet hétérocycle.

Alors L'indole et ses dérivés ont occupé une place unique dans la chimie des composés hétérocycliques de l'azote en raison de leurs propriétés biodynamiques variées.

Parmi les 100 médicaments les plus vendus au monde, 8 d'entre eux contiennent un noyau indole. Depuis la réserpine et la vincristine les médicaments, tels que le Taladastil ou la fluvastatine parmi d'autres, génère un revenu de plus de 3.2 milliards de dollars pour les industries pharmaceutiques et il est bien normal que, dans un tel contexte, cet hétérocycle soit l'un des plus étudiés au monde.

Aujourd'hui, le champ de la recherche sur l'indole, est une multitude de molécules allant de la molécule mère plutôt simple aux plus complexes molécules. Propriété physico-chimique de l'indole.

5. PROPRIÉTÉ PHYSICO-CHIMIQUE DE L'INDOLE

L'indole est un composé à caractère aromatique possédant un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic et contribue ainsi aux déplacements des électrons des formes mésomères. Les contributions des formes limites sont quasi-inexistantes puisqu'elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique, ce qui nécessite une dépense énergétique trop importante [21].

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

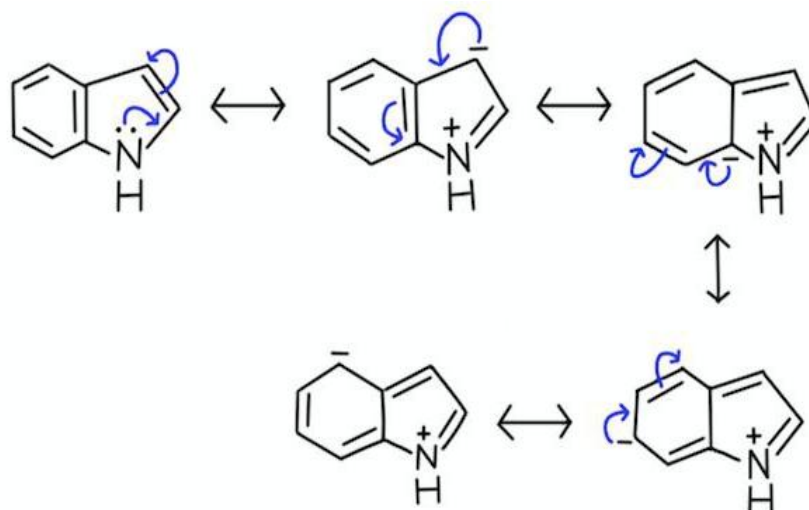


Schéma 05. Formes Limites de l'indole

6. CARACTÈRE ACIDO-BASIQUE 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 [22]. L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, d'une valeur de pKa égale à 20,95 dans le DMSO [23]. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'utilisation d'une base forte comme l'hydruire de sodium ou le N-butyllithium , dans un milieu totalement Anhydre.

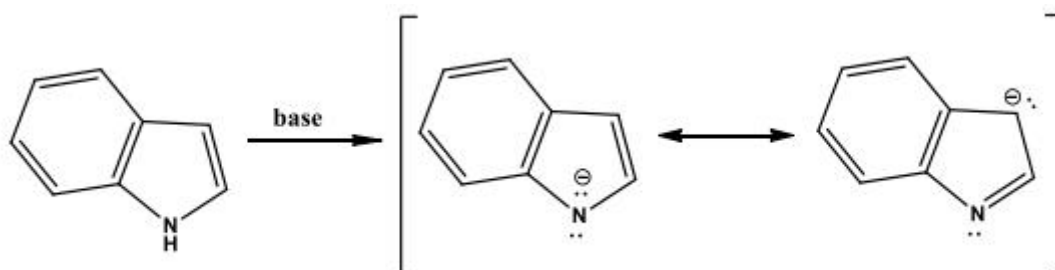


Schéma 06. Déprotonation de l'atome d'azote de l'indole

Lorsque le contre-ion associé à l'anion indolique est de type alcalin, le sel a un caractère ionique très marqué et réagit par attaque électrophile sur l'atome d'azote. Lorsque l'amine est protégée, l'hydrogène en position C2 de l'hétérocycle peut alors être déprotoné avec le nbutyllithium ou le LDA (diisopropylamidure de lithium) et conduit à un produit d'ortholithiation (Schéma 07) qui est un nucléophile très puissant [24].

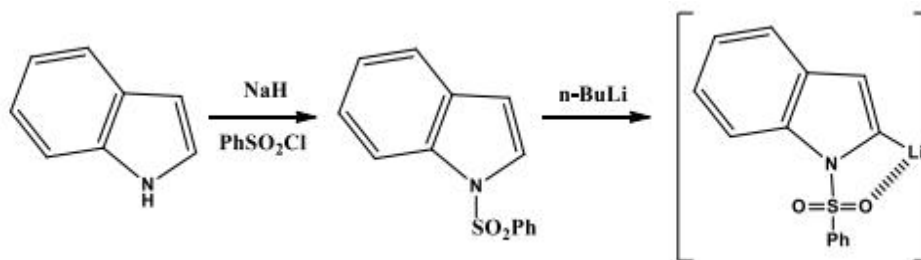


Schéma 07. Déprotonation de l'hydrogène en position C2 de l'indole

7. CARACTÈRE NUCLÉOPHILE DE L'INDOLE

Du fait de son aromaticité, l'indole a un caractère nucléophile marqué. Avec une densité électronique plus importante en position 3, l'indole sera plus réactif dans cette position vis-à-vis des électrophiles (Figure 17) . Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui est la plus nucléophile [25].

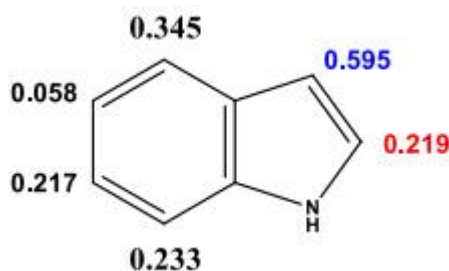


Figure 17. Répartition de la densité électronique

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile sur la position 3, qui est la plus nucléophile, et qui sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu de nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole.

Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis à vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement ortho-directeur sur l'azote.

L'indole peut aussi être oxydé, réduit, être réactif dans des réactions de Diels-Alder.

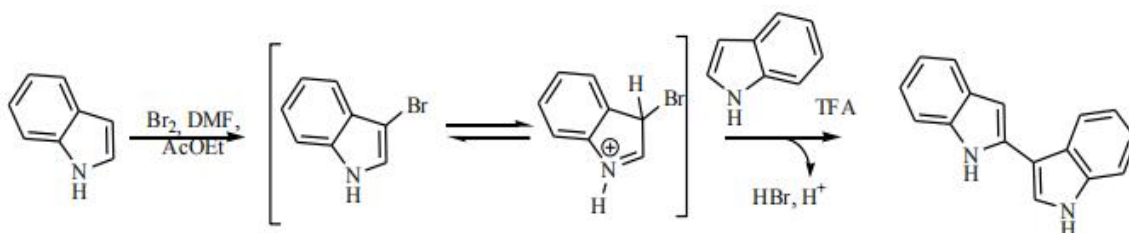


Schéma 08. Réaction de l'indole vis-à-vis d'un réactif nucléophile.

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

8. RÉACTION VIS-À-VIS DES ÉLECTROPHILES

8.1. PROTONATION

L'indole est une base faible dont le pKa avoisine celui du pyrrole (-3,5). Sa protonation engendre la formation d'un cation 3H-indolium, détectable en UV et RMN [26].

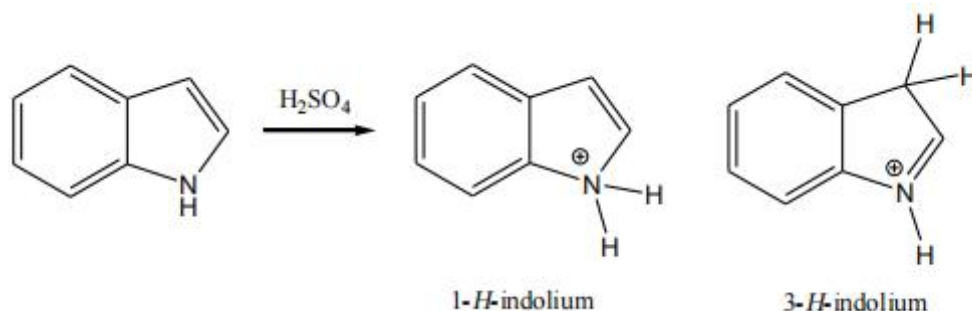


Schéma 09 . Protonation de l'indole

Le cation 1-H-indolium se forme dans un premier temps mais se réarrange rapidement en cation 3-H-indolium, plus stable. Les positions protonées ont été confirmées par des expériences de deutériation (Schéma 09). Cette deutériation fournit le 1,3-dideutéroindole qui effectue un échange ND-NH dans l'eau pour donner le 3-deutéroindole [27].

La protonation de l'indole conduit généralement à la formation d'un 2,3-bisindole (aussi appelé dimère indoline) via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium (Schéma 10). Si les indoles concernés sont des 3-halogénoindoles, le système va évoluer jusqu'à la réaromatisation complète par élimination [28].

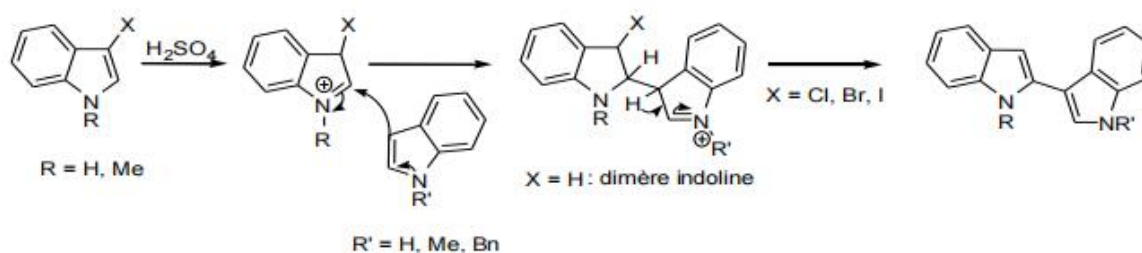


Schéma10. La protonation de l'indole via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium

8.2. NITRATION

La nitration de l'indole dans l'acide nitrique dilué conduit au 3-nitroindole. Si le cation indolium se forme avant l'ajout de réactif de nitration, c'est la position 5 qui sera nitrée. Le Mélange H_2SO_4/HNO_3 conduit à des mélanges complexes de dimères (Schéma 11).

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

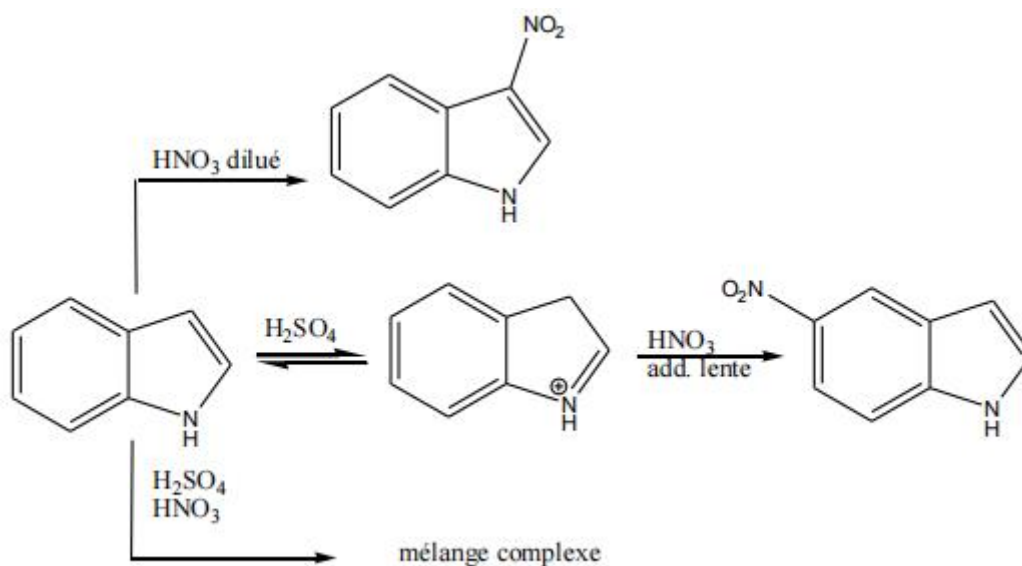


Schéma11. Nitration de l'indole

Noland et al. [29] ont largement étudié la nitration des dérivés indoliques. Ils ont montré que la nitration de l'indole-3-carboxaldéhyde [30], des dérivés 2-méthyl et 1,2diméthylindoles par l'acide nitrique est orientée en position 5 de l'hétérocycle.

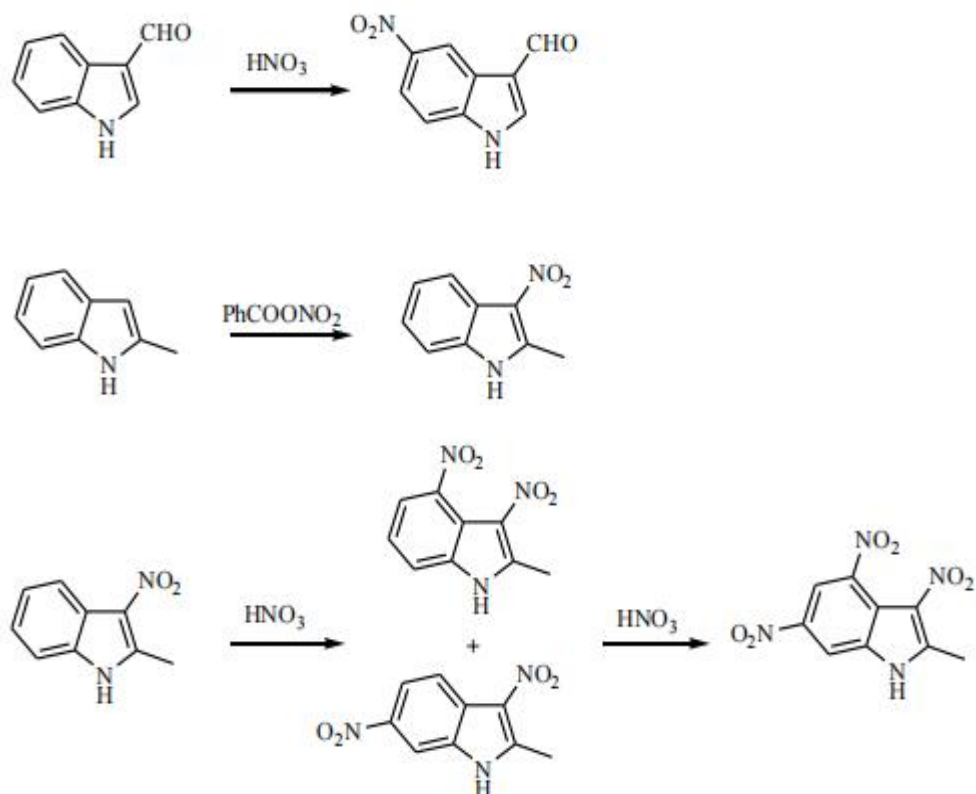


Schéma 12. Nitration des dérivés indoliques

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

Si l'agent de nitration est le benzoate de nitronium, la nitration se fera en position 3
La polynitration de dérivés indoliques s'effectue en position 3, 4 et 6 principalement (Schéma 12) [31].

8.3. SULFONATION

Le complexe pyridine-acide sulfonique conduit aux dérivés 3-sulfonylés (Schéma13)

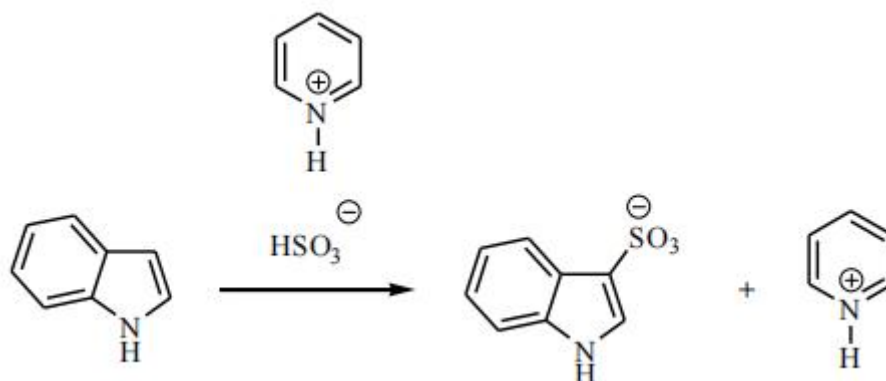


Schéma 13 .Sulfonation de l'indole par le complexe pyridine-acide sulfonique

Récemment, Katritzky et al. [32] ont mis au point une réaction de sulfonation de composés aromatiques et hétéroaromatiques dans laquelle l'indole est le plus réactif. La sulfonation se fait en position 3 et aboutit à la formation de l'acide 3-indolylsulfonique (Schéma 14).

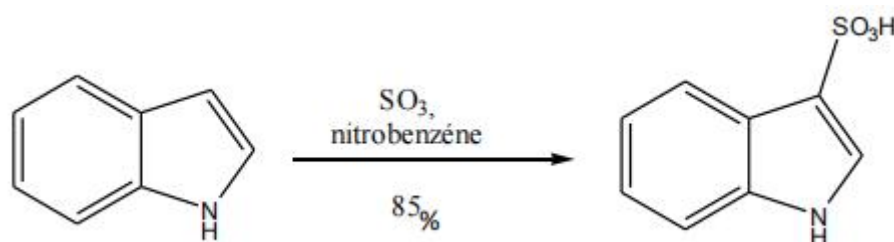


Schéma 14. Sulfonation de l'indole par le trioxyde de soufre et le nitrobenzène

8.4. HALOGÉNATION

D'une manière générale, l'halogénéation fournit les dérivés halogènes de l'indole en position 3, avec un peu d'isomères en position 2. Ce sont tous des composés instables [33].

8.4.1. HALOGÉNATION EN POSITION 3

Un exemple récent dans la littérature met en évidence l'utilité de la chloration en position 3 de l'indole dans le cadre de l'élaboration de chimiothèques de molécules bioactives [34,35]. Wang et al. [36] ont utilisé cette méthode de chloration afin de préparer un composé à visée antiHIV (Schéma15).

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

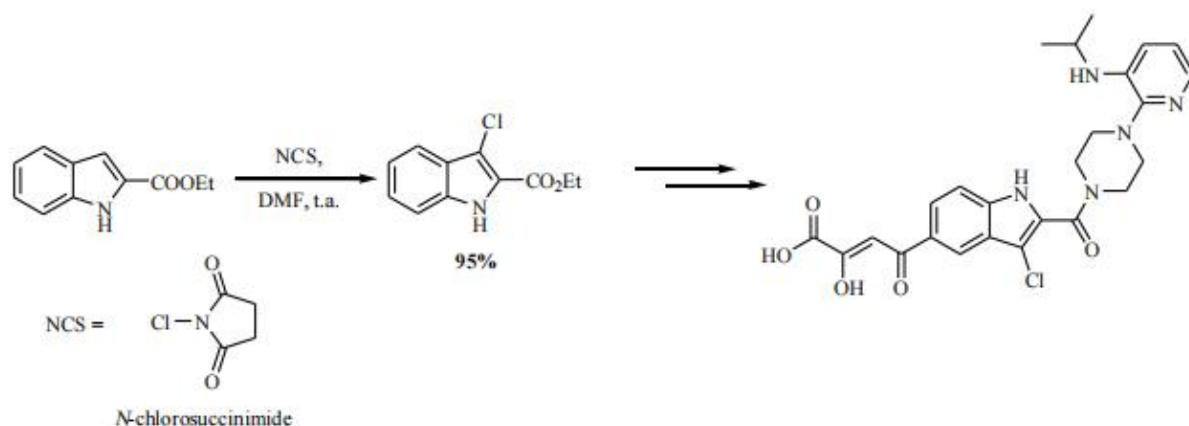


Schéma 15. Chloration de l'indole en position 3

Le 3-bromoindole peut être obtenu par bromation directe du N-sulfonylindole par le N-bromosuccinimide ou le dibrome. Gribble et al. [37] ont utilisé cette méthode dans le cadre de la synthèse de l'hobartine et de l'aristotéline (Schéma 16).

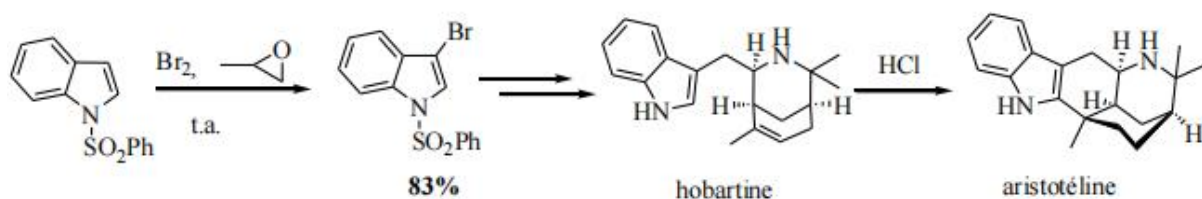


Schéma16. Bromation de l'indole en position 3 par le dibrome

Dans le cas de la bromation via la formation d'un lithioindole en présence de NBS (N bromosuccinimide), il est nécessaire de protéger l'indole par un groupement qui n'orientera pas la lithiation en position 2. Le groupement phénylsulfonyl fait partie des groupements qui orientent la lithiation en position 2. La lithiation en position 3 d'un indole N-protégé peut s'effectuer régiosélectivement en utilisant le groupement protecteur t-butyldiméthylsilyle.

L'encombrement stérique engendré par ce groupement empêche tout réarrangement vers la position 2 (Schéma 17) [38].



Schéma 17. Bromation de l'indole protégé en position 3 par le dibrome

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE, PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

8.4.2. HALOGÉNATION EN POSITION 2

L'halogénéation de la position 2 implique la formation de 2-lithioindoles, par la lithiation d'un indole N-protégé par un groupement ortho-directeur. Parmi eux, le carboxylate, obtenu par addition nucléophile du N-lithioindole sur une molécule de CO₂ a permis l'accès aux 2-halogénoindoles avec de très bons rendements [39,40].

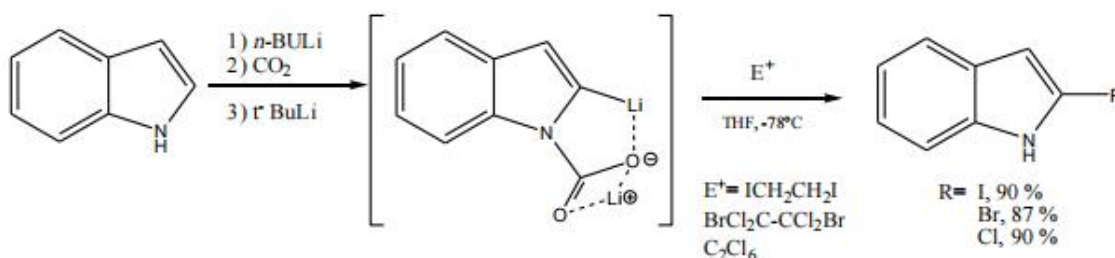


Schéma 18. Halogénéation de l'indole en position 2

8.5. ALKYLATION

8.5.1. ALKYLATION DE LA POSITION 3

L'alkylation de la position 3 via l'utilisation d'un composé organométallique de l'indole ne peut s'effectuer que dans le cas d'indoles non protégés. En effet, la formation de l'espèce métallée ne peut se faire qu'après déprotonation de la position 1 par une base forte.

La déprotonation de l'indole conduit à un dérivé N-métallé qui réagira vis-à-vis des électrophiles avec une réactivité comparable à celle d'un anion allylique (Schéma 19) [41].

