

Remerciements

Ce travail a été effectué à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) sous la direction du Professeur **Abdeslem BEN TAMA** et au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) sous la direction du Professeur **Abdelhadi LHASSANI**, que je remercie en tout premier lieu pour m'avoir accueilli au sein de leurs laboratoires.

Je tiens à remercier chaleureusement les Professeurs **Youssef KANDRI RODI** et **Amal HAOUDI**, pour leur encadrement, pour leur disponibilité, leur rigueur scientifique et pour avoir largement contribué à une meilleure présentation des résultats dans ce manuscrit. J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

Je souhaite aussi remercier vivement l'ensemble du Jury présent lors de la soutenance de thèse, pour avoir accepté de juger mon travail. Je tiens à grandement remercier **Mr. Fouad OUZZANI CHAHDI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse en qualité de président. Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur **El Mestafa EL HADRAMI** en qualité de vice doyen chargé de la recherche scientifique et directeur du centre d'études doctorales au sein de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux Professeurs : **Abdelfettah ZERZOUF**, Professeur à l'Ecole Normale Supérieure de Rabat, **El Mostapha RAKIB**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal, **Said CHAKROUNE**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Mes plus vifs remerciements sont également adressés aux Professeurs : **Mouhcine SFAIRA**, Professeur à la Faculté des Sciences Dhar Mehraz de Fès, **et Ahmed HARRACH**, Professeur à la Faculté des Sciences et Technique de Fès, d'avoir accepté d'examiner ce travail d'un œil critique et pour nos discussions pertinentes nécessaires à l'avancement de cette thèse.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance aux Professeurs : **Christian ROLANDO** qui m'a accueilli dans son laboratoire : Miniaturisation pour l'Analyse, la Synthèse et la Protéomique de l'université de Lille 1, et au Professeur **Ahmed MAZZAH** à l'université Lille 1. Ils ont veillé au bon déroulement de cette thèse. Je les remercie pour leurs conseils et pour l'aide qu'ils m'ont accordée, pendant mes deux années de stage, J'ai particulièrement apprécié leur bonne humeur ils ont fait de mes séjours à Lille des moments inoubliables.

Je voudrais remercier plus particulièrement les Professeurs **Fouad BENTISS** et **Charafeddine JAMA** d'avoir largement contribué au bon déroulement de la partie corrosion à l'université Lille1.

J'exprime également toute ma reconnaissance au Professeure **Nada Kheira SEBBAR** et à mon ami **Younes OUZIDAN** pour l'aide qu'ils m'ont accordée lors de la réalisation des tests de l'activité antibactérienne.

Je remercie tous mes amis et ma famille qui m'ont témoigné beaucoup de soutien et de confiance dans les moments les plus difficiles durant la thèse. Je souhaite également remercier les doctorants du groupe avec lesquels j'ai eu l'occasion de partager quelques moments de détente.

*À mes chers parents, mes sœurs,
et à tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront.*

Liste des abréviations

Δ	Chauffage	J	Constante de couplage
$\Delta G^\circ_{\text{ads}}$	L'énergie libre de Gibbs	K	Degré Kelvin
$\Delta H^\circ_{\text{ads}}$	L'enthalpie d'activation	k	Constante de vitesse
$\Delta S^\circ_{\text{ads}}$	L'entropie d'activation	K	Constante liée à K_{ads}
Δ	Déplacement chimique (ppm)	K_{ads}	Constante du processus d'adsorption à l'équilibre
Θ	Couverture de surface	LB	Luria-Bertani
B_a	Pente de Tafel anodique	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
B_c	Pente de Tafel cathodique	m	Multiplet
η, E_I	L'efficacité d'inhibition	MEB	Microscopie électronique à balayage
T	Constante de temps de relaxation	min	minute
°C	Degré Celsius	Mo	micro-ondes
A	Facteur d'Arrhenius	N	Nombre d'Avogadro
AcOEt	Acétate d'éthyle	NCS	N-chlorosuccinimide
Ar	Aromatique	<i>o</i>	Ortho
BTBA	Bromure de tétra-n-butylammonium	OA	Orbitale atomique
CCM	Chromatographie sur couche mince	OM	Orbitale moléculaire
CDCl ₃	Chloroforme deutéré	ppm	Partie par million
C_{dl}	Capacité de double couche	Py	Pyridine
CMI	Concentration minimale inhibitrice	R	Constante universelle des gaz parfait
CPE	Elément de phase constante	R^2	Coefficient de régression
C_R	Vitesse de corrosion	R_{ct}	Résistance de transfert de charge
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur	Rdt	Rendement
Cq	Carbone quaternaire	R_f	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
CTP	Catalyse par transfert de phase	RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
D	Doublet	RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
dd	Doublet dédoublet	RX	Rayon X
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	s	Singulet
DMSO	Diméthylsulfoxyde	SCE	Electrode au calomel saturé
E_a	Energie d'activation apparente	t	Triplet
E_{corr}	Potentiel de corrosion	t	Temps
E'OH	Ethanol	T°	Température
EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique	TA	Température ambiante
Et al.	Et autres	THF	Tétrahydrofurane
H	Heure	TMS	Triméthylsilyle
H	Constante de plank	VIH	Virus d'immunodéficience humain
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	w	Vitesse de corrosion d'acier
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases	W	Masse de la plaque d'acier
I_{corr}	Densité de courant de corrosion	y	Nombre de molécules inhibitrices occupant un site actif
IR	Infra rouge	Z_{CPE}	Fréquence maximale de l'impédance