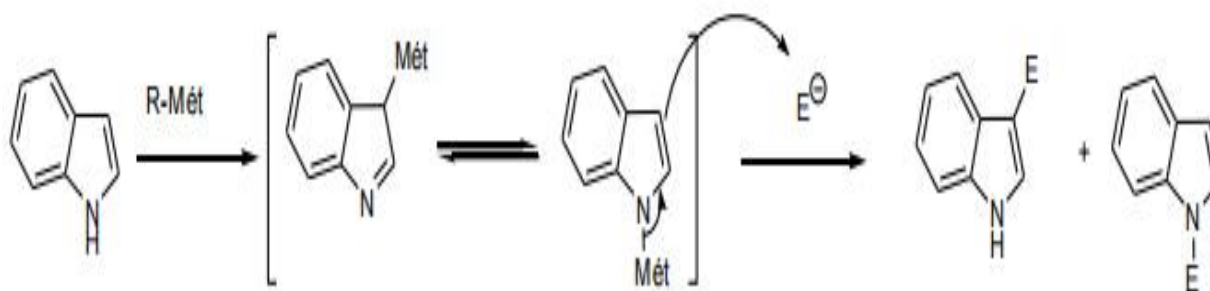


Schéma 19. Alkylation de l'indole en position 3

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

8.5.2. ALKYLATION DE LA POSITION 2

La déprotonation régiosélective de la position 2 lorsque la position 3 n'est pas substituée nécessite la présence de groupements ortho-directeurs sur l'azote de l'hétérocycle.

La déprotonation par le N-Buli ou le LDA (Diisopropylamidure de lithium) à une température contrôlée (-78°C - 5°C) permet la formation de 2-lithioindoles versus 3-lithioindoles (Schéma20)[41] .



Schéma20 . Alkylation de l'indole en position 2.4

9. MÉTHODE DE SYNTHÈSE

De nombreuses synthèses de cycles indoles permettent d'obtenir des dérivés substitués en diverses positions.

La synthèse et la fonctionnalisation des indoles ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours du siècle dernier. Outre la synthèse traditionnelle de Fischer (largement utilisée dans l'industrie), de nombreuses méthodes permettent d'accéder aux cycles indoles grâce à la position dominante de cet hétérocycle en pharmaceutique et biologique.

Bien qu'il existe de nombreuses voies de synthèse du squelette indole, certaines sont classiques, d'autre plus particulière.

9.1. SYNTHÈSE DE BISCHLER-MÖHLAU (1880)

C'est l'une des toutes premières techniques de synthèse de l'indole. Au cours de la réaction, l' α -bromoacétophénone réagit avec un excès d'aniline en milieu acide pour former un 2-arylindole[42].

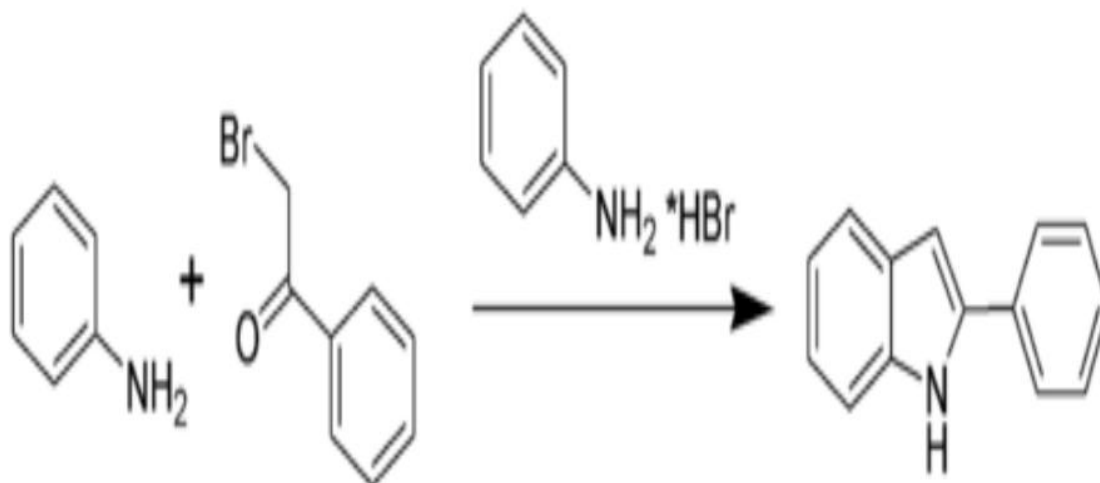


Schéma 21. Synthèse de Bischler-Möhlau

9.2. SYNTHÈSE DE FISCHER (1886)

La méthode la plus couramment utilisée, encore à ce jour, est la synthèse d'indoles de Fischer. Découverte par Herman Emil Fischer, cette méthode consiste en la cyclisation d'une phénylhydrazone, formée à partir d'aldéhydes ou de cétones, et d'une hydrazine, pour aboutir à l'indole polysubstitué correspondant[43.44].

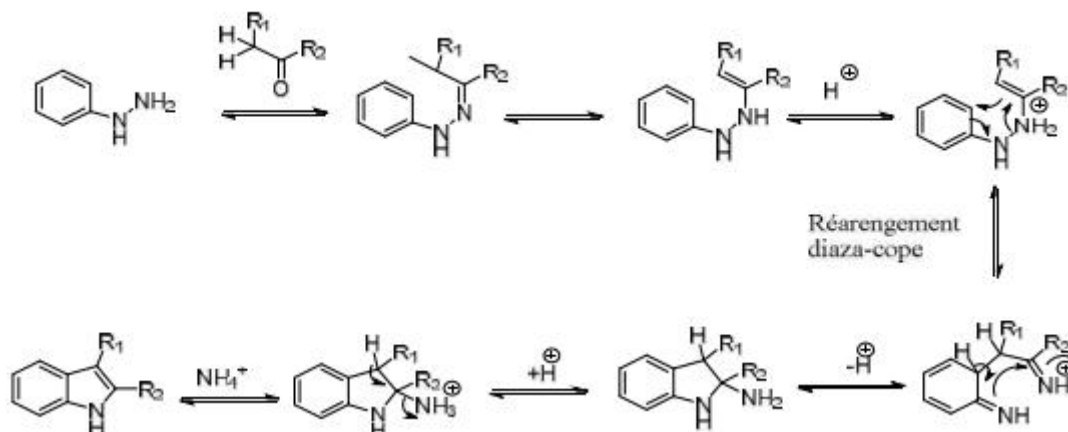


Schéma 22. Mécanisme de la réaction de Fischer

Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis ou un acide de Brønsted. Parmi les méthodes de synthèses d'indoles, la réaction de Fischer reste la plus étudiée[45].

Si l'hydrazone ne peut être synthétisée selon ces conditions, la modification de Buchwald s'avère utile[46].

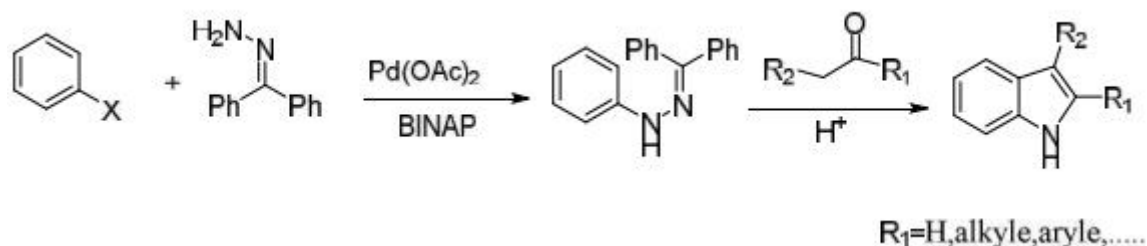


Schéma 23. Synthèse de Fischer

9.3. SYNTHÈSE DE REISSERT (1897)

La méthode de Reissert permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. C'est une réaction de déprotonation en milieu basique de l'o-nitrotoluène. Ce substrat va attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle, l'hydrogénation catalysée par le palladium sur charbon en milieu acide engendre la réduction du groupement nitro en amine qui permet la formation de l'indole par cyclisation (Schéma 24) [47].

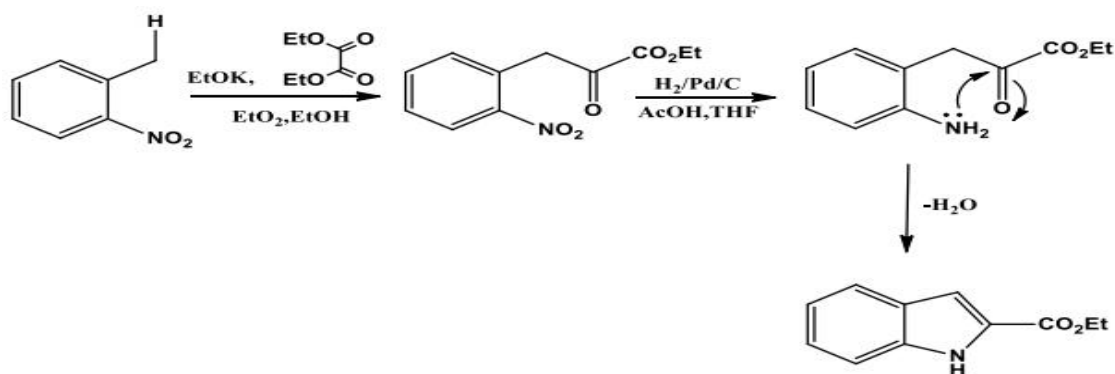


Schéma 24. Synthèse de Reissert des dérivés de l'indole

■ EXEMPLES D'APPLICATION[48]

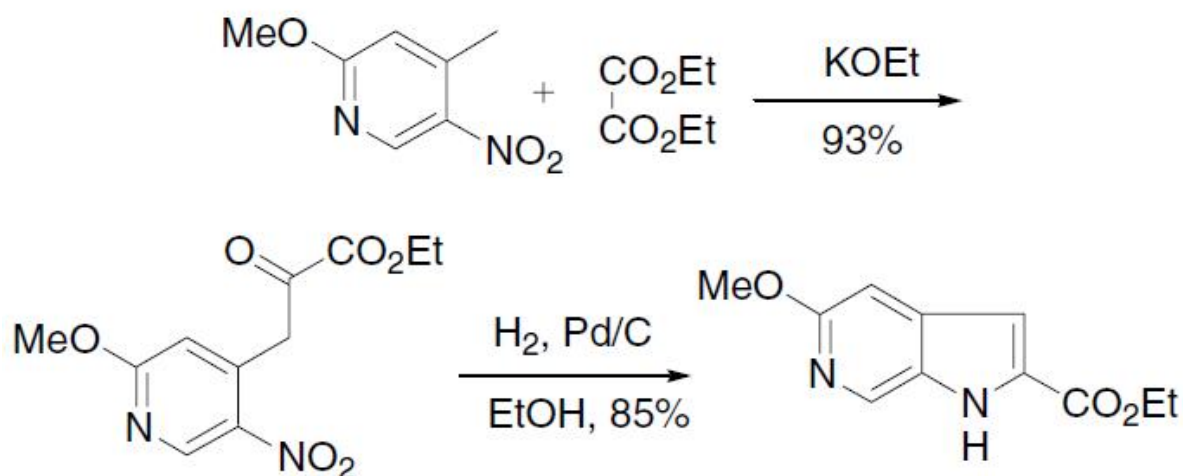


Schéma 25. Exp Application du Synthèse de Reissert

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

9.4. LA SYNTHÈSE DE MADELUNG (1912)

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'o-alkylanilides (Schéma 26) [49,50].

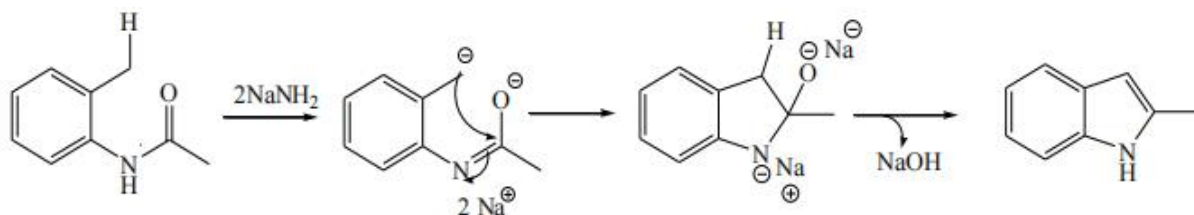


Schéma 26. La synthèse de Madelung de dérivé de l'indole

9.5. SYNTHÈSE DE LEIMGRUBER-BATCHO (1976)

La synthèse de Leimgruber-Batcho de l'indole permet de préparer de l'indole et des dérivés substitués à partir de 2-nitrotoluène (*orthonitrotoluène*) [51].

Cette stratégie est particulièrement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des médicaments dont la structure contient des dérivés indolés.

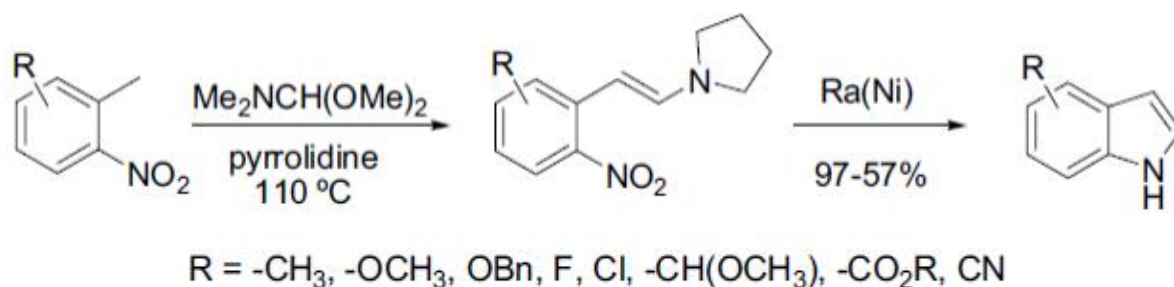


Schéma 27. Synthèse de Leimgruber-Batcho

■ EXEMPLES D'APPLICATION[52]:

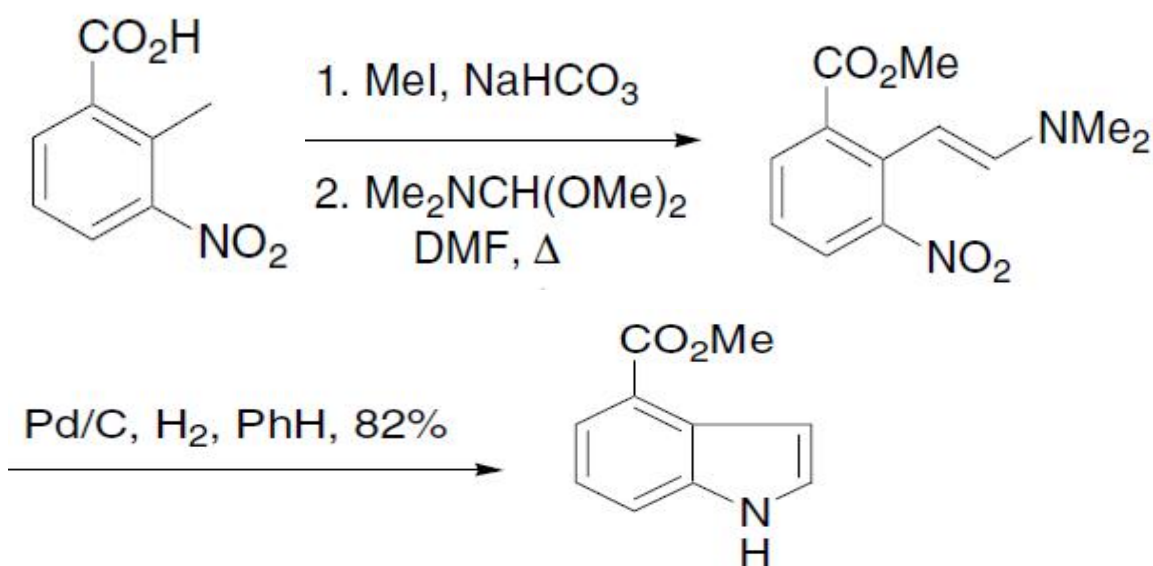


Schéma 28. Application Synthèse de Leimgruber-Batcho

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

9.6. SYNTHÈSE DE GASSMAN

La synthèse de Gassman de l'indole est une stratégie de synthèse des dérivés 3- thioalkoxyindoles à partir de l'aniline ou les anilines substitués.

Le soufre est éliminé par hydrogénolyse ou le nickel de raney [53].

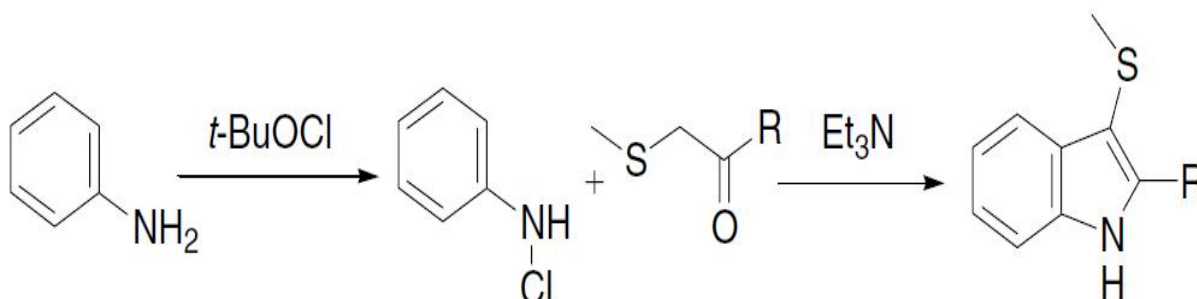


Schéma 29. Synthèse de Gassman

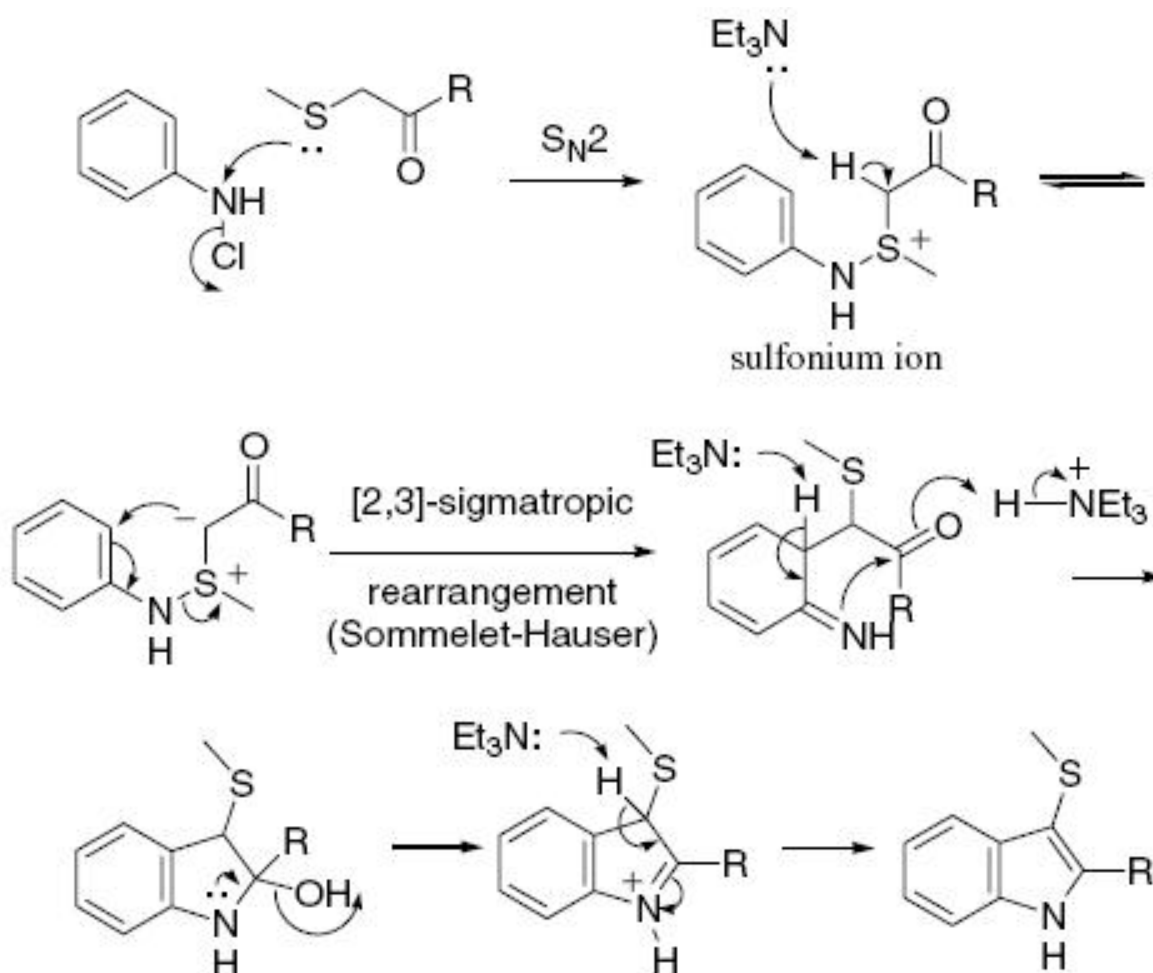


Schéma 30. Mécanisme de la réaction de Gassman

CHAPITRE II. L'INDOLE : STRUCTURE ,PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

■ EXEMPLES D'APPLICATION[54]

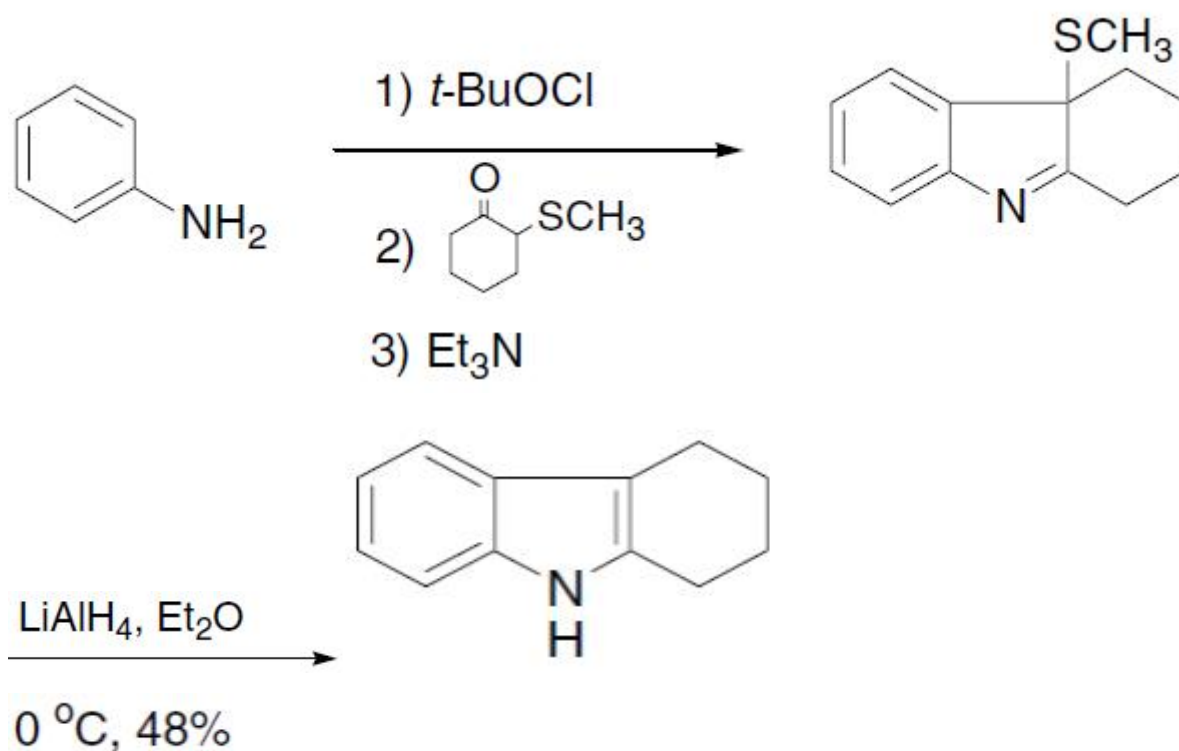


Schéma 31. Exemples d'application de Synthèse de Gassman

9.7.SYNTÈSE DE BARTOLI

La synthèse de Bartoli est une méthode de synthèse d'indole substitué, à partir d'un nitrobenzène ortho-substitué et d'un organomagnésien vinylique[55]. Cette réaction ne fonctionne qu'avec un nitrobenzène o-substitué.

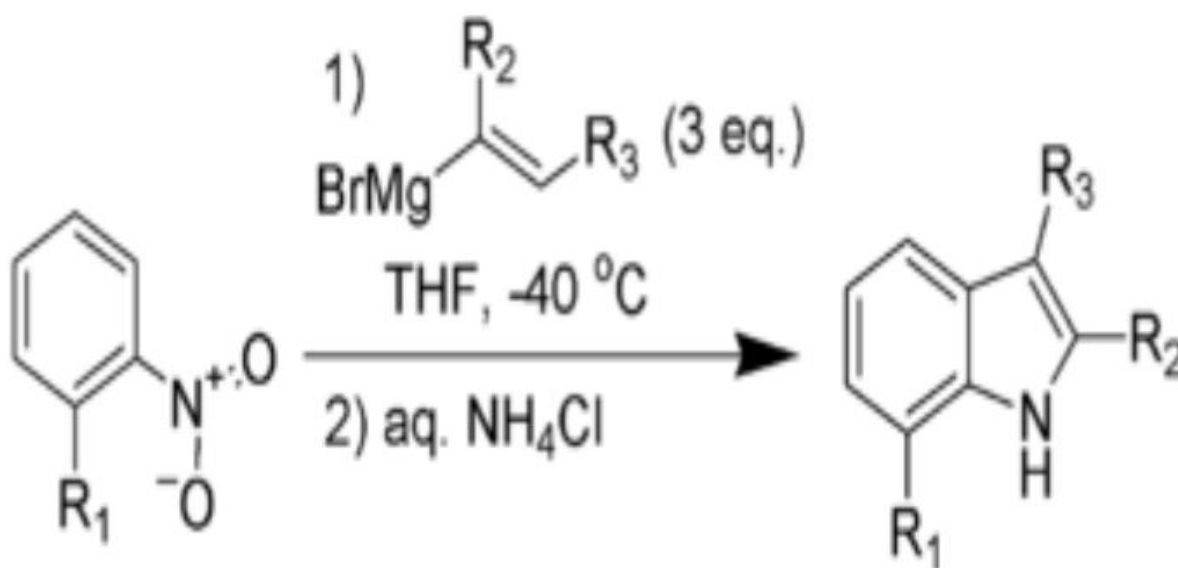


Schéma 32. Synthèse de Bartoli des dérivés de l'indole

CHAPITRE III

BOISYNTHESE

DE L'INDOLE

ET

TECHNIQUES

EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

1. INTRODUCTION

Le noyau indolique est un composé organique hétéroaromatique très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elles soient naturelles ou synthétiques.

Le L-tryptophane, a été découvert, entraînant un regain d'intérêt pour la chimie de l'indole. Le tryptophane est en effet un acide aminé essentiel constitutif des protéines. Il est à la source du métabolisme d'un bon nombre d'alcaloïdes indoliques dans les organismes vivants.

Chez l'homme sa transformation enzymatique conduit, après hydroxylation et décarboxylation, à la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine), un neurotransmetteur et vasoconstricteur présent dans les tissus cardiovasculaires, les cellules sanguines et les systèmes nerveux (central et périphérique).

Il agit sur la mémoire, le sommeil, la perception de la douleur, la vasoconstriction ou encore la contraction des muscles lisses[56].

2. DÉRIVÉS DE L'INDOLE D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE

2.1. PRINCIPAUX DÉRIVÉS NATURELS

- **2.1.1. LE TRYPTOPHANE:** est un acide aminé, qui dans sa configuration L (L-tryptophane, ne pas confondre avec lévogyre) est l'un des 22 acides aminés, constituants des protéines. Dans le code génétique, il est codé par le codon UGG. Il s'agit d'un acide aminé essentiel pour l'homme, c'est-à-dire qu'il doit être apporté par l'alimentation. Dans les plantes, il est à la base de la biosynthèse de la tryptamine et de l'acide indole-3-acétique (Auxine), une hormone de croissance de plantes (ou bien régulateur de taille)[57].

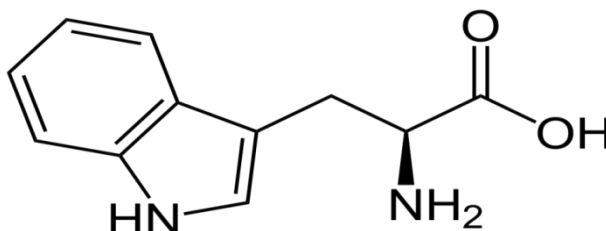


Figure 18. Structure du tryptophane

- ✧ **Nom complet :** L-tryptophane.
- ✧ **Structure :** Acide aminé essentiel contenant un noyau indole
- ✧ **Formule brute :** $C_{11}H_{12}N_2O_2$.
- ✧ **Origine :** Présent dans les protéines végétales et animales

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALE

✧ **Rôle biologique :**

- ✓ Précurseur de nombreux composés biologiquement actifs (sérotonine, mélatonine, nicotinamide, etc.)
- ✓ Impliqué dans la synthèse des protéines.
- ✓ Doit être apporté par l'alimentation (acide aminé essentiel).

■ **2.1.2. LA SÉROTONINE OU 5-HYDROXYTRYPTAMINE (5-HT):** est un neurotransmetteur jouant un rôle physiologique essentiel dans le corps humain. Elle régule divers processus, notamment le comportement, l'humeur, la mémoire et l'homéostasie gastro-intestinale. La sérotonine est principalement synthétisée dans les noyaux du raphé du tronc cérébral et dans les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale. Elle constitue une cible thérapeutique majeure dans de nombreux troubles psychiatriques et neurologiques caractérisés par une diminution des concentrations de sérotonine dans le système nerveux central (SNC) et dans le plasma, tels que le trouble dépressif majeur, le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel-compulsif et les troubles anxieux.[58].

✧ **AU NIVEAU CELLULAIRE:** La synthèse de la sérotonine (5-HT) débute à partir de l'acide aminé essentiel tryptophane, qui subit deux réactions enzymatiques : une hydroxylation en 5-hydroxy-L-tryptophane (5-HTP), suivie d'une décarboxylation en 5-hydroxytryptamine (5-HT). L'hydroxylation, une réaction d'oxydation, est catalysée par la tryptophane hydroxylase, l'enzyme limitante de la synthèse de la sérotonine. La décarboxylation requiert la présence de l'aromatic-L-amino acid décarboxylase. Ces enzymes sont principalement localisées dans les noyaux du raphé et les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale.[58].



Schéma 33. Voie métabolique du tryptophane à la sérotonine

La synthèse dépend de deux cofacteurs essentiels : la tétrahydrobioptérine (BH4) pour l'hydroxylation et le phosphate de pyridoxal 5' (PLP), forme active de la vitamine B6, pour la décarboxylation. Le recyclage de la BH4 repose sur le métabolisme de l'acide folique (vitamine B9), ce qui rend la synthèse de la sérotonine dépendante des vitamines B6, B9 et de

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

la BH4. À noter que la sérotonine est également un précurseur de la mélatonine, une hormone essentielle dans la régulation du sommeil.[41]

- ✧ **Nom chimique :** 5-hydroxytryptamine (5-HT)
- ✧ **Structure :** Dérivé hydroxylé du tryptophane (hydroxyindole)
- ✧ **Formule brute :** $C_{10}H_{12}N_2O$
- ✧ **Origine :** Synthétisée à partir du tryptophane par hydroxylation puis décarboxylation
- ✧ **Rôle biologique :**
 - ✓ Neurotransmetteur majeur dans le système nerveux central
 - ✓ Impliquée dans la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit, de la douleur, et de la température corporelle
 - ✓ Présente aussi dans le tractus gastro-intestinal (régulation de la motilité intestinale).
- **2.1.3.MÉLATONINE:** La mélatonine est une hormone produite naturellement, synthétisée et principalement sécrétée par la glande pinéale. La production de mélatonine commence par le tryptophane, qui est converti en sérotonine dans d'autres parties du cerveau par une voie. Une partie de cette sérotonine atteint la glande pinéale, où elle subit un processus cyclique, dépendant de la lumière, pour être convertie en mélatonine. La conversion de la sérotonine en mélatonine est régulée par le SCN de l'hypothalamus, qui coordonne les rythmes circadiens de l'organisme. Les informations relatives aux variations de luminosité, allant de la faible luminosité à l'obscurité, sont transmises de la rétine au SCN par le tractus rétinohypothalamique. Le SCN communique ensuite des signaux via le système nerveux sympathique au ganglion cervical supérieur, qui innerve la glande pinéale. La stimulation sympathique de la glande pinéale régule à la hausse la production de l'enzyme arylalkylamine N-acétyltransférase (AA-NAT). L'AA-NAT convertit la sérotonine en N-acétylsérotonine, ce qui constitue l'étape limitante de la formation de mélatonine. Cet intermédiaire est ensuite converti en mélatonine. Des études chez le rat ont démontré que l'ablation chirurgicale bilatérale des ganglions cervicaux supérieurs (NCS) interrompt l'activation de l'AA-NAT et abolit le rythme de sécrétion de mélatonine, entraînant des perturbations du cycle veille-sommeil[59].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

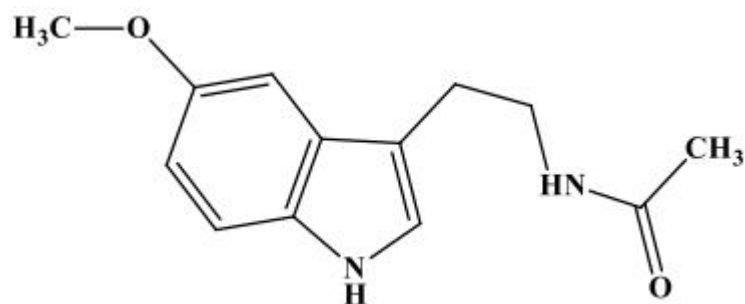


Figure 19. Structure de La Mélatonine

- ✧ **Nom chimique :** N-acétyl-5-méthoxytryptamine
- ✧ **Structure :** Dérivé méthoxylé et acétylé de la sérotonine
- ✧ **Formule brute :** $C_{13}H_{16}N_2O_2$
- ✧ **Origine :** Synthétisée à partir de la sérotonine dans la glande pinéale
- ✧ **Rôle biologique :**
 - ✓ Hormone régulant le cycle veille-sommeil (rythme circadien)
 - ✓ Propriétés antioxydantes
 - ✓ Impliquée dans la modulation de l'humeur et du système immunitaire.

La mélatonine est une molécule répandue parmi les organismes vivants, impliquée dans de multiples processus biologiques, hormonaux et physiologiques aux niveaux cellulaire, tissulaire et organique.

Il est bien connu pour sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et ses effets antioxydants renommés, agissant comme un piègeur de radicaux libres, régulant à la hausse les enzymes antioxydantes, réduisant les fuites d'électrons mitochondriaux et interférant avec les voies de signalisation pro-inflammatoires. Détecté dans diverses plantes médicinales et alimentaires, sa concentration varie largement.

Les organes génératifs des plantes (par exemple, les fleurs, les fruits), et en particulier les graines, ont été proposés comme ayant les concentrations les plus élevées de mélatonine, nettement supérieures à celles trouvées dans les tissus des vertébrés.

De plus, les graines sont également riches en autres substances (lipides, sucres et protéines), constituant la réserve énergétique pour une plantule potentiellement en croissance et bénéfique pour l'alimentation humaine. Ainsi, étant donné que la mélatonine alimentaire est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et transportée dans le sang, la consommation d'aliments médicinaux et végétaux par les mammifères comme source de mélatonine peut être considérée comme une étape clé dans la modulation de la mélatonine sérique et, par conséquent, dans la promotion de la santé.[59].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

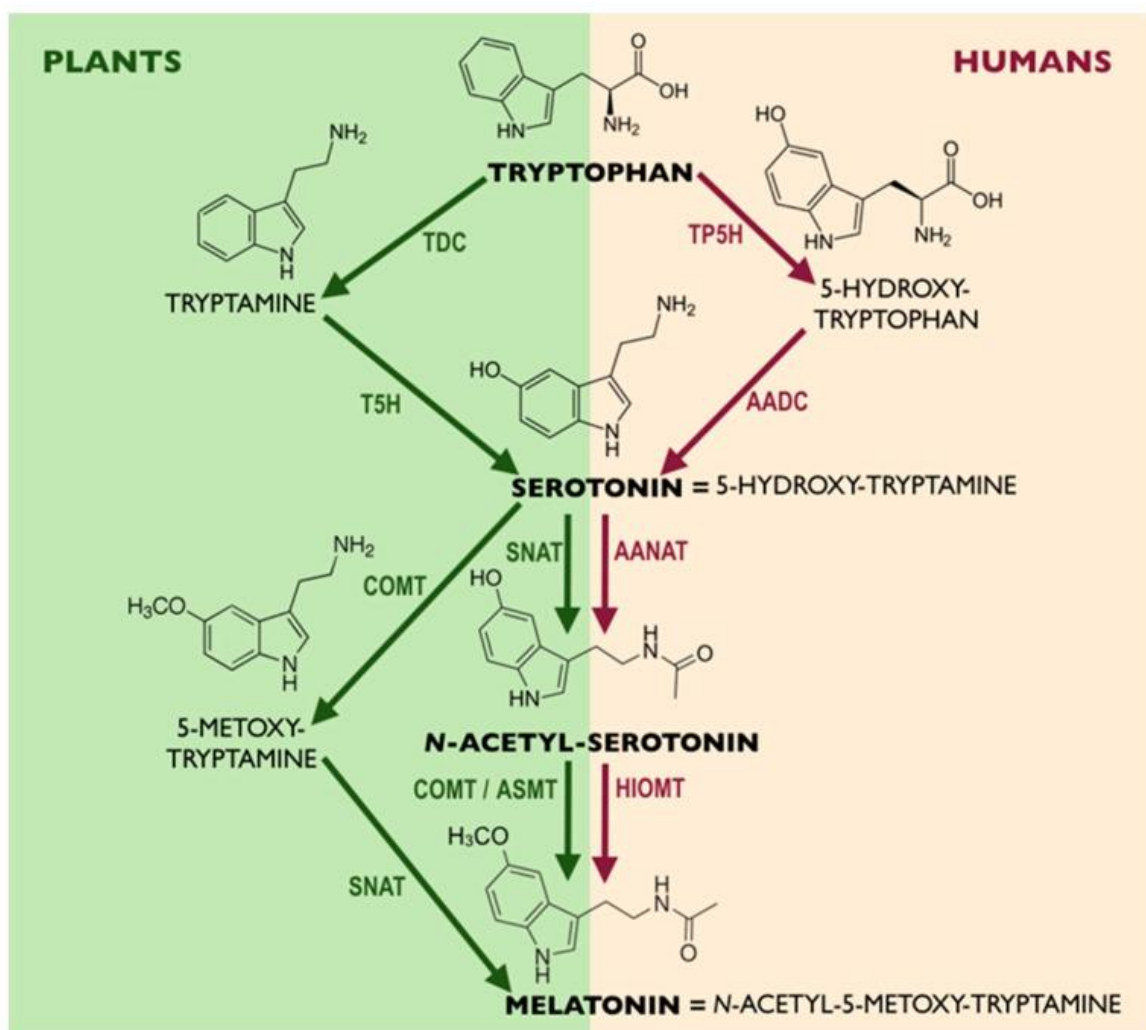


Schéma 34. La biosynthèse de la mélatonine chez l'homme et les plantes

2.2. DÉRIVÉS SYNTHÉTIQUES À USAGE THÉRAPEUTIQUE

2.2.1. ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTALGIQUES

- **INDOMÉTACINE** : L'indométacine est l'un des dérivés de l'indole les plus importants sur le plan pharmaceutique. Il appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et dérive de l'acide indoleacétique. Son activité pharmacologique est principalement liée à son aptitude à inhiber les enzymes cyclooxygénases (COX), ce qui entraîne une diminution de la production des prostaglandines responsables de la réponse inflammatoire, de la douleur et de la fièvre. L'indométhacine est utilisé dans le traitement de diverses affections inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la goutte aiguë. Il constitue un exemple représentatif de l'exploitation du noyau indole dans la conception de médicaments à forte activité biologique [60].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

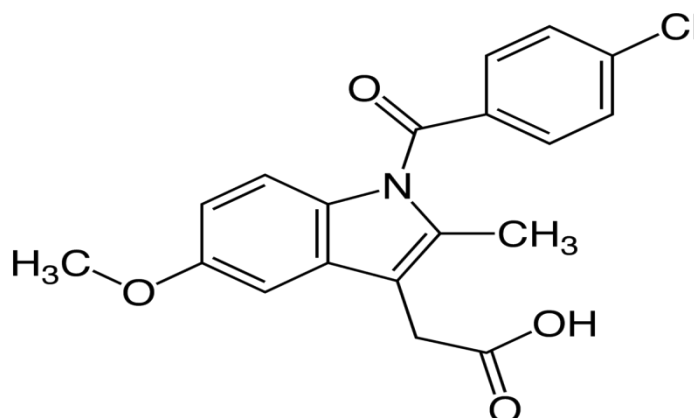


Figure 20. Structure de L'indométacine

- **ZAFIRLUKAST** : antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, utilisé dans l'asthme.

2.2.2. ANTIDÉPRESSEURS ET PSYCHOTROPES

- **SERTINDOLE** : antipsychotique atypique agissant sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

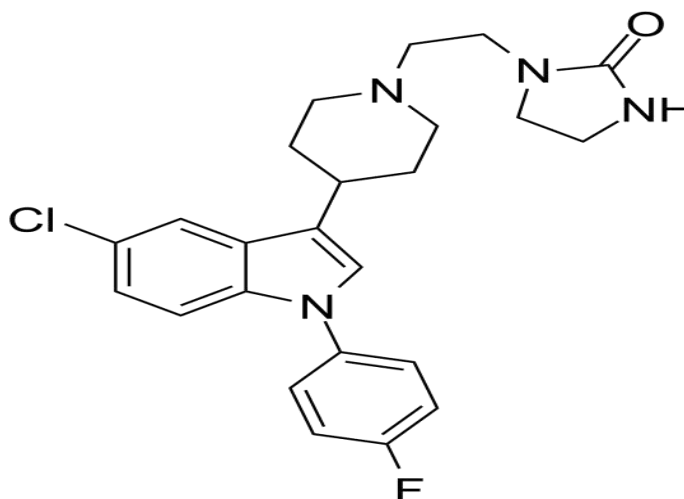


Figure 21. Structure de la Sertindole

- **ZOLPIDEM**: hypnotique apparenté aux benzodiazépines, dérivé de l'indole modifié.

2.2.3 ANTICANCÉREUX

- **VINCRIStINE ET VINBLASTINE** : Les médicaments vinblastine et vincristine ont un fort effet inhibiteur sur la leucémie monozygote, le cancer du sein, le cancer du foie, le cancer de l'ovaire, le cancer de la tête et du cou, le cancer des testicules, le sarcome solide et la mélanine maligne dans une variété de leucémies lymphocytaires spontanées ou transplantées. Bien que la structure de la vinblastine et de la vincristine soit très similaire, il existe certaines différences dans les effets pharmacologiques[61].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

- **SUNITINIB:** inhibiteur de tyrosine kinase à base d'indole, utilisé contre les cancers rénaux et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

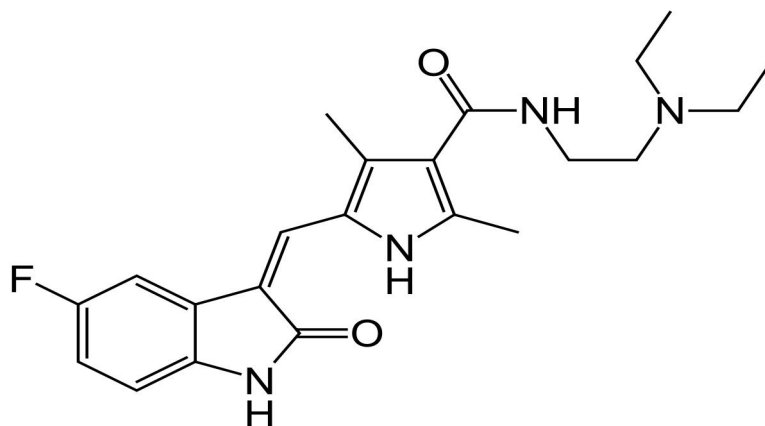


Figure 22. Structure du Sunitinib

2.2.4. ANTIMICROBIENS

- **DELAVIRDINE:** La delavirdine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (nNRTI) actif contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). La delavirdine se lie directement à la transcriptase inverse (RT) et bloque les activités de la polymérase ADN dépendante de l'ARN et de la polymérase ADN dépendante de l'ADN en provoquant une perturbation du site catalytique de l'enzyme. L'activité de la Delavirdine ne concurrence pas les amorces ou les triphosphates de nucléosides. La transcriptase inverse du VIH-2 et les ADN polymérases eucaryotes (telles que les ADN polymérases humaines alpha, bêta ou sigma) ne sont pas inhibées par le Delavirdine[62].
- **LURBINECTÉDINE:** composé semi-synthétique à base d'indole ayant des propriétés antitumorales et antimicrobiennes.

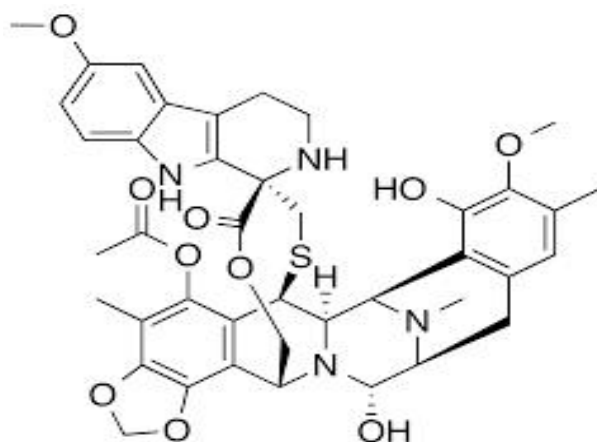


Figure 23. Structure de la Lurbinectidine

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

2.2.5. ANTIHYPERTENSEURS

- **PINDOLOL:** bêta-bloquant non sélectif, utilisé dans le traitement de l'hypertension et des troubles cardiaques.

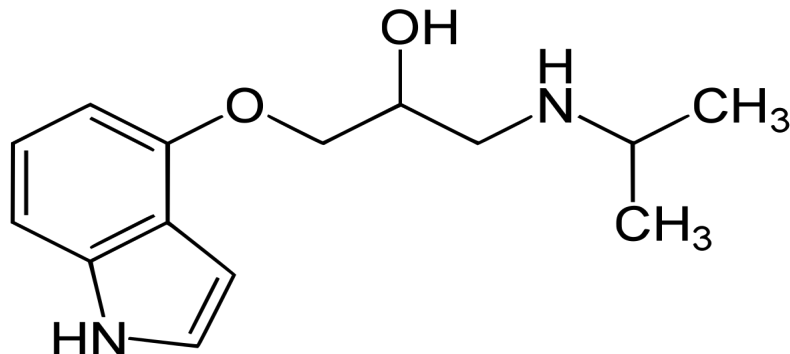


Figure 24. Structure du Pindolol

3. SYNTHÈSE DE L'INDOLE PAR DES MÉTHODES BIOLOGIQUES

3.1. SYNTHÈSE D'INDOLE À L'AIDE DE ESCHERICHIA COLI

La molécule de signalisation indole se trouve en quantités significatives dans le tractus intestinal des mammifères et régule divers processus microbiens, y compris la motilité bactérienne, la formation de biofilms, la résistance aux antibiotiques et l'invasion des cellules hôtes. Dans *Escherichia coli*, l'enzyme tryptophanase (TnaA) produit de l'indole à partir du tryptophane, mais il n'est pas clair ce qui détermine la quantité d'indole que *E. coli* peut produire et excréter, ce qui rend difficile l'interprétation des expériences qui étudient les effets biologiques de l'indole à des concentrations élevées[63].



Figure 25. *Escherichia coli*.

- **Principe:** *E. coli* possède une enzyme intracellulaire naturelle appelée tryptophanase (TnaA) qui catalyse la désamination du L-tryptophane en trois produits : indole, pyruvate et ammoniac. Ce processus peut être utilisé en cultivant la bactérie dans un milieu supplémenté en tryptophane[64].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALE

● PROCÉDURE EXPÉRIMENTALE DÉTAILLÉE

A) PRÉPARATION DU MILIEU DE CULTURE

Le milieu LB (Luria-Bertani) est préparé en dissolvant 25 g de poudre LB dans 1 L d'eau distillée, puis stérilisé par autoclave. Après refroidissement, on ajoute du tryptophane stérile à une concentration finale de 0,5 à 1 g/L pour stimuler la production d'indole[65].



Figure 26. Le milieu LB (Luria-Bertani)

B) CULTURE BACTÉRIENNE

Une inoculation d'une souche *E. coli* (comme *E. coli* K-12) est réalisée dans 50 mL de ce milieu, puis incubée à 37°C avec agitation (180 rpm) pendant 18 à 24 heures[66].

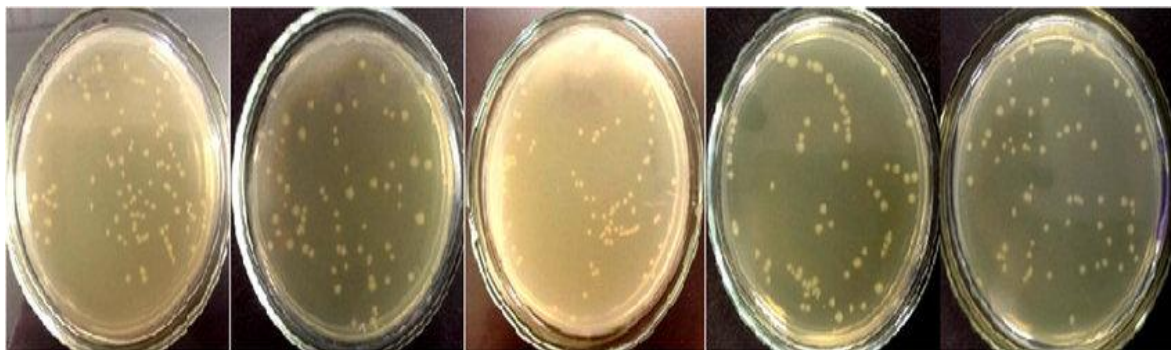


Figure 27. Culture bactérienne(*E. coli* K-12)

C) BIOTRANSFORMATION

Durant la phase de croissance exponentielle, l'enzyme tryptophanase est exprimée et convertit le L-tryptophane en indole. La réaction se déroule à l'intérieur des cellules bactériennes[65].

D) EXTRACTION ET ANALYSE Après incubation, la culture est centrifugée pour éliminer les cellules. L'indole peut être détecté par UV-Vis à 280 nm, ou par GC-MS. Pour purification, une extraction liquide-liquide à l'aide de l'acétate d'éthyle peut être utilisée[65].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

3.2. MÉTHODES BIOLOGIQUES ALTERNATIVES POUR LA PRODUCTION D'INDOLE SANS UTILISER E. COLI

Le composé aromatique contenant de l'azote, l'indole, est connu pour son odeur florale typique des fleurs de jasmin. En raison de son odeur caractéristique, il est fréquemment utilisé dans les produits laitiers, les boissons au thé et les parfums de luxe. La demande d'indole naturel par l'industrie des arômes et des parfums est élevée, cependant, son abondance dans les huiles essentielles isolées de plantes telles que le jasmin et le narcisse est faible. Ainsi, il y a une forte demande pour une méthode durable de production d'indole de qualité alimentaire[67].



fleurs de jasmin



florale typique

Des variétés de micro-organismes peuvent être utilisées ou génétiquement modifiées pour produire de l'indole et des dérivés conformément aux méthodes biologiques.

Un résumé des principales alternatives à *Escherichia coli*.

3.2.1. CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM



Figure 28. *Corynebacterium glutamicum*.

- ✓ Utilisé industriellement pour la production d'acides aminés.
- ✓ Modifié par insertion du gène *tnaA* pour produire de l'indole à partir du tryptophane.
- ✓ Adapté à la fermentation industrielle avec une bonne efficacité.

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

L'expression hétérologue des *tnaAs* connus et nouvellement sélectionnés dans l'hôte de production de qualité alimentaire *C. glutamicum* a permis la formation d'indole après supplémentation en Trp. Des tests *in vivo* de plusieurs candidats TNA dans l'organisme hôte *C. glutamicum* ont montré qu'un candidat de *P. rettgeri* (PreTNA) soutenait le mieux la production d'indole. Cela est vrai à la fois pour la vitesse de réaction et le rendement maximal du produit obtenu. Le principal goulot d'étranglement de la production d'indole à partir du Trp, c'est-à-dire les effets négatifs sur la physiologie cellulaire et, par conséquent, l'efficacité de la transformation, a été surmonté en appliquant différents types de solvants de qualité alimentaire. Une conversion molaire complète a été atteinte et des titres de production d'indole de 5,7 g L⁻¹ ont été obtenus en 24 heures. De cette manière, un nouveau processus durable de production d'indole pour l'industrie des parfums et des arômes a été établi[67].

3.2.2. BACILLUS SUBTILIS



Figure 29. *Bacillus subtilis*

- ✓ Micro-organisme sûr (GRAS) et couramment utilisé.
- ✓ Résiste à des conditions difficiles et peut être modifié pour produire de l'indole ou des dérivés comme l'IAA.

Les souches de *Bacillus subtilis* (CM1-CM5), isolées de la microflore cultivable du fumier de vache, ont été étudiées pour leur production d'acide indole-3-acétique (AIA) dans un bouillon nutritif (BN). Toutes les souches testées ont produit de l'AIA dans le BN, bien que dans des concentrations très faibles (0,09 à 0,37 mg/l). L'ajout de L-tryptophane (0,1 à 1,0 g/l) dans le BN a considérablement augmenté la production d'AIA (par un facteur de 6,1 à 31,5), indiquant que le L-tryptophane est le précurseur de la biosynthèse de l'AIA par ces souches bactériennes. La production maximale d'AIA a été observée après 8 jours d'incubation (en phase stationnaire tardive de la croissance bactérienne)[68].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

a variation dans la production d'AIA a été attribuée à la constitution génétique de ces souches, comme évaluée par une analyse RAPD de ces isolats et de la souche type *B. subtilis* MTCC 441. L'application d'une suspension de *B. subtilis* (8×10^9 UFC/ml) à la surface de boutures de dioncophylle (*Dioscorea rotundata* L.) a augmenté le nombre de germes, de racines et la longueur des pousses, les poids frais des racines et des pousses, ainsi que le rapport racine/pousse, par rapport aux boutures non traitées avec la suspension bactérienne. Un traitement avec une boue fraîche de fumier de vache sur les boutures de dioncophylle a également produit des résultats similaires à ceux obtenus avec l'application de *B. subtilis*[68].

❖ **Nous mentionnons brièvement quelques biosynthèses sans explication comme précédemment.**

3.2.3. SACCHAROMYCES CEREVISIAE (LEVURE)

- ✓ Utilisée pour la production de composés dérivés de l'indole, tels que l'indole-3-éthanol.
- ✓ Peut être modifiée pour produire de l'indole par l'introduction de gènes bactériens[69].



Figure 30. SACCHAROMYCES CEREVISIAE

3.2.4. PSEUDOMONAS PUTIDA

- ✓ Bactérie environnementale très résistante.
- ✓ Certaines souches produisent naturellement de l'indole ou après modification génétique simple[70].



Figure31. PSEUDOMONAS PUTIDA

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

3.2.5. RHIZOBIUM ET AZOSPIRILLUM SPP

- ✓ Bactéries associées aux plantes, produisant naturellement des composés indoliques comme l'IAA[71].
- ✓ Utilisées en agriculture pour stimuler la croissance des plantes.

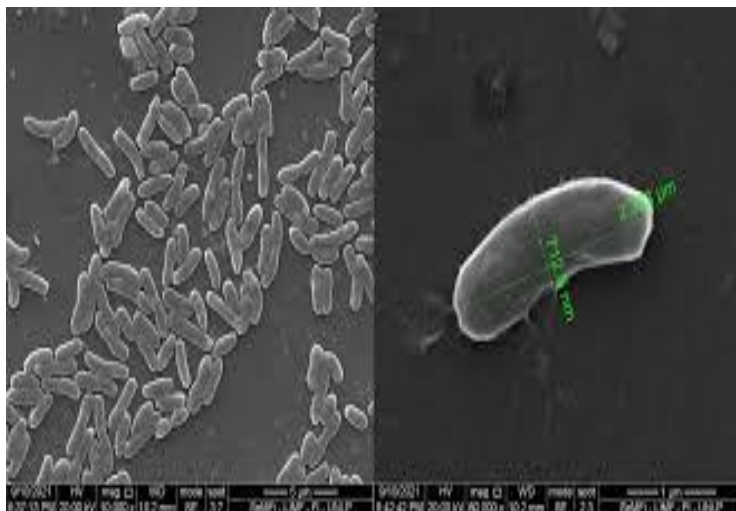


Figure 32. AZOSPIRILLUM

3.2.6. ASPERGILLUS NIGER (CHAMPIGNON)

- ✓ Champignon largement utilisé industriellement.
- ✓ Modifié pour la biosynthèse de composés indoliques[72].



Figure 33. ASPERGILLUS NIGER

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

4. SYNTHÈSE EXPÉRIMENTALE DE L'INDOLE

4.1. SYNTHÈSE D'INDOLES N-PROTÉGÉS CATALYSÉE PAR AU/ZN VIA L'ANNULATION D'ACIDES N-ARYLHYDROXAMIQUES ET D'ALCYNES

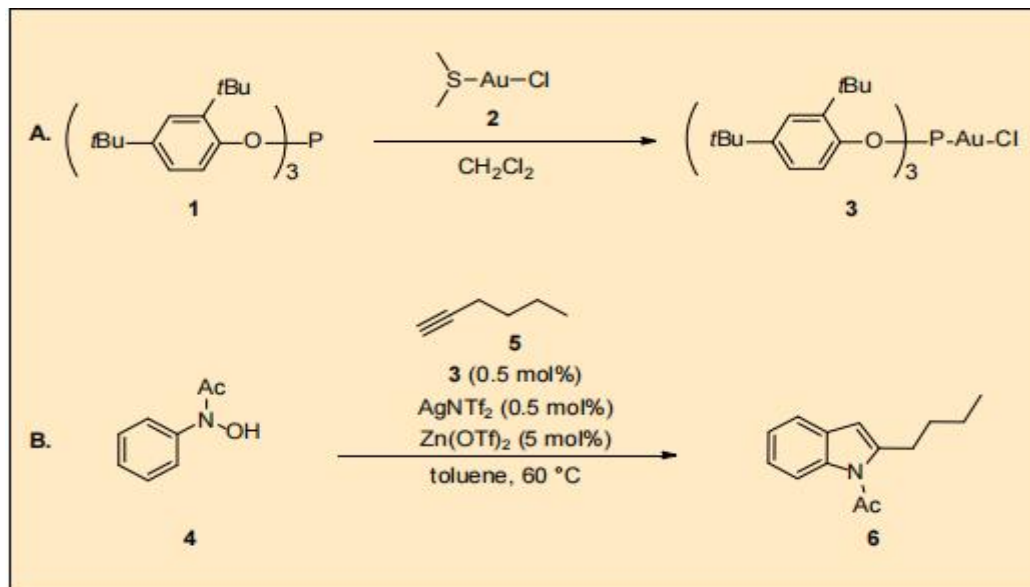


Schéma35. Réaction (étape A et étape B)

● PROCÉDURE

A. Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]or (I) (3).

Un ballon monocol à fond rond de 25 mL (B14, diamètre : 4,5 cm) est laissé ouvert à l'air, muni d'un barreau aimanté en forme d'œuf de 3 × 10 mm, et chargé avec du tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite (1) (0,647 g, 1,00 mmol) et Le chlorure(diméthylsulfide)or(I) (2) (0,295 g, 1,00 mmol, 1,0 équiv) . Le dichlorométhane (5 mL) est ajouté par seringue et le ballon est fermé avec un bouchon en verre.

La solution incolore obtenue (Figure34) est agitée (800 tr/min) à 23 °C pendant 1 h. Les volatils sont éliminés par évaporation rotative (300 mmHg, 30 °C, température du bain), puis sous vide poussé (1 mmHg) pendant 24 h pour obtenir le complexe chlorure d'or(I) 3 (0,579 g, rendement quantitatif) sous forme de solide blanc (Figure35)[73].



Figure 34. Solution incolore



Figure 35. Solide blanc

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

B. 1-(2-Butyl-1H-indol-3-yl)éthanone (6). Un ballon à deux cols (24, diamètre : 8 cm) de 250 mL est séché sous vide, équipé d'un agitateur magnétique en forme d'œuf (2,5 x 1,0 cm) et d'un thermomètre ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $250\text{ }^{\circ}\text{C}$), puis chargé de toluène (80 mL) (Note 5). N-Hydroxy-N-phénylacétamide (4) (6,046 g, 40,0 mmol), 1-octyne (5) (6,50 mL, 4,60 g, 56,0 mmol, 1,4 équiv), et trifluorométhanesulfonate (0,734 g, 2,0 mmol, 0,05 équiv), le chlorure[(2,4-di-tert-butylphényl)phosphino]or(I) (3) (176 mg, 0,2 mmol, 0,005 équiv), et le sel d'argent (trifluorométhanesulfonyl) imide (78 mg, 0,2 mmol, 0,005 équiv) sont ajoutés successivement. La couleur de la solution change d'incolore à jaune après l'ajout du sel d'argent (trifluorométhanesulfonyl)imide dans la solution, avec une précipitation blanche de chlorure d'argent observée. (Figure 36) [73].

Les deux cols du ballon sont munis de septa. Le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agité pendant 24 h. Au cours de la réaction, la couleur passe progressivement du jaune à l'orange, puis finalement au noir (Figure 37)[73].



Figure 36. Montage de l'appareillage à l'étape B.



Figure 37. Changement de couleur du jaune au noir à l'étape B.

Un entonnoir Büchner de 150 mL avec disque fritté (diamètre : 7 cm) est monté sur le dessus d'un ballon fond rond monocol de 250 mL et chargé avec 10,5 g de silice. Pendant que l'entonnoir est raccordé à une source de vide (375 mmHg), du THF (10 mL) est versé dans l'entonnoir, suivi du mélange réactionnel, puis du THF (2 x 10 mL). Le filtrat est lavé avec 50 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium, et la solution aqueuse est extraite avec

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

du dichlorométhane (3 x 10 mL) . Les couches organiques combinées sont séchées pendant 20 minutes sur Na_2SO_4 (15 g) . Les volatils sont éliminés par évaporation rotative (300 mmHg, température du bain 40 °C), puis sous vide poussé pendant 4 h (1 mmHg) . Le solide obtenu est dissous dans du dichlorométhane (20 mL) , et 10 g de silice sont ajoutés à la solution. Après élimination du solvant par évaporation rotative (300 mmHg, température du bain 30 °C)[73].

La silice contenant le matériau brut adsorbé est chargée sur une colonne de gel de silice (5 cm de diamètre $\times$ 15 cm de hauteur). La colonne est remplie avec de l'hexane (800 mL) et éluee avec un mélange hexanes/éthylacétate (20/1, 1,3 L) en utilisant de l'air comprimé (2 atm) . Les fractions 42-58 contenant le produit pur sont concentrées par évaporation rotative (45 mmHg, 30 °C, température du bain). Le solide obtenu est séché sous vide poussé (1,0 mmHg) pendant 10 h pour donner l'indole 6 (727 mg, rendement de 90 %) sous forme de solide blanc (Figure 38)[73].



Figure 38. Solide blanc obtenu à l'étape B.

Les fractions de colonne ont été analysées par CCM sur gel de silice 60 F254 (plaque TLC SiliaPlate™), en utilisant un mélange d'hexanes/acétate d'éthyle (20/1) comme éluant. La visualisation est effectuée sous lumière UV à 254 nm. Le matériau de départ, le N-hydroxy-N-phénylacétamide (4), reste en bas de la plaque tandis que le produit indolique (6) a un $R_f = 0,30$.(Figure39). Analyse par CCM du mélange réactionnel[73].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES



Figure 39. Analyse par CCM du mélange réactionnel.

5. TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES D'IDENTIFICATION

5.1. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE (IRTF)

La spectroscopie infrarouge fournit de bons renseignements sur les fonctions de molécule et sur la présence éventuelle de doubles ou de triples liaisons. L'absorption d'une radiation (ou absorption d'énergie : $E = h / \lambda$), à l'intérieur d'une molécule, provoque des vibrations d'élongation de ces liaisons ou de déformation de ces angles des liaisons, selon les liaisons concernées (C=O, O-H, C-H, C=C, ...) les vibrations apparaissent à des longueurs d'onde différentes et affichent des bandes d'absorption de forme et d'intensité différentes. Une seule fonction peut parfois donner plusieurs signaux (cas de la fonction acide qui a deux bandes : une pour -OH et autre pour -CO⁻).

Le domaine de fréquence le plus couramment utilisé s'étend de 2,5 à 16 μm (soit de 4000 à 650 cm^{-1})[74].



Figure 40. Appareil spectroscopie infrarouge.

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

5.2. RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE (RMN)

La RMN est une technique d'analyse efficace utilisée en chimie pour sonder la structure des molécules organiques. Elle repose sur le comportement des noyaux atomiques (surtout des noyaux d'hydrogène ^1H ou du carbone ^{13}C) introduits dans un champ magnétique intense.

Lorsqu'une substance est soumise à un champ magnétique et irradiée par des ondes radio, certains noyaux absorbent cette énergie à une fréquence spécifique, dépendant de leur environnement chimique. Ces signaux d'absorption sont transformés en un spectre RMN, qui fournit des informations précieuses sur :

Le nombre de types de noyaux (protons ou carbones) dans la molécule, Leur environnement électronique (déplacement chimique, en ppm), Les interactions avec les noyaux voisins (constantes de couplage), Et parfois même la conformation spatiale de la molécule.

La RMN est requise pour confirmer l'identité et la pureté d'un composé, en particulier en chimie organique et pharmaceutique[75].



Figure 41. Appareil Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

5.3. SPECTROMÉTRIE DE MASSE (SM)

La spectrométrie de masse (SM) est une méthode analytique qui permet de déterminer la masse moléculaire d'un composé et d'obtenir des informations sur sa structure chimique. Elle est fondée sur l'ionisation des molécules pour former des ions, lesquels sont séparés selon leur rapport masse/charge (m/z) en un champ électrique ou magnétique.

Le spectre de masse d'origine présente des pics correspondant aux fragments du composé. Le pic moléculaire (M^+) indique, en général, la masse molaire de la molécule, les fragments permettant de déduire par interprétation la structure.

Les principales étapes de la spectrométrie de masse sont :

Ionisation : mode utilisé pour charger les molécules (ex : EI, ESI, MALDI),

Analyse : séparation des ions d'après leur m/z (par exemple, analyseur quadripolaire,

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES

tem de vol), Détection : enregistrement du spectre de masse.

La SM est en général associée aux autres méthodes (GC-MS, LC-MS) pour analyser des mélanges complexes avec grand de sensibilité et précision[76].



Figure 42. Appareil Spectrométrie de masse (SM).

5.4. SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE (UV-VIS)

La spectroscopie UV-Visible est une méthodologie d'analyse basée sur l'absorption de lumière dans la plage ultraviolet (200–400 nm) et visible (400–800 nm) par les molécules.

Lorsqu'une molécule absorbe des radiations UV ou visibles, des électrons sont excités d'un niveau d'énergie fondamental vers un niveau excité. Ce phénomène est particulièrement observé dans les composés contenant des liaisons π (comme les doubles liaisons) ou des doublets non liants (n), ce qui rend cette méthode utile pour étudier les composés conjugués.

Les principales applications de cette technique incluent :

La détermination qualitative (présence de groupements chromophores),

La loi de quantification de Beer-Lambert : $A = \epsilon \times l \times c$ où A est l'absorbance, ϵ le coefficient d'extinction molaire, l la largeur de la cuve (en cm) et c la concentration (en mol/L), Suivi des réactions chimiques, en particulier en cinétique. Facile, rapide, non destructif et usuel en chimie, biochimie, analyses pharmaceutiques[77].

CHAPITRE III. BOISYNTHESE DE L'INDOLE ET TECHNIQUES EXPÉMENTALES



Figure 43. Appareil Spectroscopie UV-Visible (UV-Vis).

6. CONCLUSION

Les dérivés de l'indole représentent une classe chimique d'un intérêt thérapeutique majeur. Grâce à leur structure versatile et leur capacité à interagir avec une large gamme de cibles biologiques, ils manifestent une variété impressionnante d'activités biologiques.

Ces caractéristiques font des dérivés de l'indole des candidats privilégiés pour le développement de nouveaux médicaments, intégrant efficacité, sélectivité et bonne tolérance.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

ET

DISCUSSIONS

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons abordé dans les chapitres précédentes les hétérocycliques et nous nous sommes spécialisés dans l'indole et ses dérivés ainsi que dans les caractéristiques de l'activité biologique. Dans ce chapitre, nous examinerons des recherches et des articles scientifiques sur les propriétés biologiques de l'indole et de certains de ses dérivés.

Où nous analyserons et discuterons de ses résultats.

1. IDENTIFICATION DU NOYAU INDOLE DANS LES MOLÉCULES (TRYPTOPHANE ,SÉROTONINE ET MÉLATONINE)

1.1. L-TRYPTOPHANE[78]

◆ ^1H NMR

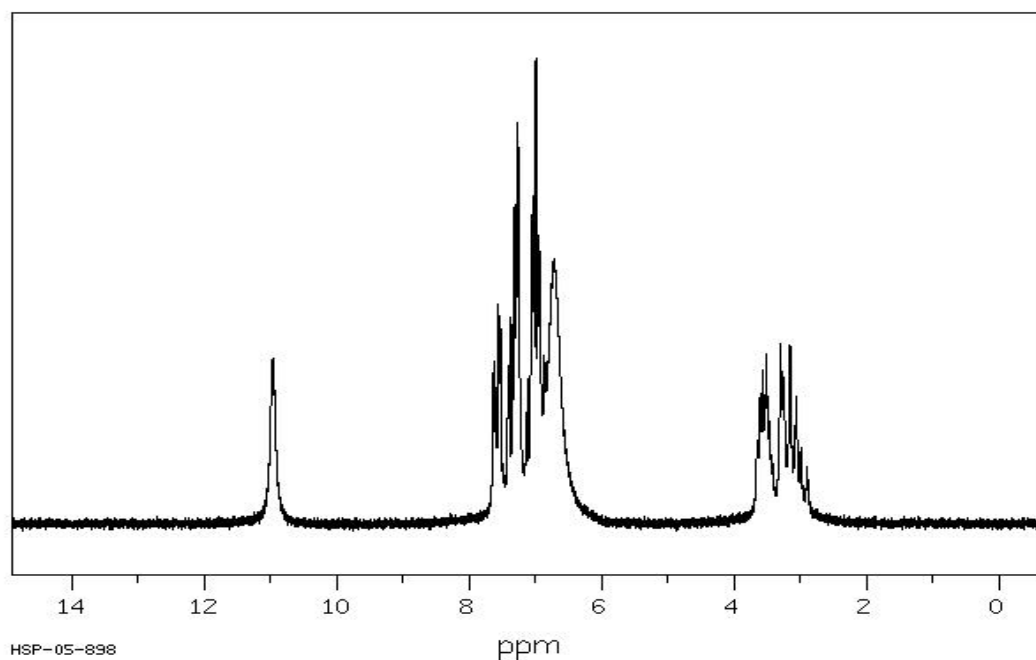
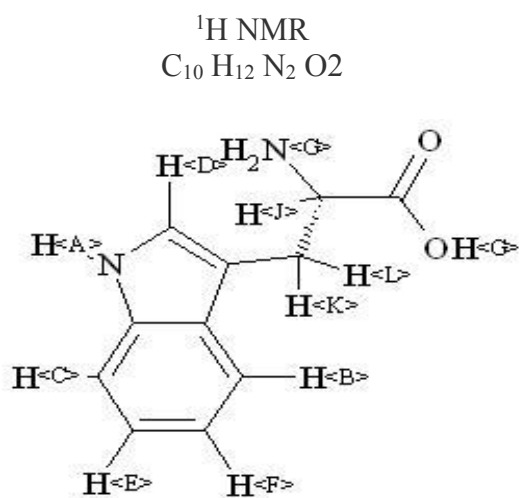


Figure 44. Spectre RMN ^1H du l-tryptophane



89,56 MHz
0,043 g : 0,5 ml de CDCl_3

Attribuer	Déplacement chimique (ppm)	
A	* 1	10,96
B		7,57
C		7,36
D		7,26
E		7,01
F		6,97
G	* 1	6,71
J		3,55
K	* 2	3,28
L	* 2	3,06

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

◆ IR

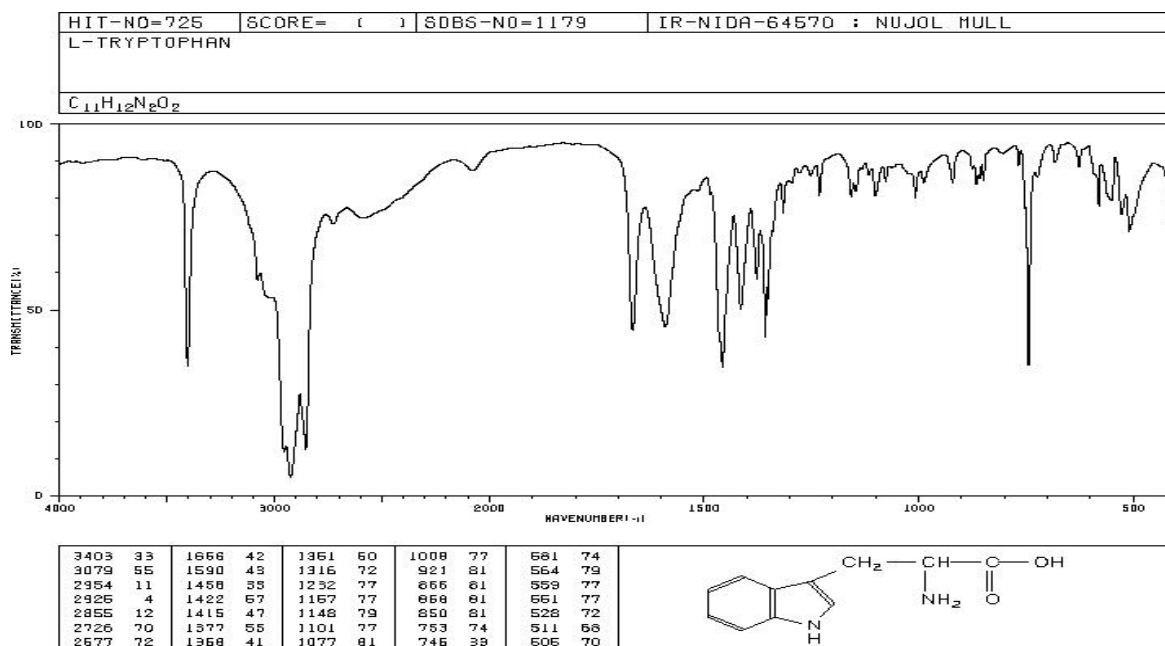


Figure 45. Spectre infrarouge (IR) du l-tryptophane

◆ MS

(Masse de l'ion moléculaire : 204)

Température de la source : 250 °C ,Température de l'échantillon : 80 °C ,

Méthode directe,70 eV

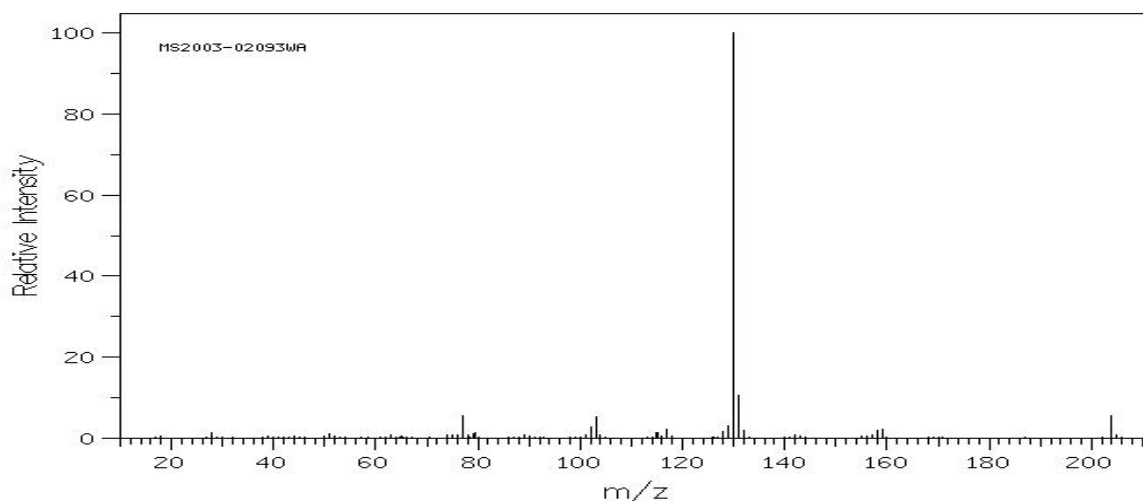


Figure 46. spectre de masse du l-tryptophane

- ✓ L'acide aminé essentiel tryptophane présente une chimie particulière parmi tous les autres acides aminés protéiques, et ses dérivés sont conservés chez tous les organismes vivants, étant liés aux réponses adaptatives au stress et à l'environnement. Chez l'être humain, les effecteurs moléculaires responsables du maintien ou de la rupture de l'indole sont régulés à la hausse ou à la baisse par de nombreux facteurs pouvant jouer un rôle dans diverses

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

maladies et syndromes complexes. Les techniques de biologie moléculaire et la génétique permettent d'examiner les composants des voies métaboliques du Trp, tandis que l'application de la biologie à haute dimension et des techniques « -omiques » devrait fournir davantage d'informations sur la régulation du contenu cellulaire en Trp, sa disponibilité pour la nutrition humaine et son rôle dans la pathogenèse des maladies. D'autres perspectives de recherche sur le Trp concernent l'efficacité, le suivi et la personnalisation des traitements pharmacologiques, ainsi que le développement de nouveaux composés thérapeutiques[79].

1.2. CHLORHYDRATE DE SÉROTONINE[78]

◆ ^1H NMR

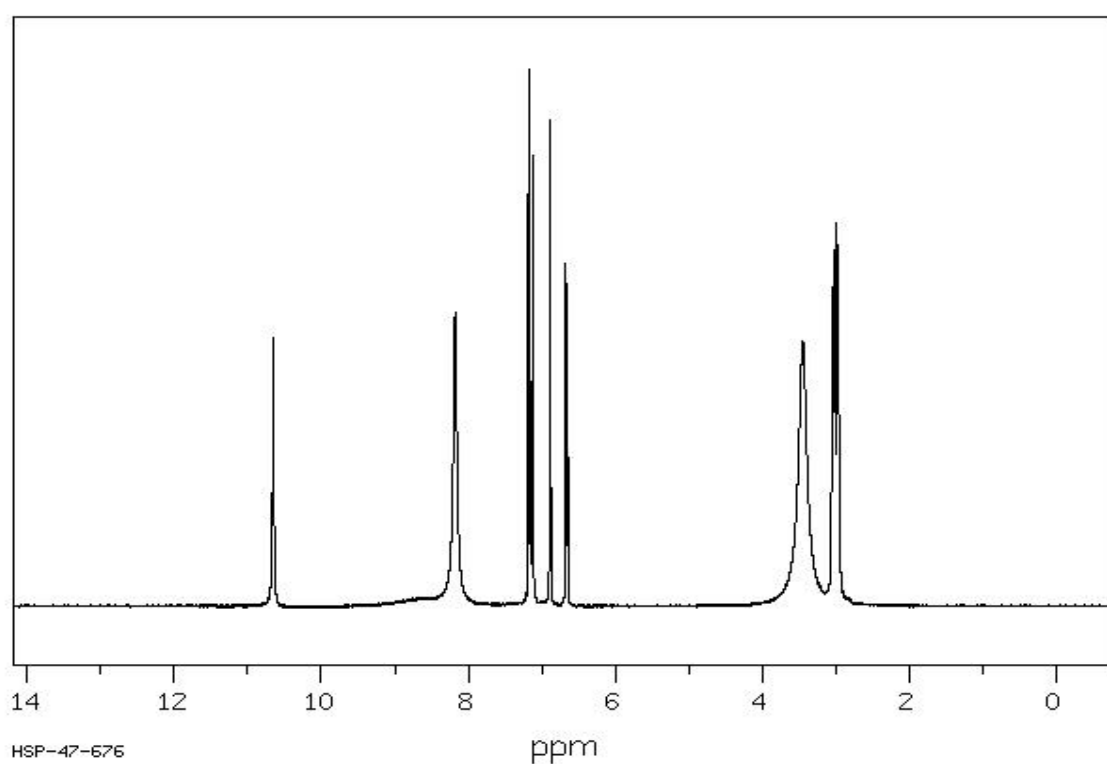
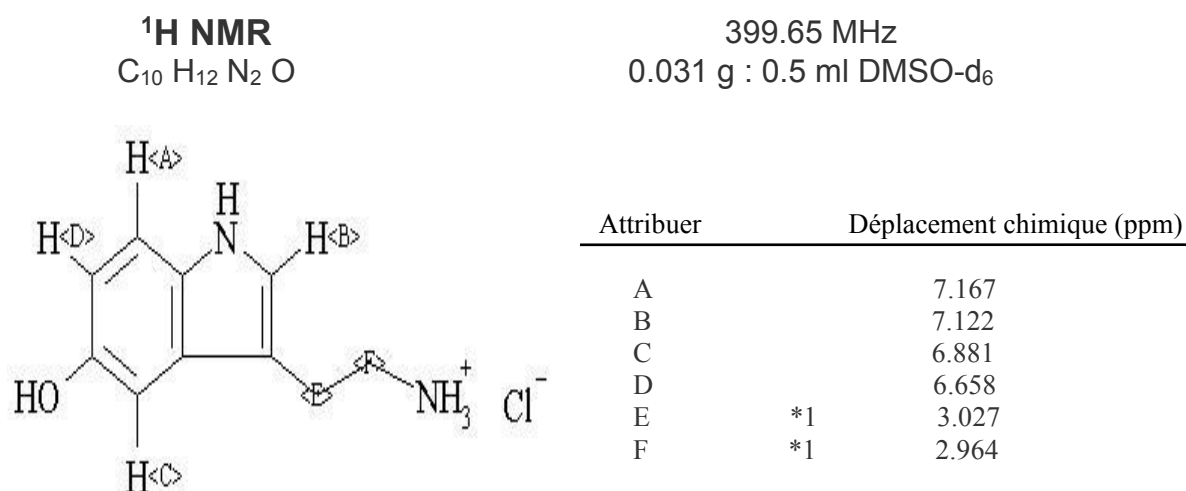


Figure 47. Spectre RMN ^1H du chlorhydrate de sérotonine



CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

◆ IR

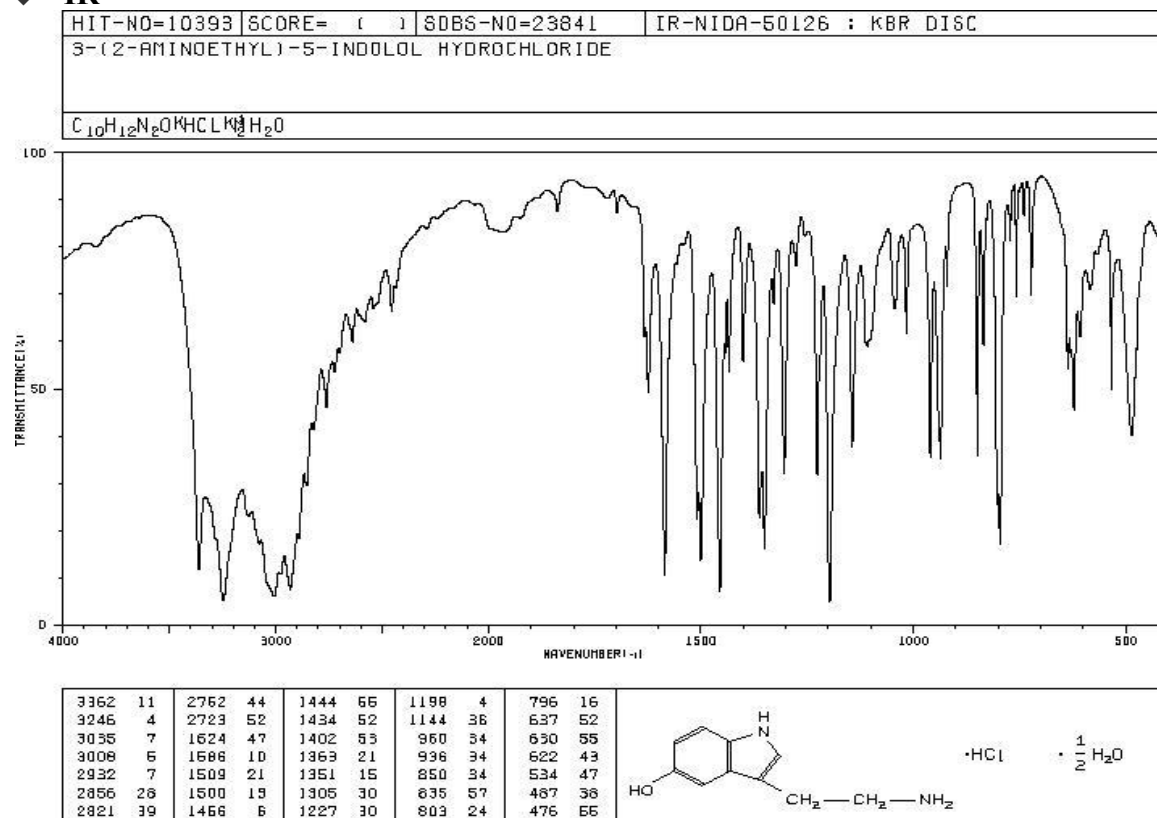


Figure 48. Spectre infrarouge (IR) du chlorhydrate de sérotonine

◆ MS

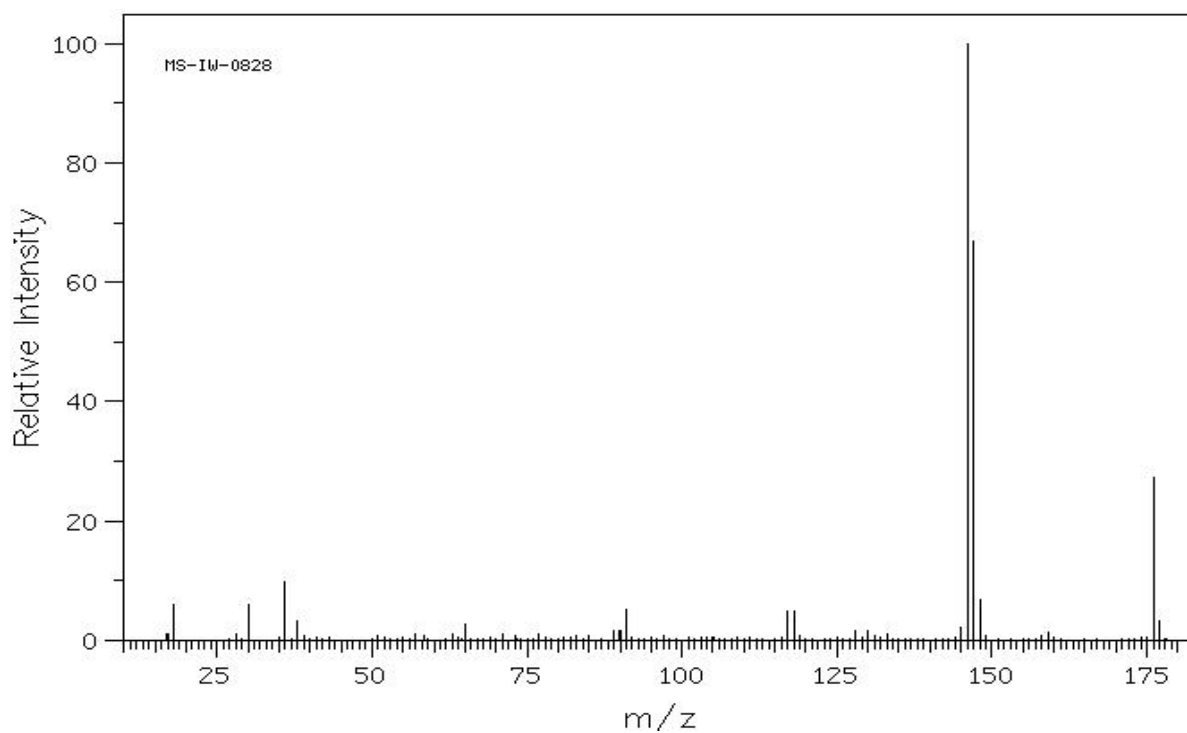


Figure 49. spectre de masse du chlorhydrate de sérotonine

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

MS-IW-0828

3-(2-aminoéthyl)-5-indolol chlorhydrate

$C_{10}H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (Masse de l'ion moléculaire : 176)

Température de la source : 150 °C

Température de l'échantillon : 140 °C

Méthode directe, 75 eV

17.0	1.1
18.0	5.9
28.0	1.0
30.0	5.9
36.0	9.8
38.0	3.3
57.0	1.1
63.0	1.0
65.0	2.7
71.0	1.0
77.0	1.0
89.0	1.7
90.0	1.5
91.0	5.2
117.0	4.8
118.0	4.9
128.0	1.6
130.0	1.5
133.0	1.1
145.0	2.2
146.0	100.0
147.0	67.0
148.0	6.9
159.0	1.4
176.0	27.2
177.0	3.3

1.3. MÉLATONINE[78]

◆ 1H NMR

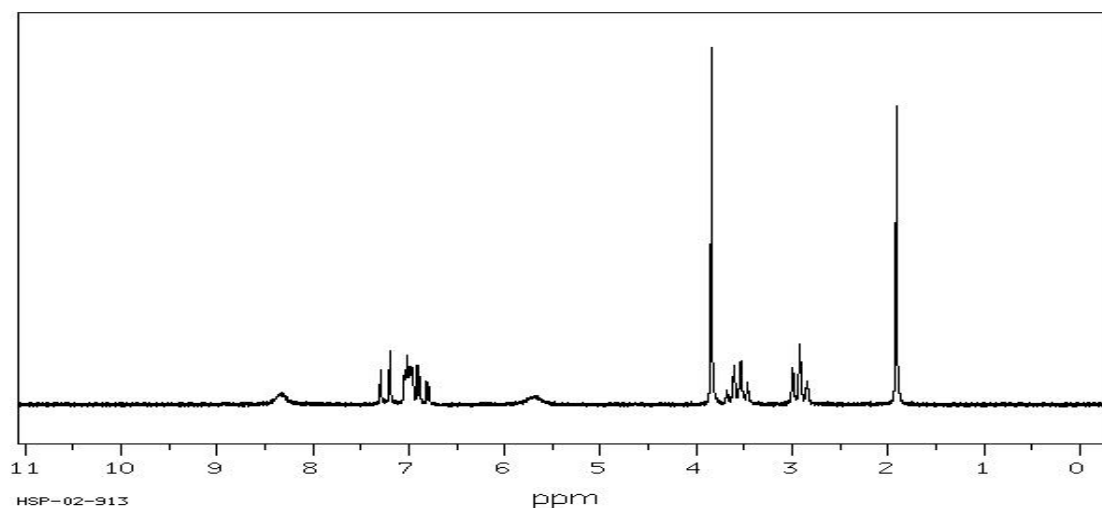
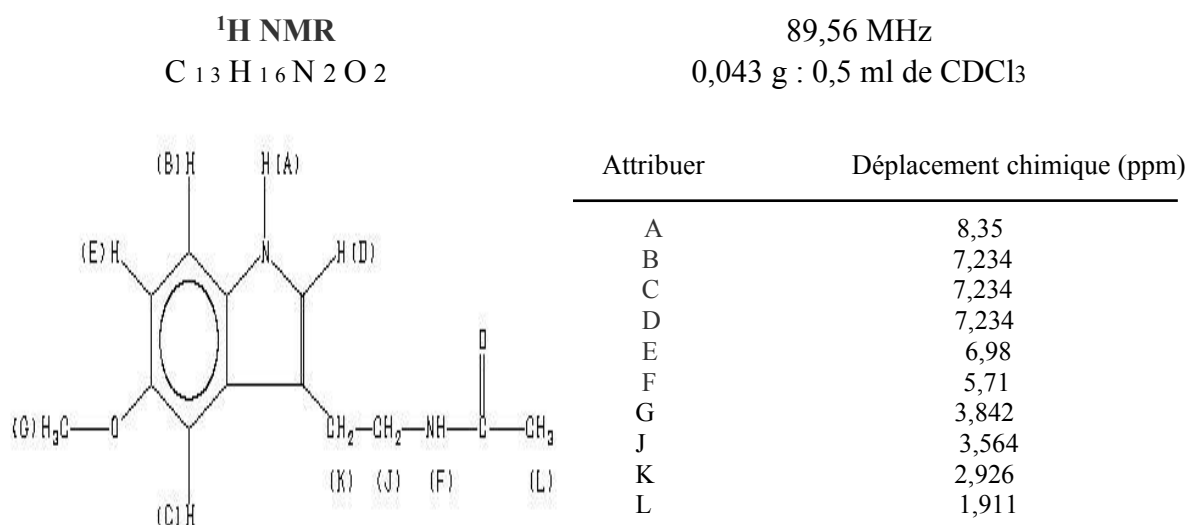


Figure 50. Spectre RMN 1H de la mélatonine

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION



◆ IR

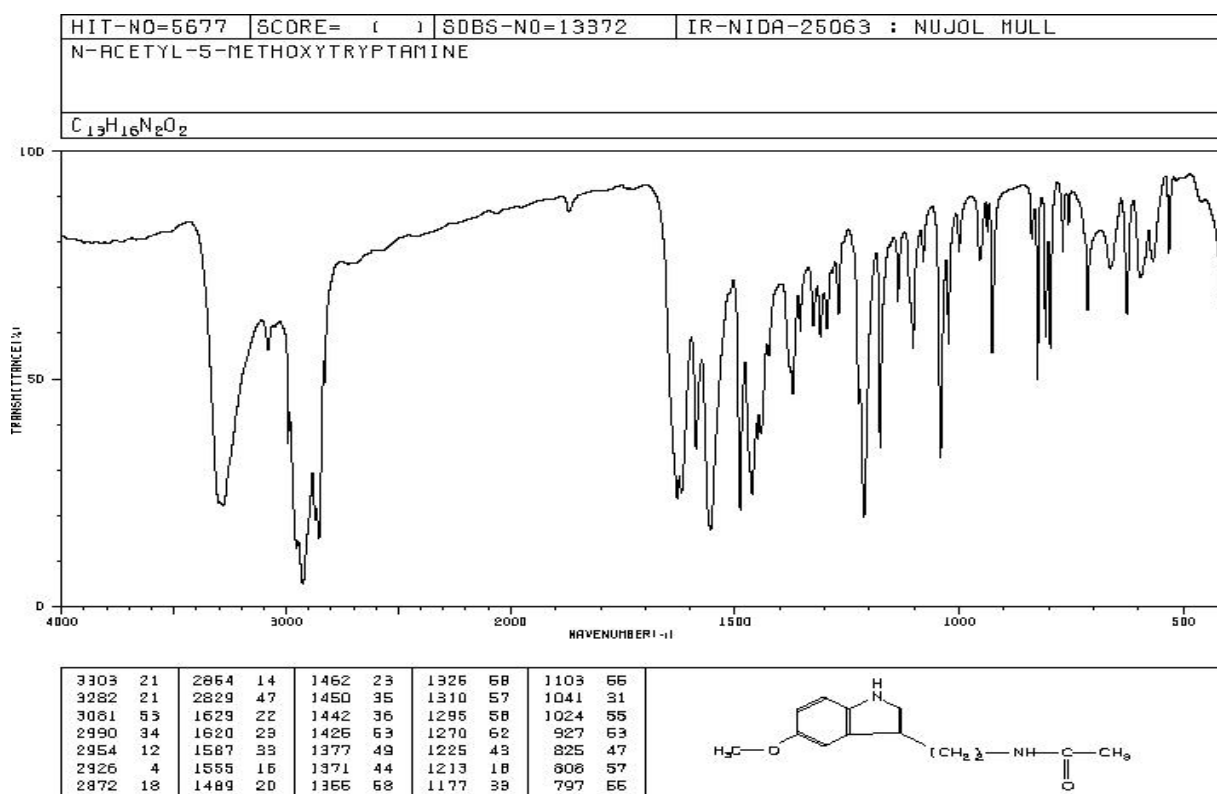


Figure 51. Spectre infrarouge (IR) de la mélatonine

◆ MS

(Masse de l'ion moléculaire : 204)

Température de la source : 250 °C

Température de l'échantillon : 80 °C

Méthode Direct, 70 eV

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

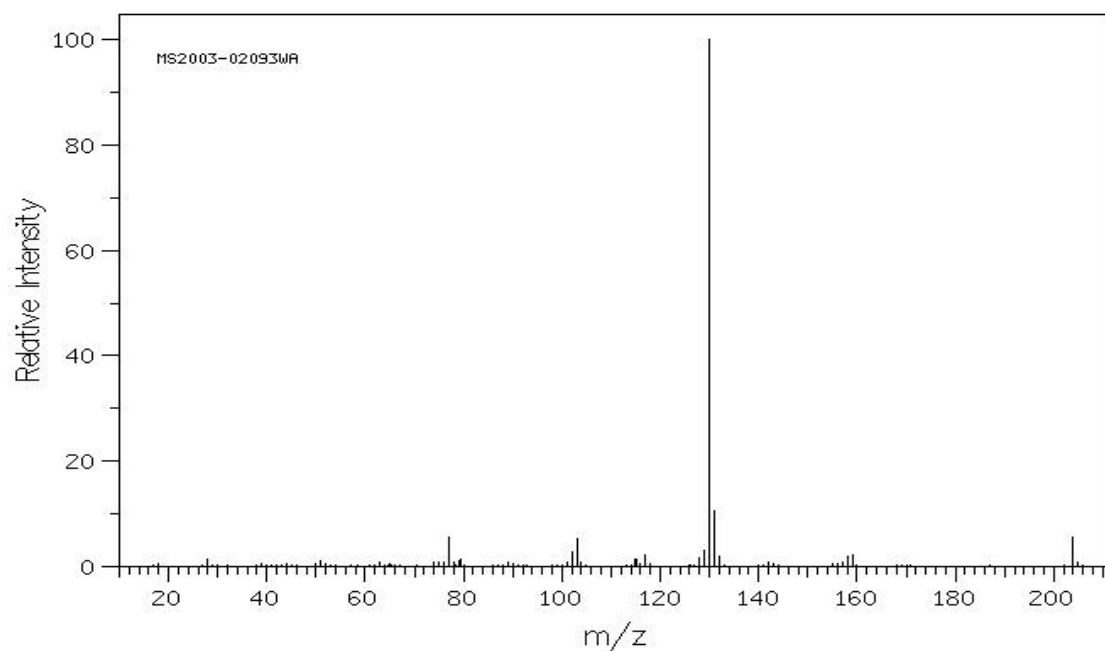


Figure 52. spectre de masse de la mélatonine

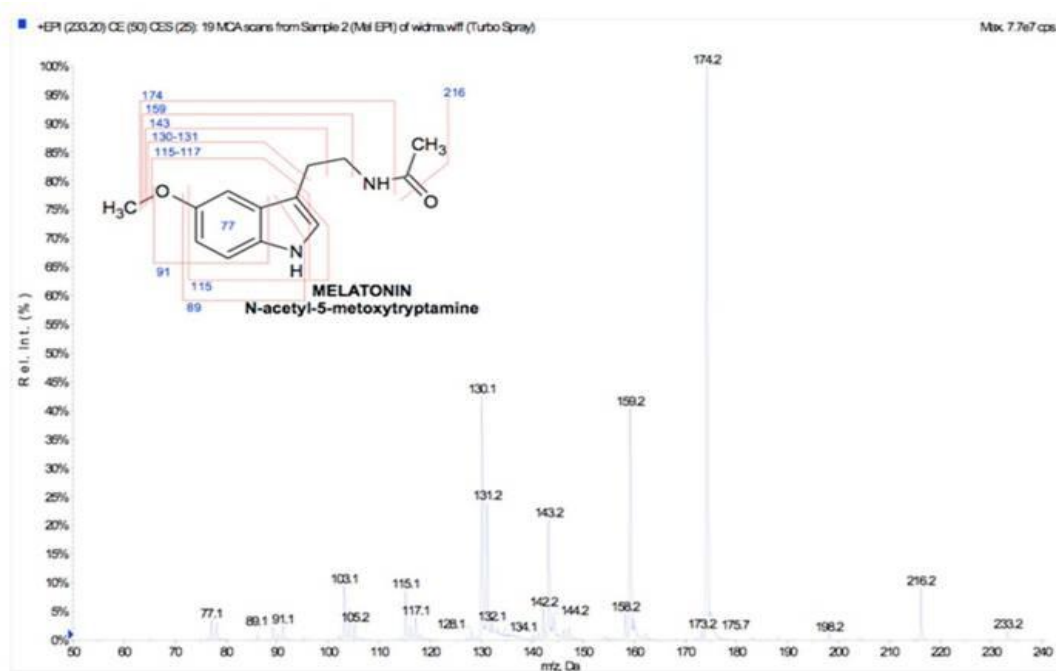


Figure 53. Structure chimique et spectre de masse du profil de fragmentation de la mélatonine

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

2. RÉSULTAT DE SYNTHÈSE DE L'INDOLE PAR DES MÉTHODES BIOLOGIQUES

2.1. ESCHERICHIA COLI

➤ Principaux résultats de l'étude

Dépendance de la production d'indole au tryptophane externe :

L'étude montre que la quantité d'indole produite par E. coli dépend directement, voire exclusivement, de la concentration de tryptophane dans l'environnement. Lorsque les bactéries sont exposées à différentes concentrations de tryptophane, celui-ci est transformé en quantités équivalentes d'indole, atteignant environ 5 mM – une concentration située dans la fourchette supérieure des effets physiologiques connus de l'indole.

➤ Rôle du transporteur TnaB

La production d'indole dépend fortement du transporteur de tryptophane TnaB. Bien que d'autres transporteurs comme AroP et Mtr puissent importer suffisamment de tryptophane pour induire l'expression du gène tnaA, TnaB est essentiel pour l'import nécessaire à une production significative d'indole.

Aucun effet de TnaA en absence de tryptophane :

La présence de l'enzyme TnaA n'affecte pas la croissance des bactéries en absence de tryptophane exogène, ce qui suggère que l'enzyme ne consomme pas notablement le stock intracellulaire d'acides aminés[65].

➤ Conclusions

Les résultats suggèrent que E. coli produit principalement, voire exclusivement, les protéines TnaA et TnaB afin de convertir le tryptophane externe en indole, probablement dans le but de produire des signaux cellulaires encore mal compris.

2.1.1. L'INDOLE EST PRODUIT LORSQUE TNAA DEVIENT DIFFUS.

Les cellules d'E. coli (souche GL619) exprimant TnaA-sfGFP sous le contrôle du promoteur constitutif tufA ont été cultivées dans un milieu minimal M9 supplémenté avec 1 % de casaminoacides et 0,5 mM de tryptophane.

A. Croissance cellulaire (OD600).

B. Localisation de TnaA-sfGFP à différents temps. Les images de fluorescence GFP et de contraste de phase sont superposées. Le pourcentage de la population présentant un foyer polaire ou au centre de la cellule est indiqué sous chaque panneau ; 50 à 100 cellules ont été examinées pour chaque échantillon.

C. Formation de foyers de TnaA-sfGFP (carrés) tracée en fonction de la quantité d'indole produite (triangles). Le pourcentage de cellules avec des foyers TnaA-sfGFP est tiré des

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

données en B. Trois cultures indépendantes ont été analysées pour la production d'indole, et la moyenne $\pm$ l'écart type est présentée[80].

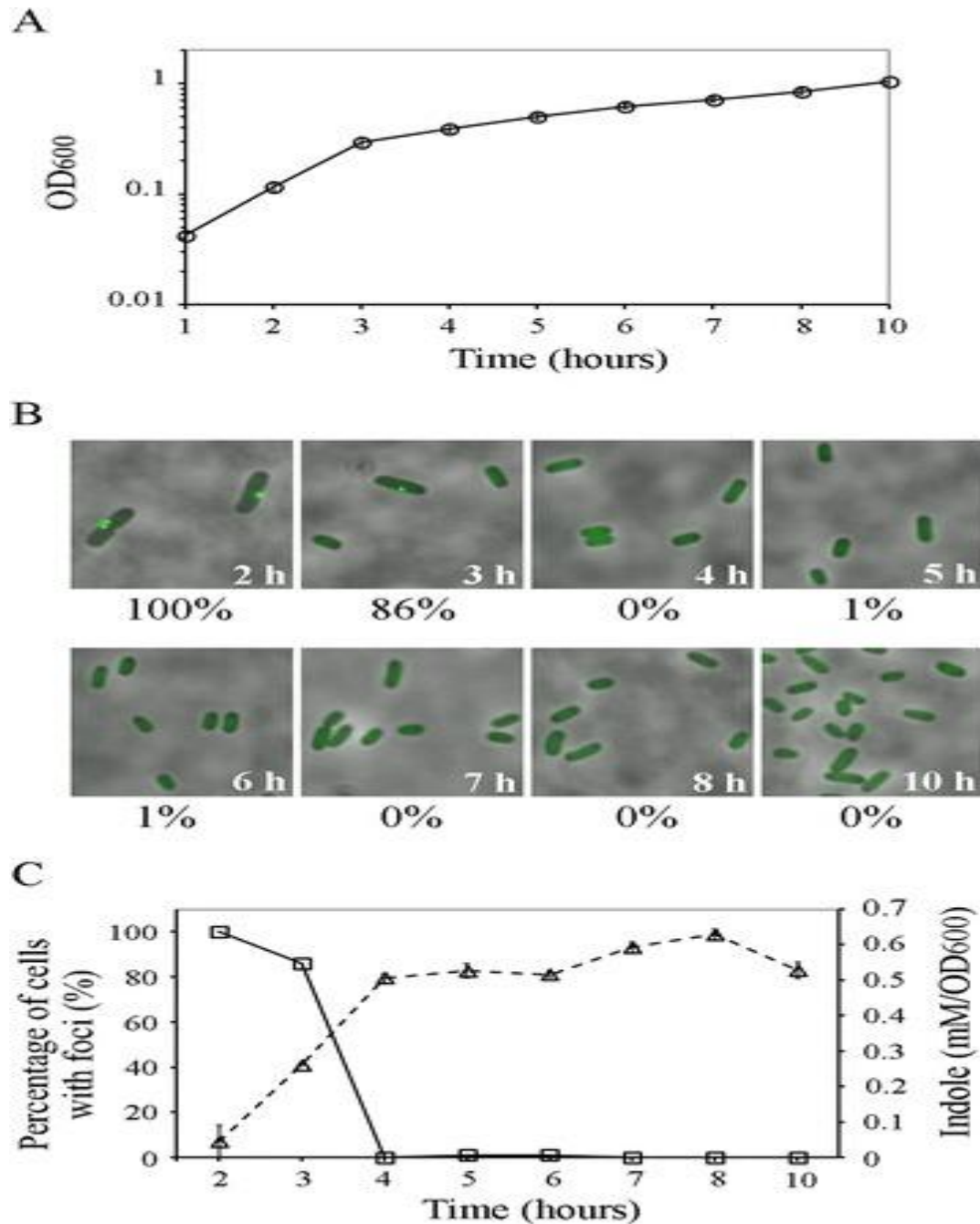


Figure 54. l'indole est produit lorsque tnaa devient diffus

2.2. BACILLUS SUBTILIS

Production d'acide indole-3-acétique et effet sur la germination des minitubercules d'igname (*Dioscorea rotundata* L.) par *Bacillus subtilis* isolé de la microflore cultivable du fumier de vache *Bacillus subtilis*, présent dans le fumier de vache, est capable de produire de l'acide indole-3-acétique (AIA), une phytohormone qui favorise la croissance des plantes.

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

➤ **Objectif de l'étude :**

Évaluer la capacité de souches de *B. subtilis* isolées du fumier à produire de l'AIA.

✓ **Résultats principaux :**

- a) Production d'AIA :
- b) Toutes les souches ont produit de faibles quantités d'AIA en milieu nutritif.
- c) L'ajout de L-tryptophane (précurseur de l'AIA) a significativement augmenté la production (jusqu'à 31,5 fois plus).
- d) La production maximale a été atteinte après 8 jours d'incubation.

➤ **Analyse génétique (RAPD) :**

Des différences génétiques entre les souches expliquent les variations de production d'AIA.

Effet sur les minitubercules d'igname :

Le traitement avec *B. subtilis* a amélioré la germination :

Augmentation de la longueur des racines et des pousses.

Augmentation du poids frais et sec.

Meilleur ratio racine/pousse.

Le lisier de fumier a également eu un effet bénéfique mais moins prononcé.

➤ **Fermentation en milieu solide :**

Le fumier humidifié a servi de substrat pour produire de l'AIA par *B. subtilis* avec des rendements de 30 à 45 mg/g de substrat sec sur 10 jours.

➤ **Conclusion :**

Le fumier de vache est une ressource agricole efficace qui, grâce à sa microflore, notamment *B. subtilis*, stimule la croissance des plantes via la production d'AIA.

L'utilisation de micro-organismes bénéfiques comme *B. subtilis* dans l'agriculture biologique pourrait augmenter les rendements tout en préservant la santé des sols[68].

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

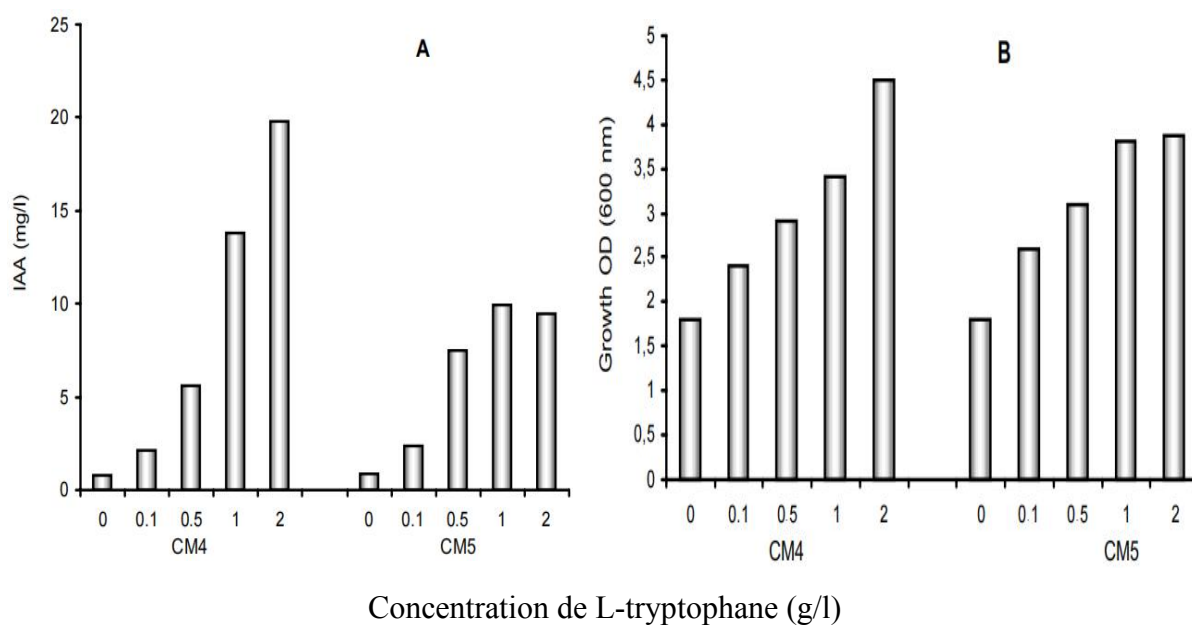
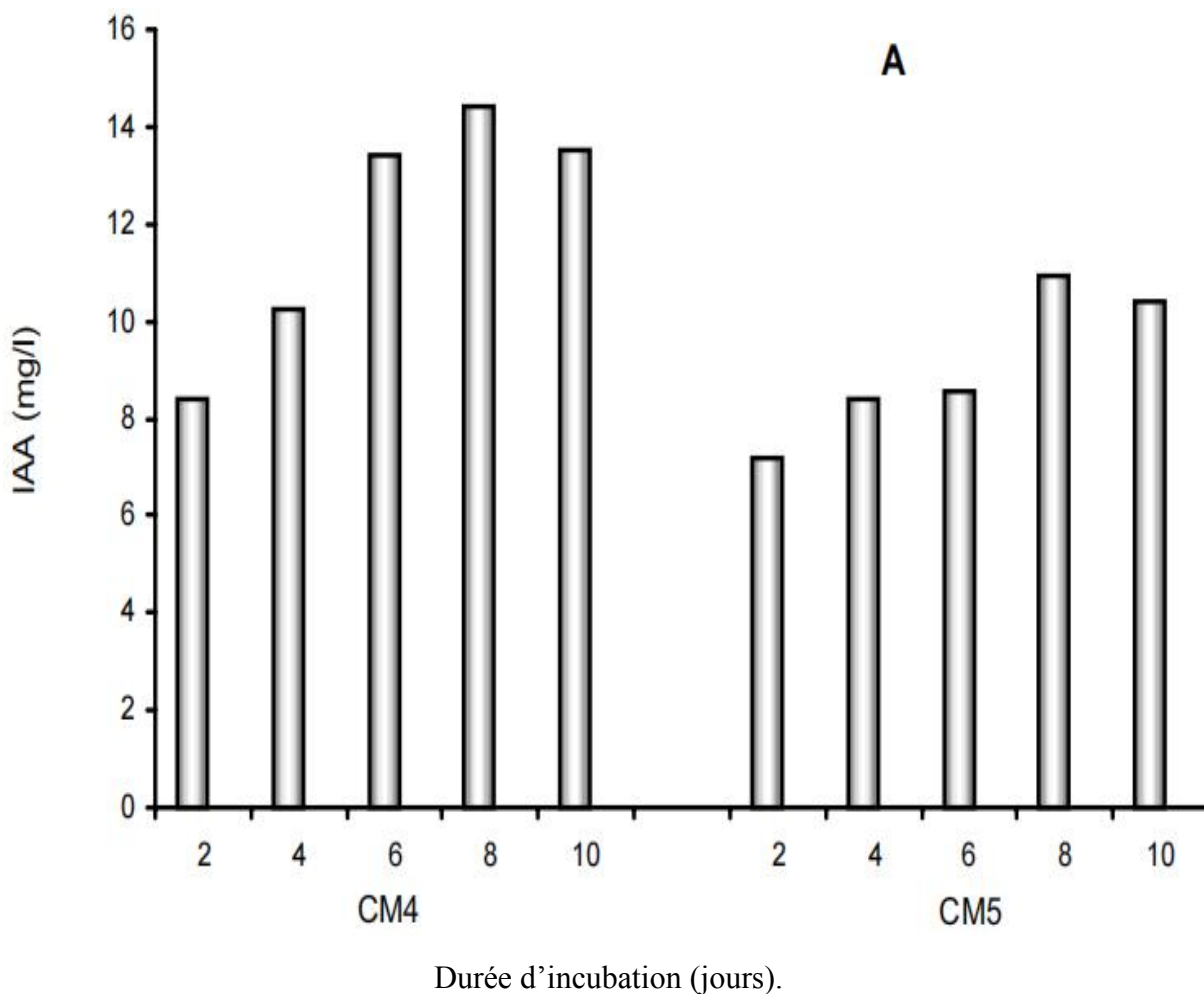


Figure 55. Effet de la concentration de L-tryptophane sur (A) la production d'AIA et (B) la croissance des souches de *Bacillus subtilis* (CM4 et CM5).

- **Effet de l'AIA produit par *B. subtilis* sur la germination de l'igname**



CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

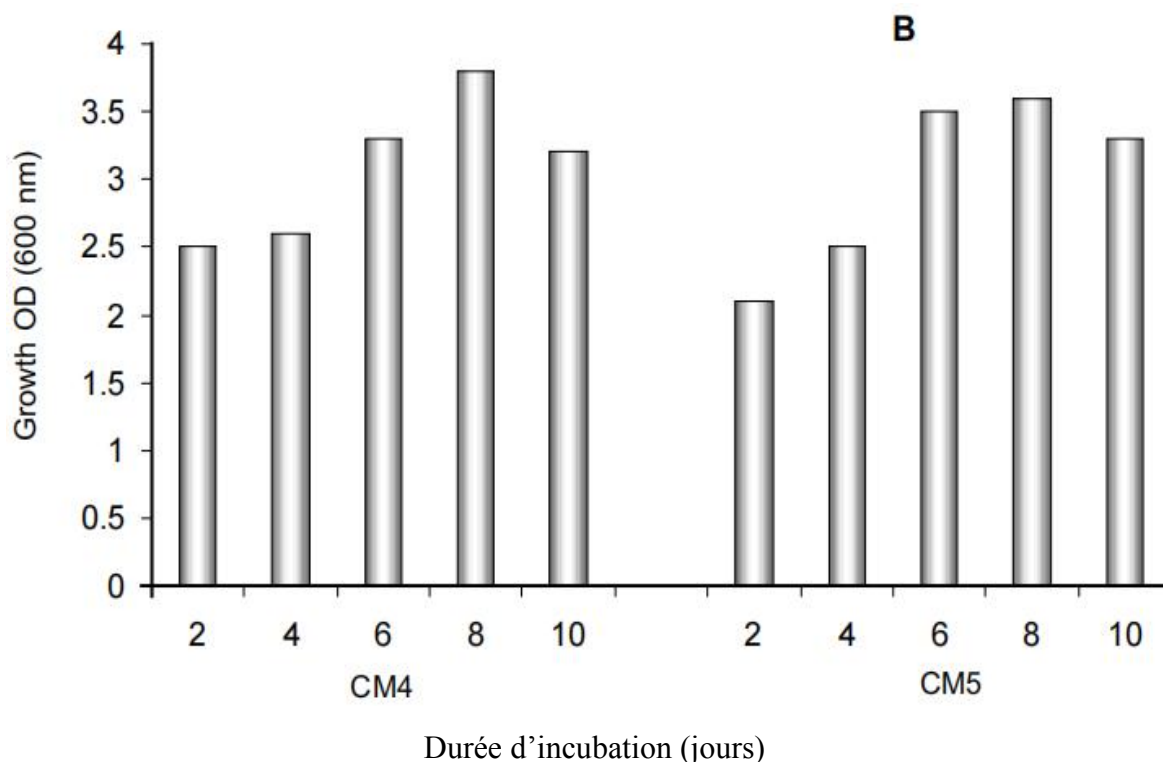


Figure 56. Effet de la durée d'incubation sur (A) la production d'AIA et (B) la croissance des souches de *Bacillus subtilis* (CM4 et CM5).

3. RÉSULTAT DE SYNTHÈSE D'INDOLES N-PROTÉGÉS CATALYSÉE PAR AU/ZN VIA L'ANNULATION D'ACIDES N-ARYLHYDROXAMIQUES ET D'ALCYNES

L'annulation entre une arylhydrazine et une cétone pour former un indole, également appelée synthèse de l'indole de Fischer, est l'une des réactions les plus importantes en synthèse organique. Cette méthode a été largement utilisée dans la construction de divers alcaloïdes de type indole depuis le premier rapport de Fischer en 1883. Bien qu'elle ait fait l'objet de nombreuses modifications et améliorations au fil des ans, elle présente encore des inconvénients notables, notamment une régiosélectivité médiocre avec les cétones non symétriques et des conditions de réaction fortement acides. En outre, les 2-alkénylindoles ne peuvent être préparés par cette méthode que dans quelques cas particuliers.

Dans ce contexte, nous avons développé une addition catalysée par l'or de N-arylhydroxylamines à des alcynes aliphatiques terminaux pour accéder à des 2-alkylindoles avec une régiospécificité. Comme illustré dans le Schéma 1, le mécanisme réactionnel implique probablement l'addition du groupe OH d'une N-arylhydroxylamine sur un alcyne aliphatique terminal en présence d'un catalyseur à base d'or, suivie d'un réarrangement 3,3 et d'une cyclisation déshydratante en une seule étape. Malgré des conditions réactionnelles

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

exceptionnellement douces (température ambiante), l'utilité de cette chimie est largement limitée par la stabilité thermique modérée des N-arylhydroxylamines, ce qui empêche l'extension de cette approche à d'autres alcynes que les alcynes aliphatiques terminaux, en raison de l'impossibilité d'effectuer la réaction à des températures plus élevées.

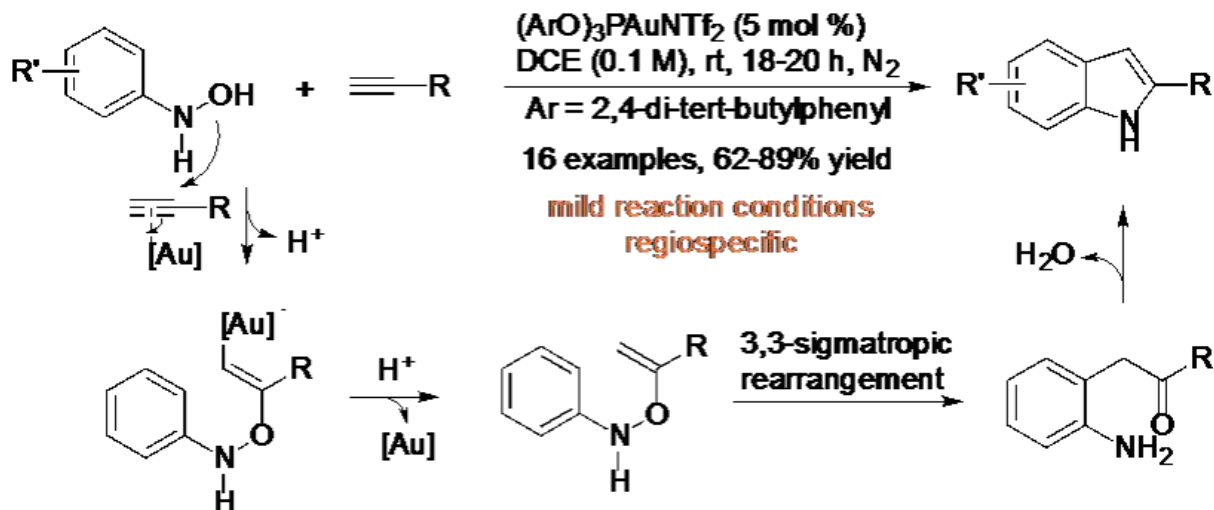


Schéma 36. Formation régiospécifique de 2-alkylindole à partir d'un alcyne aliphatique terminal via une addition O-catalysée par l'or de l'hydroxylamine sur la triple liaison C≡C.

- Pour améliorer substantiellement cette synthèse de l'indole, nous avons choisi d'utiliser des acides hydroxamiques ou des N-hydroxycarbamates, beaucoup plus stables thermiquement, à la place des N-hydroxylamines. Cependant, cette modification se fait au détriment de la nucléophilicité du groupe N-hydroxyle, ce qui réduit considérablement les vitesses de réaction. Bien qu'une augmentation de la température de réaction puisse compenser cette perte de réactivité, les optimisations menées dans cette direction ont donné peu de résultats concluants.

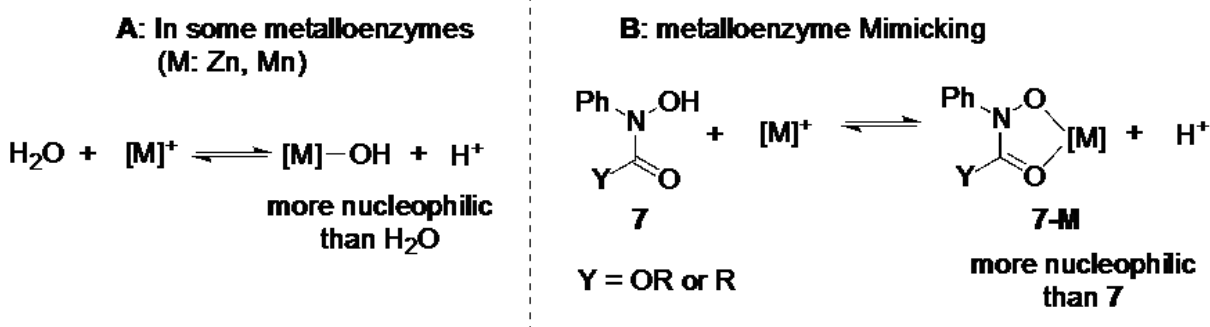


Schéma 37. Amélioration de la nucléophilicité du composé 7 par un sel métallique.

Inspirés par le rôle des ions métalliques dans l'augmentation de la nucléophilicité de H₂O par formation d'hydroxydes métalliques dans la catalyse par les metalloenzymes (Schéma 37A), nous avons supposé que la nucléophilicité des acides hydroxamiques ou des N-hydroxycarbamates pourrait être renforcée de manière similaire. Comme illustré dans le

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

(Schéma 38B), le composé 7 pourrait réagir avec un ion métallique pour former un chélate métallique 7-M et un proton de manière réversible. Comme dans la catalyse enzymatique, le complexe 7-M devrait être plus nucléophile que le composé 7 en raison de la charge négative accrue sur l'oxygène déprotoné.

Après avoir testé divers sels métalliques, nous avons identifié le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ comme étant le plus efficace. Même avec seulement 5 mol% de ce sel, l'annulation souhaitée du composé 7 avec des alcynes peut être réalisée à 60 °C dans du toluène en présence d'un catalyseur à base d'or (5 mol%), ce qui permet d'obtenir des indoles N-protégés avec des rendements généralement bons. Le Schéma 3 présente une réaction générale accompagnée du mécanisme proposé, qui repose sur une catalyse coopérative par le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et le complexe LAu^* .

Quelques exemples représentatifs de l'étude de portée sont présentés dans le (Tableau 3.)

Avec des alcynes terminaux comme substrats, le complexe LAuNTf portant le ligand L^1 est le catalyseur à base d'or préféré en raison de son acidité et de son électrophilicité plus élevées, et les réactions se terminent en 4 à 8 heures. En revanche, l' IPrAuOTf est un meilleur catalyseur lorsque des alcynes internes moins réactifs sont utilisés, en raison de sa meilleure stabilité thermique, et les réactions nécessitent entre 18 et 30 heures pour atteindre leur terme.

Comparée à la synthèse des indoles basée sur les N-hydroxylamines, cette stratégie modifiée élargit considérablement le champ d'application aux alcynes internes, aux énynes, ainsi qu'à une plus grande variété de groupes N-aryle.

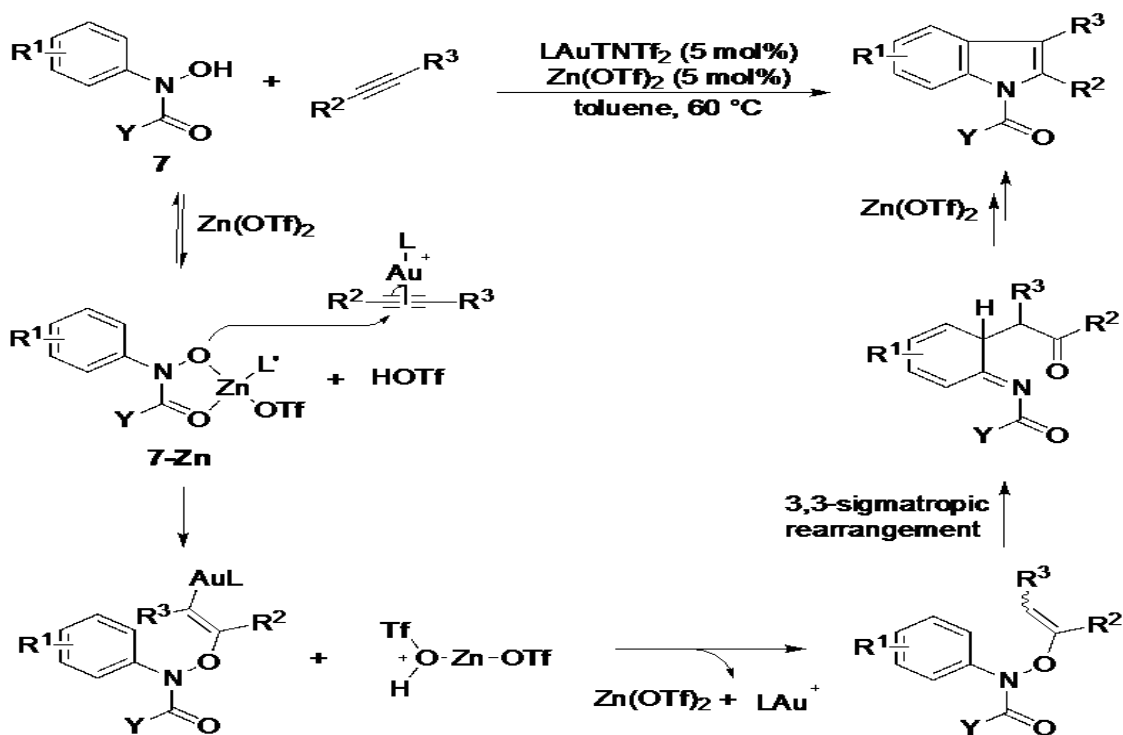


Schéma 38. Réaction générale et mécanisme réactionnel plausible

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

la procédure à l'échelle plus grande rapportée ici, afin de réduire le coût de la réaction, nous avons pu diminuer la charge en catalyseur à base d'or de 5 mol% (utilisée dans notre étude initiale) à 0,5 mol% sans affecter le rendement de la réaction. De plus, le catalyseur actif LAuNTf (L¹) peut être généré in situ à partir de son sel chloré 3 par traitement avec un équivalent de AgNTf₂[73].

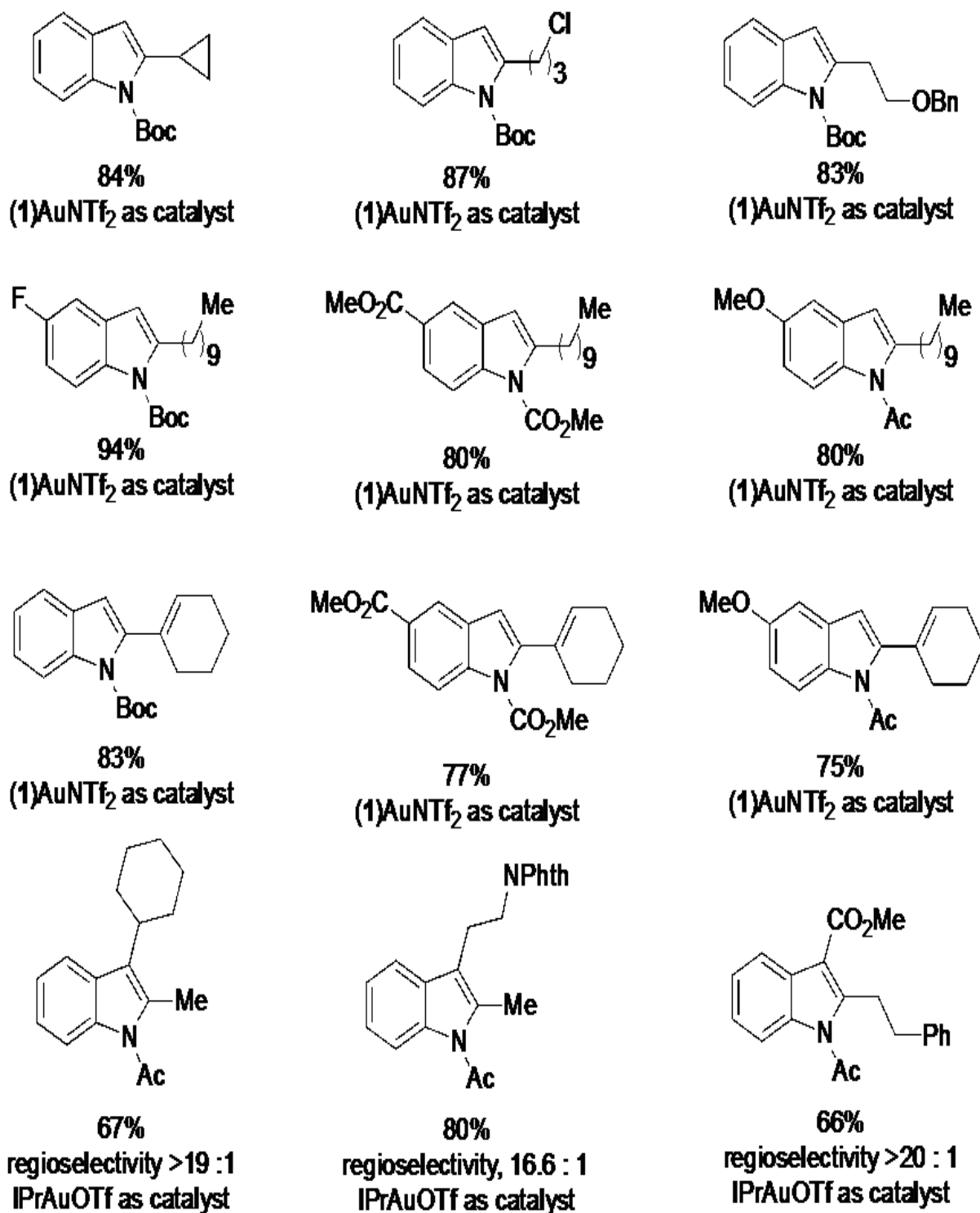


Tableau3. Indoles N-protégés représentatifs synthétisés dans l'étude de portée rapportée.

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

A. CHLORO[TRIS(2,4-DI-TERT-BUTYLPHÉNYL)PHOSPHITE]D'OR(I)

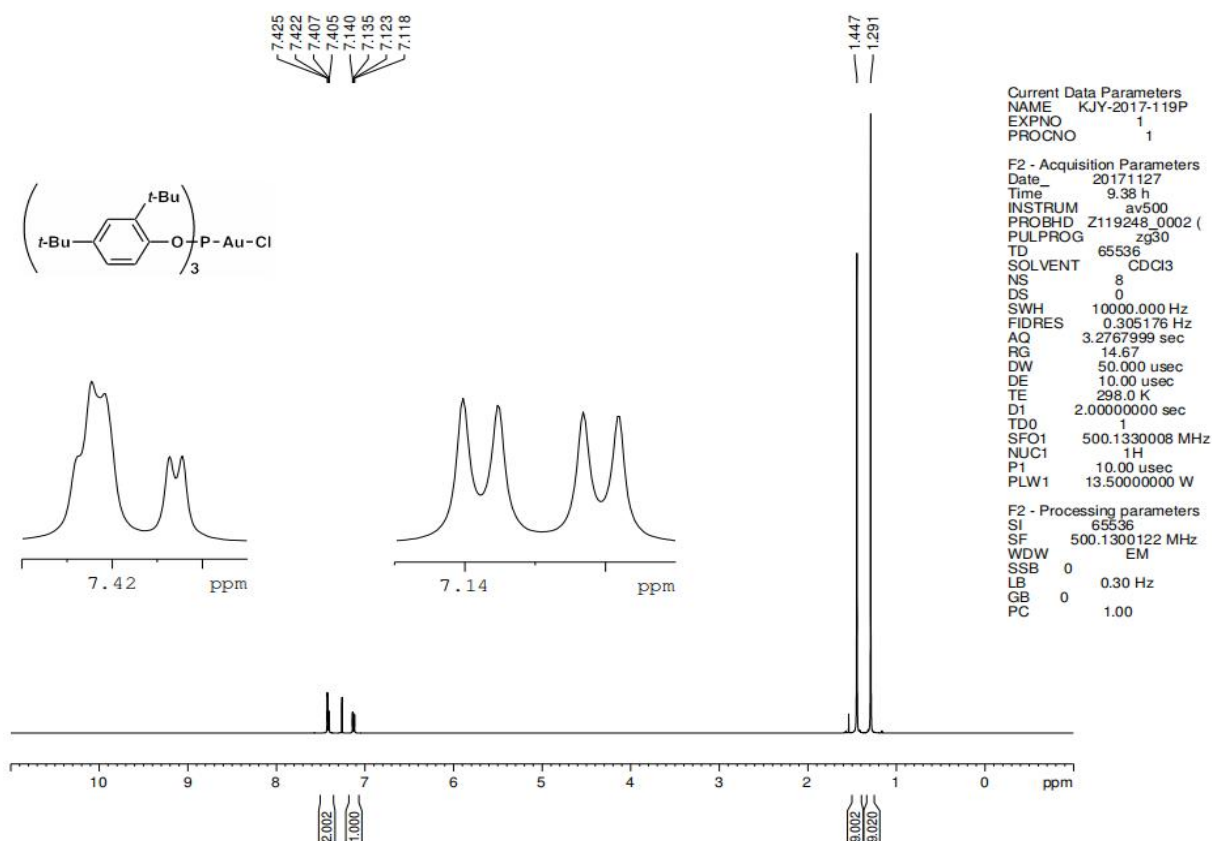


Figure 57. Spectre RMN ^1H de Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I)

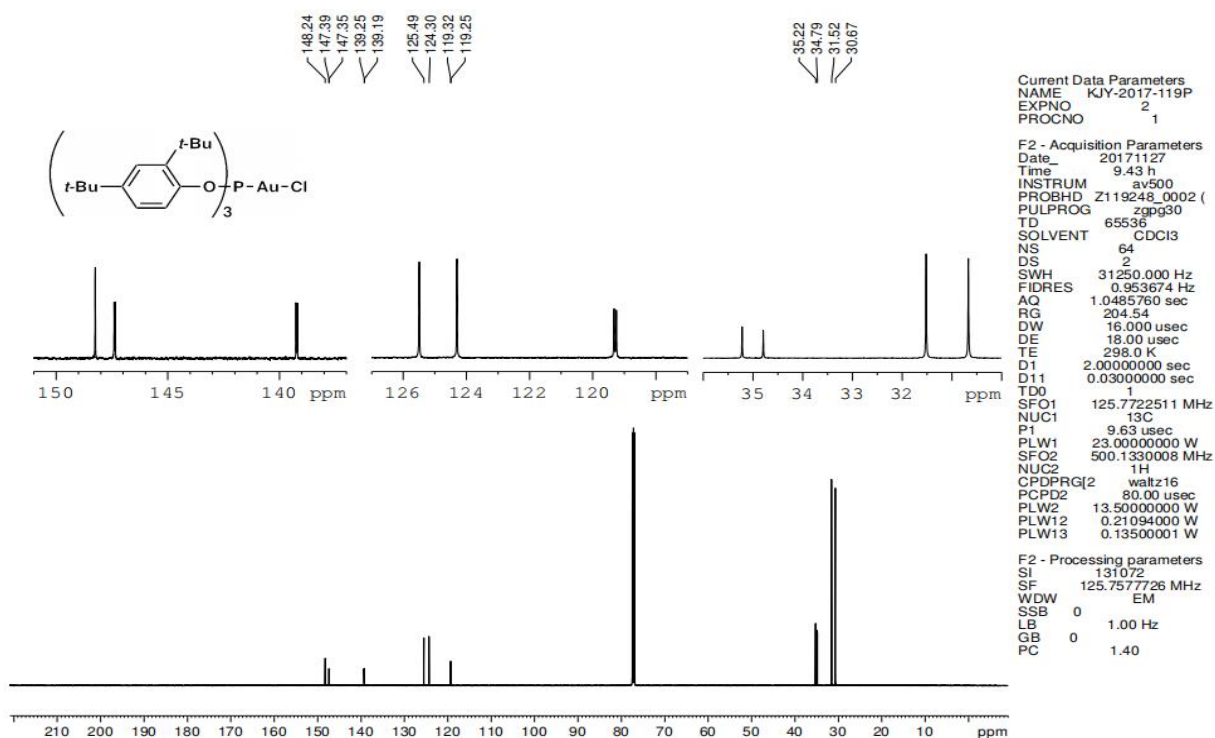


Figure 58. Spectre RMN ^{13}C de Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I)

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

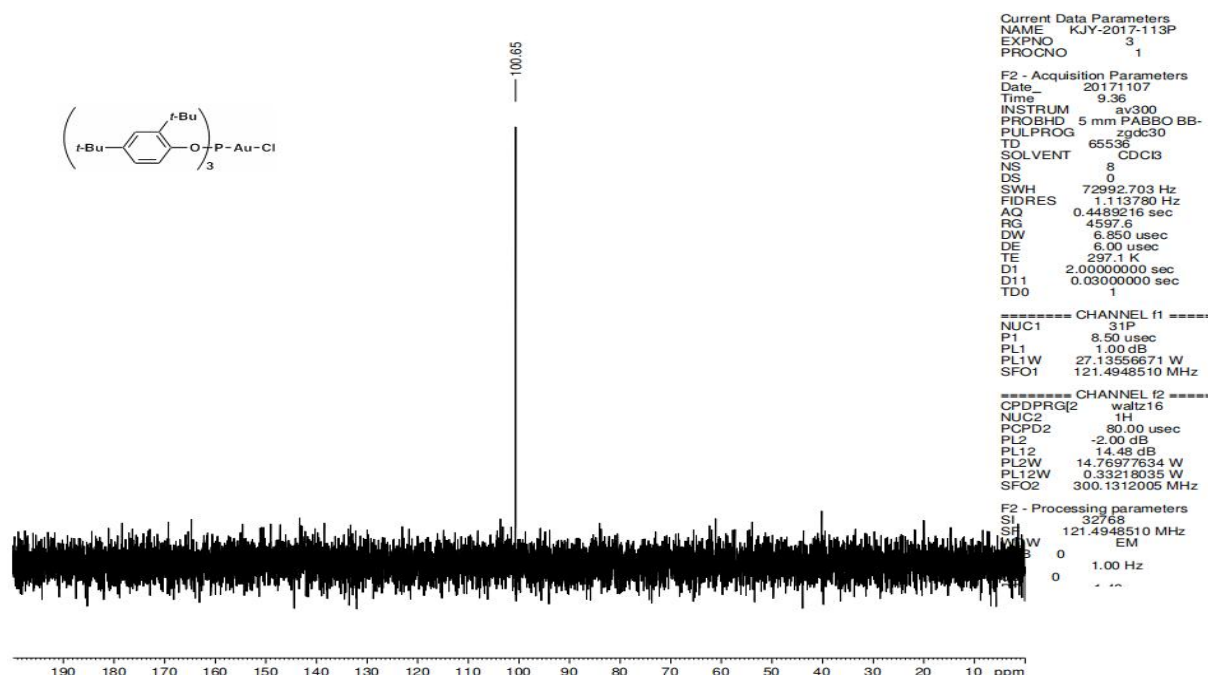


Figure 59. Spectre RMN ^{13}C du complexe Chloro[tris(2,4-di-tertbutylphényl)phosphite]d'or(I) dans le CDCl_3

Commentaire :

Le spectre RMN ^{13}C du complexe Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphényl)phosphite]d'or(I), enregistré dans le CDCl_3 , présente un signal net à 110,65 ppm, correspondant probablement à un carbone aromatique substitué. Ce déplacement chimique est cohérent avec des carbones porteurs de groupements électroattracteurs comme le phosphite lié à l'or. L'observation d'un seul pic intense suggère une grande symétrie moléculaire où plusieurs carbones aromatiques sont dans un environnement chimique équivalent.

L'absence de signaux visibles pour les carbones tert-butyles peut être attribuée à une basse sensibilité ou à un élargissement des signaux causé par la proximité de l'atome d'or (un métal lourd), qui peut affecter la relaxation des noyaux de carbone voisins. De plus, l'effet de blindage ou de déblindage induit par la coordination au centre métallique peut décaler les signaux hors du domaine classique ou les rendre difficilement détectables.

CHAPITRE IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

B) 1-(2-BUTYL-1H-INDOL-1-YL)ÉTHANONE

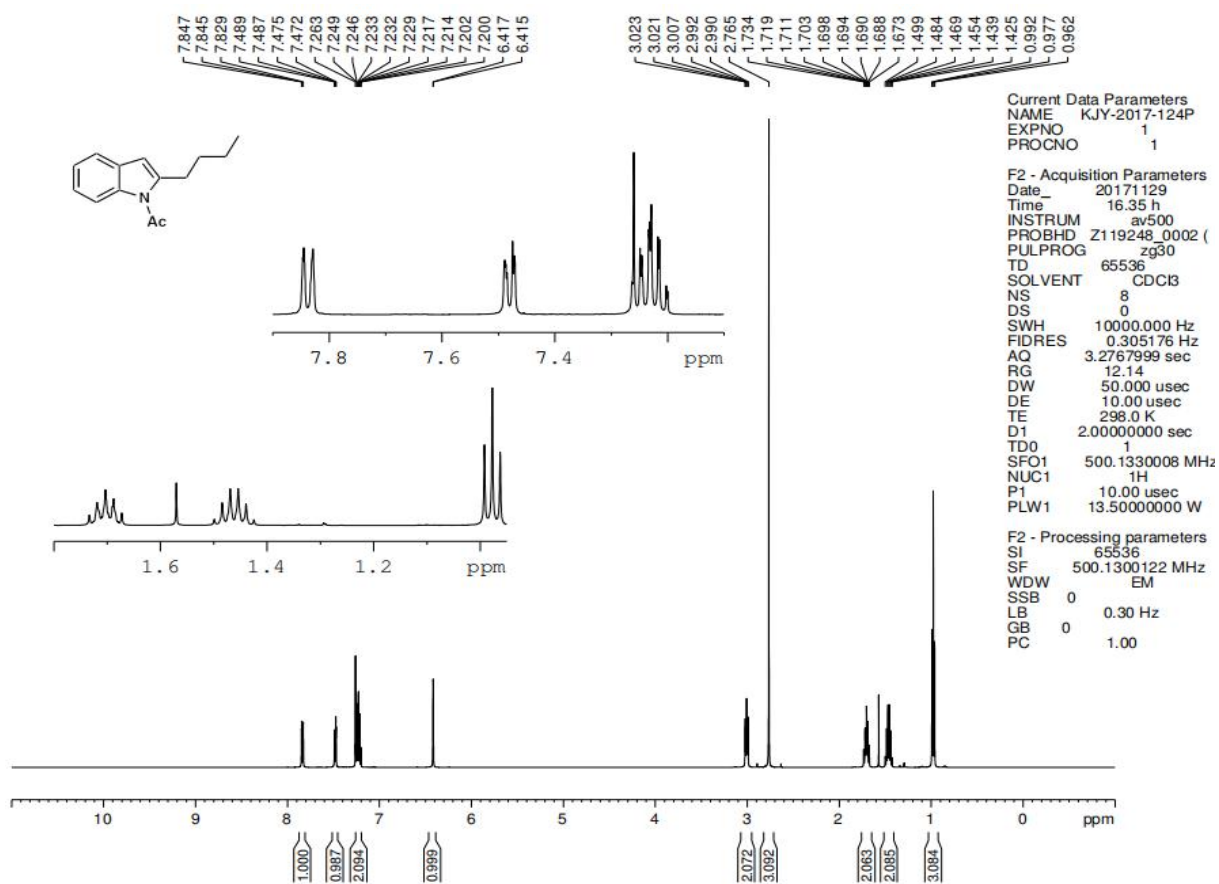


Figure 60. Spectre RMN ¹H de 1-(2-butyl-1H-indol-1-yl)éthanone

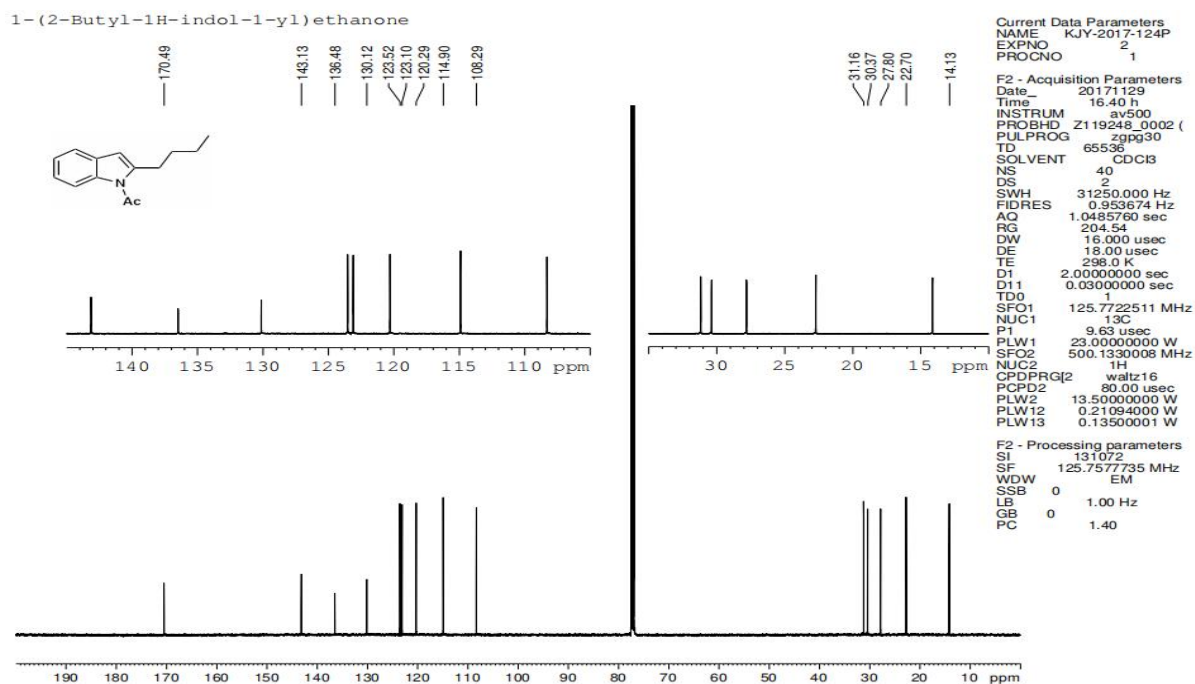


Figure 61. Spectre (RMN ¹³C) de 1-(2-butyl-1H-indol-1-yl)éthanone

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Cette étude, conduite dans le cadre de ce mémoire, a mis en évidence l'importance des composés hétérocycliques, et en particulier de l'indole, en tant qu'éléments structuraux essentiels dans diverses branches de la science, telles que la chimie organique, la pharmacologie et la biotechnologie.

Grâce à sa structure singulière et à ses propriétés électroniques spécifiques, l'indole se distingue par une grande réactivité, ce qui permet sa transformation en une multitude de dérivés biologiquement actifs.

Les différentes méthodes de synthèse – qu'elles soient traditionnelles, comme la synthèse de Fischer, ou plus récentes, notamment d'origine biologique – permettent aujourd'hui une production ciblée et diversifiée de ces molécules.

De plus, l'indole et ses dérivés sont largement représentés dans des molécules naturelles majeures (telles que la mélatonine ou le tryptophane), ainsi que dans des médicaments aux activités variées : anti-inflammatoires, anticancéreux, neuroactifs, etc.

Par conséquent, cette étude a permis une compréhension plus approfondie du rôle central de l'indole en tant que noyau pharmacophore, ouvrant la voie à de nombreuses utilisations thérapeutiques potentielles.

La poursuite de ses recherches, tant sur ses propriétés que sur ses voies de synthèse, constitue un enjeu majeur dans la découverte de nouvelles molécules à visée médicale.

Références bibliographiques

- [1]. Ones SB, Simmons, B., Mastracchio, A., MacMillan, . Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. *Nature* 475: 183–188. In: Anastas PT, Warner, J. C. 1998., editor. *Green Chemistry: Theory and Practice*, : Oxford University Press: New York, ; D. W. C. 2011. . p. p. 30.
- [2]. American Chemical Society, Abstracts, . In: Columbus, editor. *Ring Systems Handbook* 1984.,. p. p. 2.
- [3]. Afifa Hafidh HC, Fathi Touati. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES Laboratoire de Biotechnologie, Institut National de Recherche et d'Analyse Physicochimique, Pôle technologique de Sidi-Thabet, 2020, Tunis, Tunisie 2018.
- [4]. Joule, J. A., & Mills, K. (2010). *Heterocyclic Chemistry* (5e éd.). Wiley-Blackwell.
- [5]. International Union of Pure and Applied Chemistry. (2014). *Nomenclature of organic chemistry: IUPAC recommendations and preferred names 2013*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- [6]. Bélanger, G. *Chimie Organique Hétérocyclique (COR 706)*, Département de chimie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Automne 2018.
- [7]. Guillaume Bélanger. *Chimie Organique Hétérocyclique*, Département de chimie Faculté des sciences UNIVERSITÉ DE SHERBROOK, **2015**.
- [8]. Cristophe Rochais. *Synthèse Organique Hétérocyclique- Résumer de chimie organique 15*, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN).
- [9]. <https://cheminfographic.wordpress.com/2018/03/28/87-paal-knorr-syntheses-1884/>
- [10]. Prof. BEKRO Y. A. / Prof. MAMYRBEKOVA-BEKRO/Chimie organique hétérocyclique/Master2- LCBOSN/UFR-SFA/UNA.
- [11]. Zhang, X., et al. (2013). Stachydrine: Chemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics. *Molecules*, 18(3), 3133–3141.
DOI: 10.3390/molecules18033133.
- [12]. Nelson, D. L., Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman and Compan.
- [13] Dey, A., Bharti, R., Sharma, S., & Kumar, D. (2023). Isolation, identification, and antibacterial properties of prodigiosin, a bioactive product produced by a new *Serratia marcescens* JSSCPM1 strain. *Antibiotics*, 12(9), 1466.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12091466>

- [14]. Picková, D., Ostry, V., Toman, J., & Malir, F. (2021). Discovery of aflatoxins and significant historical features.
- [15]. Moed, L., Shwayder, T. A., & Chang, M. W. (2001). Cantharidin Revisited: A Blistering Defense of an Ancient Medicine. *Archives of Dermatology*, 137(10), 1357–1360.
- [16]. Nutri&Co. (s.d.). Vitamine B8 : Bienfaits, rôle, carence et aliments. Consulté le 31 mai 2025, à partir de <https://nutriandco.com/fr/pages/vitamine-b8-bienfaits>
- [17]. Sundberg, R. J. (1996). *The Chemistry of Indoles*. Academic Press.
- [18]. Baeyer, A. (1869). « Sur l'action de l'acide sulfurique sur 2'indigo ». *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 2, 123–126.
- [19]. Baeyer, A. (1883). « Sur la constitution de l'indole ». *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16, 2188–2193.
- [20]. Fischer, E. (1886). « Sur quelques dérivés de l'indole ». *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 19, 2992–2993.
- [21]. R.Milcent, F. Chau, EDP Sciences, 2003, 8.
- [22]. A.T. Balaban, D.C. Oniciu, A.R. Katritzky, *Chemical reviews*, **2004**, 104, 2777.
- [23]. F.G. Bordwell; G.E. Drucker; H.E. Fried, *J.Org.Chem*, 1981,46, 632.
- [24]. J.A.Joule, G.Smith, K.Mills, *Heterocyclic.Chem*, **1995**, p 8 et p 301-320.
- [25]. K. Balci, S. Akyuz, *J. Mol. Struct*, **2007**, 834, 525.
- [26]. T. Suzuki; Y. Kudo, *J Computer-Aided Mol Des*. 4 (**1990**) 155.
- [27]. K. Valko; C.Du; C. Bevan; D. Reynolds; M. Abraham, B. Testa, H. van de Waterbeemd, G. Folkers, & R. Guy (Eds.), (**2001**).
- [28]. A. Khalafi; M. Soltani ; H. Mohabatkar; Z. Asrari; B. Hemmateenejad, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13 (**2005**) 1931.
- [29]. H. Liu; Y. Du; J. Kennedy, *Carbohydrate Polymers*. 68 (**2007**) 598.
- [30]. Chudinov; D. Napolov; M. Basilevsky, *Chemical Physics*. 160 (**1992**) 41.
- [31]. Leeson; A. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry*. 47 (**2004**) 6338.
- [32]. M. Yadav, *Bioinformation*. 7 (**2011**) 388.
- [33]. E. Kerns, Academic Press, USA, 43-47. (**2008**).
- [34]. M. Abraham; H. Chadha; R. Leitao; R. Mitchell; W. Lambert; R. Kaliszan; A. Nasal; P. Haber, *Journal of Chromatography A*. 766 (**1997**) 35.
- [35]. M. Abraham; J. Gola; R. Kumarsingh; J. Cometto; W. Cain, *Journal of Chromatography B:Biomedical Sciences and Applications*. 745 (**2000**) 103.
- [36]. K. Valko; C.Du; C. Bevan; D. Reynolds; M. Abraham, B. Testa, H. van de Waterbeemd, G. Folkers, & R. Guy (Eds.), (**2001**).

- [37]. K. Linb, Academic Press, New York, NY, USA. **(1981)**.
- [38]. D. Musn, Thesis Ph.D, FUSAGX, Belgique. **(2000)**.
- [39]. W. Gul; M. Hamann, Life Sciences. 78 **(2005)** 442.
- [40]. G. Vistoli; A. Pedretti; B. Testa, Drug Discovery Today. 13 **(2008)** 285.
- [41]. S. Belaidi; M. Mellaoui; M. Lemchouchi; O. Youcef, Proceedings of the 8th Congress of the Algerian Society of Chemistry, Bejaia, Algeria, May. **(2009)**.
- [42]. Milcent, R.; Chau, F. *EDP Sciences*. **2003**, 8.
- [43]. Fischer, E.; Jourdan, F., Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16(2), 2241-2245.
- [44]. S. Belaidi; Z. Almi; D. Bouzidi, Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. 11 **(2014)** 1.
- [45]. Inman, M.; Moody, C. J., Indole synthesis – something old, something new. *Chem. Sci.* **2013**, 4(1), 29-41.
- [46]. Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L., A Palladium-Catalyzed Strategy for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(26), 6621-6622.
- [47]. A. Reissert, *Ber.* **1909**, 41, 3921.
- [48]. Noland, W. E.; Baude, F. J. *Org. Synth.*; Ed, Baumgarten, H. E.; Wiley & Sons: New York, **1973**; p. 567.
- [49]. J. Wang; X. Xie; T. Hou, The Journal of Physical Chemistry A. 111 **(2007)** 4443.
- [50]. Z. Qaneinasab, J. Chem. Pharm. Res. 3 **(2011)** 561.
- [51]. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. ([U.S. Patent 3,732,245](#)) & ([U.S. Patent 3,976,639](#)).
- [52]. Kozikowski, A. P.; Ishida, H.; Chen, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3550.
- [53]. Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6508.
- [54]. Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem.*
- [55]. G. Bartoli, R. Leardini, A. D. Medici, Rosini, J. Chem. So, Perkin Trans, **1978**, 1, 892.
- [56]. P. Dewick, Medicinal natural products: a biosynthetic approach, John Wiley & Sons, **2002**.
- [57]. Taiz, L., Zeiger, E., Møller, I. M., & Murphy, A. (2018). Physiologie végétale et développement (6e éd., traduction française). Bruxelles : De Boeck Supérieur.
- [58]. Omar A. Bamalan; Marlyn J. Moore; Yasir Al Khalili.(30 juillet 2023).Physiology, Serotonin.StatPearls Publishing.

- [59]. Arnao, M. B., & Hernández-Ruiz, J. (2019). Melatonin in medicinal and food plants: Occurrence, bioavailability and health potential for humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1587. <https://doi.org/10.3390/ijms20071587>
- [60]. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2018). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.)*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- [61]. Zhang, YW., Kong, XY., Wang, JH., Du, GH. (2018). Vinblastine and Vincristine. In: *Natural Small Molecule Drugs from Plants*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8022-7_91
- [62]. Joly, V., & Yeni, P. (2000). Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. *Actualités Pharmaceutiques*, 151(4), 61–66.
- [63]. Li G, Young KD. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology (Reading)*. 2013 Feb;159(Pt 2):402–410. doi:10.1099/mic.0.064139-0.
- [64]. Newton WA, Snell EE. "Tryptophanase. I. Purification and properties of the *Escherichia coli* enzyme." *J Biol Chem*. 1965;240:1211–1218.
- [65]. Matsui, T., Yukawa, H., Wada, Y., & Teraoka, J. (2010). *Escherichia coli* TnaA requires binding of two L-tryptophan molecules for indole synthesis. *Biochemistry*, 49(39), 8447–8455.
- [66]. Sambrook, J., & Russell, D. W. (2001). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd ed.)*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- [67]. Mindt, M., Beyraghdar Kashkooli, A., Suarez-Diez, M., Ferrer, L., Jilg, T., Bosch, D., Martins dos Santos, V. A. P., Wendisch, V. F., & Cankar, K. (2022). Production of indole by *Corynebacterium glutamicum* microbial cell factories for flavor and fragrance applications. *Microbial Cell Factories*, 21(1), 45.
- [68]. Swain, M. R., Naskar, S. K., and Ray, R. C. (2007). Indole-3-acetic acid production and effect on sprouting of Yam (*Dioscorea rotundata* L.) minisetts by *Bacillus subtilis* isolated from culturable cowdung microflora. *Polish Journal of Microbiology*, Vol. 56, No. 2, pp. 103–110.
- [69]. Zhou, K., et al. (2018). "Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for the production of indole-3-acetic acid via the tryptophan-dependent pathway." *Biotechnology and Bioengineering*, 115(11), 2726–2734.

- [70]. Choi, K. R., & Lee, S. Y. (2020). "Microbial production of indole-3-acetic acid and related compounds using engineered *Escherichia coli* and *Pseudomonas* species." *Biotechnology Journal*, 15(1), 1900463.
- [71]. Cassán, F., et al. (2014). "Azospirillum brasilense and related diazotrophs: physiology, ecology and agricultural application." Springer, in: *Beneficial Plant-Microbial Interactions*.
- [72]. Zhou, Z., et al. (2019). "Metabolic engineering of *Aspergillus niger* for the de novo biosynthesis of indole-3-acetic acid." *Microbial Cell Factories*, 18, 150.
- [73]. Cheng, X., Wang, Y., & Zhang, L. (2018). An Au/Zn-catalyzed synthesis of N-protected indoles via annulation of N-arylhydroxamic acids and alkynes. *Organic Syntheses*, 95, 15–28. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.95.0015>.
- [74]. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., & Wothers, P. (2012). *Organic Chemistry* (2nd ed.). Oxford University Press.
- [75]. Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A., & Cooks, R. G. (2010). *Spectroscopie organique* (2e éd.). De Boeck.
- [76]. Gross, J. H. (2011). *Mass Spectrometry: A Textbook* (2e éd.). Springer.
- [77]. Hollas, J. M. (2004). *Modern Spectroscopy* (4e éd.). Wiley.
- [78]. chemicalBook. Specter [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chemicalbook.com/spectrum.htm> (consulté le juin 2025).
- [79]. Palego, L., Betti, L., Rossi, A., & Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of Amino Acids*, 2016, Article ID .8952520
- [80]. Li, G., & Young, K. D. (2015). A new suite of *tnaA* mutants suggests that *Escherichia coli* tryptophanase is regulated by intracellular sequestration and by occlusion of its active site. *BMC Microbiology*, .14 ,(1)15

Résumé

Ce mémoire est consacré à l'étude des composés hétérocycliques, avec une attention particulière portée à l'indole, une molécule bicyclique très répandue dans la nature et dotée de propriétés chimiques et biologiques remarquables.

Dans la première partie, nous avons présenté les généralités sur les hétérocycles, leur classification, leur nomenclature, ainsi que les principaux modes de synthèse classiques (notamment ceux du pyrrole, du thiophène et du furane).

La deuxième partie est dédiée à l'indole : sa structure, son histoire, ses propriétés physico-chimiques, son comportement vis-à-vis des électrophiles, ainsi que ses différentes voies de synthèse (Bischler-Möhlau, Fischer, Madelung, Gassman, etc.).

La troisième partie traite de la biosynthèse de l'indole par des micro-organismes (tels que *E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), de ses dérivés naturels d'intérêt biologique (tryptophane, sérotonine, mélatonine), ainsi que de ses dérivés synthétiques à usage thérapeutique. Nous y présentons également les méthodes expérimentales utilisées pour isoler et caractériser ces molécules (IR, RMN, SM, UV-Vis).

Enfin, la dernière partie expose les résultats expérimentaux relatifs à la synthèse et à la caractérisation de certains dérivés de l'indole, mettant en évidence leur potentiel pharmacologique.

Cette recherche souligne le rôle central de l'indole en tant que structure-clé en chimie médicinale, et ouvre la voie à de nouvelles perspectives dans la recherche de molécules bioactives innovantes.

Mots Clés: Indole, hétérocycles, synthèse, composés bioactifs, chimie médicinale, biosynthèse, dérivés naturels, spectroscopie.

Abstract

This thesis is dedicated to the study of heterocyclic compounds, with particular emphasis on indole—a bicyclic molecule widely present in nature and endowed with remarkable chemical and biological properties.

The first part presents general information on heterocycles, including their classification, nomenclature, and main classical synthesis methods (notably those of pyrrole, thiophene, and furan).

The second part focuses on indole: its structure, history, physicochemical properties, behavior toward electrophiles, and various synthetic pathways (Bischler-Möhlau, Fischer, Madelung, Gassman, etc.).

The third part covers the biosynthesis of indole by microorganisms (such as *E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), its biologically relevant natural derivatives (tryptophan, serotonin, melatonin), as well as its synthetic derivatives with therapeutic applications. Experimental methods used to isolate and characterize these molecules (IR, NMR, MS, UV-Vis) are also presented.

Finally, the last section presents experimental results concerning the synthesis and characterization of certain indole derivatives, highlighting their pharmacological potential. This research emphasizes the central role of indole as a key scaffold in medicinal chemistry and opens new perspectives in the search for innovative bioactive molecules.

Keywords: Indole, heterocycles, synthesis, bioactive compounds, medicinal chemistry, biosynthesis, natural derivatives, spectroscopy.

المخلص

يُعنى هذا البحث بدراسة المركبات الحلقية غير المتجانسة، مع تركيز خاص على الإندول، وهو جزيء ثنائي الحلقة واسع الانتشار في الطبيعة يتميز بخصائص كيميائية وبيولوجية متميزة.

تناولت الجزء الأول من العمل المفاهيم العامة حول الحلقات غير المتجانسة تصنيفها، تسميتها، وأهم طرق التحضير الكلاسيكية (مثل تحضير البيرول، الثيوفين، والفوران).

أما الجزء الثاني فقد خُصص لدراسة الإندول من حيث بنيته، تاريخه، خصائصه الفيزيائية والكيميائية، سلوكه تجاه الكواشف الإلكترونية، ومختلف طرق تحضيره (Gassman، Madelung، Fischer، Bischler-Möhlau، وغيرها).

وتناول الجزء الثالث التخليق الحيوي للإندول بواسطة كائنات مجهرية مثل: *E. coli* و *Bacillus subtilis* بالإضافة إلى مشتقاته الطبيعية ذات الأهمية البيولوجية (مثل التريبتوفان، السيروتونين، والميلاتونين وكذلك مشتقاته الاصطناعية ذات الاستخدامات العلاجية. كما استعرضنا الطرق التجريبية المعتمدة في عزل وتوصيف هذه الجزيئات (IR، MS (UV-Vis، NMR).

وفي الختام، تم عرض نتائج التجارب المتعلقة بتحضير وتوصيف بعض مشتقات الإندول، مبيّنة إمكانياتها الدوائية المحتملة.

يبرز هذا البحث الدور المحوري للإندول كنواة هيكلية رئيسية في الكيمياء الطبية، ويفتح آفاقاً جديدة في مجال تطوير الجزيئات الحيوية الفعالة.

الكلمات الأساسية: الإندول، الحلقات غير المتجانسة، التخليق، المركبات الحيوية الفعالة، الكيمياء الطبية، التخليق الحيوي، المشتقات الطبيعية، التحليل الطيفي.