PRODUCTION SCIENTIFIQUE :

Publications :

1.Y. Kharbach, **F.Z. Qachchachi**, A. Haoudi, M. Tourabi, A.Zarrouk, C. Jama, L.O. Olasunkanmi, E.E. Ebenso,F. Bentiss, *Journal of Molecular Liquids*. .2017.7894

Anticorrosion performance of three newly synthesized isatin derivatives on carbon steel in hydrochloric acid pickling environment: Electrochemical, surface and theoretical studies, , *Journal of Molecular Liquids* (2017), doi: 10.1016/j.molliq.2017.09.057

2. **F. -Z. Qachchachi**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, H. Steli, A. Haoudi, A. Mazzah, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi. *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (8) (2016) 2897-2907

Inhibitive Properties and Quantum Chemical Studies of (1-((1-benzyl-1H- 1,2,3-triazol-4yl)methyl)indoline-2,3-dione on Mild Steel Corrosion in Acidic Medium

3. **F. -Z. Qachchachi**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, A. Elyoussfi, H. Steli, A. Haoudi, A. Mazzah, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi. *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (9) (2016) 3313-3326.

Electrochemical and theoretical quantum approaches on the inhibition of mild steel corrosion in acidic medium containing chloride using synthesized 1H-indole-2,3-dione derivative

4. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Joel T. Mague, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, Abdeslem Ben-Tamaa and El Mokhtar Essassi. *IUCrDATA*. (2017) 2, x170670

1-[(1-[[[(1S,2R,6R,8R,9S)-4,4,11,11-Tetramethyl- 3,5,7,10,12-pentaoxatricyclo[7.3.0.0^{2,6}]dodecan-8- yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-indole-2,3-dione

5. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Joel T. Mague, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, Al Mestafa El Hadrami and El Mokhtar Essassi. *IUCrDATA*. (2017) 2, x170739

5-Fluoro-1-[(1-[[[(1S,2R,6R,8S,9R)-4,4,11,11-tetra- methyl-3,5,7,10,12-pentaoxatricyclo[7.3.0.0^{2,6}]dodecan-8-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)- methyl]-2,3-dihydro-1H-indole-2,3-dione

6. **Fatima Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet and Hafid Zouihri. *IUCrDATA*. (2016) 1, x160542

1,1'-(Hexane-1,6-diyl)bis(indoline-2,3-dione)

7. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Joel T. Mague, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, Yunes Ouzidan and El Mokhtar Essassi. *IUCrDATA*. (2017) 2, x170028

5-Fluoro-1-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indole- 2,3-dione

8. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi, Michael

Bodensteiner and Lahcen El Ammari. *Acta Cryst.* (2014). E70, o361–o362

3-(2,3-Dioxoindolin-1-yl)propanenitrile

9. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet and Hafid Zouihri. *IUCrDATA*. (2016) **1**, x160609

1-Propyl-1H-indole-2,3-dione^{[1][SEP]}

10. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet and Hafid Zouihri. *IUCrDATA*. (2016) **1**, x160593

1-(3-Bromopropyl)indoline-2,3-dione

11. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi, Werner kunz and Lahcen El Ammari. *Acta Cryst.* (2013). E69, o1801

1-Octylindoline-2,3-dione

12. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Fouad Ouazzani Chahdi, Houria Misbahi, Michael Bodensteiner and Lahcen El Ammari. *Acta Cryst.* (2014). E70, o229

1-Dodecylindoline-2,3-dione

13. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Fouad Ouazzani Chahdi, Houria Misbahi, Michael Bodensteiner and Lahcen El Ammari. *Acta Cryst.* (2014). E70, o360

1-(Prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione

14. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi, Michael Bodensteiner and Lahcen El Ammari. *Acta Cryst.* (2014). E70, o588

1-[(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]indoline-2,3-dione

15. **Fatima-Zahrae Qachchachi**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet and Hafid Zouihri. *IUCrDATA*. (2016) **1**, x160633

1-[(2E)-3-Phenylprop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3- dione

COMMUNICATIONS ORALES :

1. **F.Z. Qachchachi**, *N.P. Cheval, C. Rolando*

Synthèse de fluoro-oléfines aliphatiques par couplage catalysé au palladium d'acides boroniques avec les 1,1-bromo-fluoro-oléfines.

Les Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs. Le 23 et 24 Juin 2014. Villeneuve d'Ascq, France.

2. *Y. Kharbach, **F.Z. Qachchachi**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, F. Bentiss, C. Jama, A. Mazzah, E. Essassi*

Etude du comportement inhibiteur d'un composé organique dérivé de 1*H*-indole-2,3-dione contre la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M.

La 8^{ième} Rencontre Nationale d'Electrochimie. Le 26-27 Mars 2015. Rabat, Maroc.

3. **F.Z. Qachchachi**, *Y. Kharbach, A. Haoudi, F. Bentiss, Y. Kandri Rodi, C. Jama, A. Mazzah*

Etude des propriétés anticorrosives d'une molécule organique dérivé de l'Isatine contre l'acier doux dans un milieu HCl 1M.

La 8^{ième} Rencontre Nationale d'Electrochimie. Le 26-27 Mars 2015. Rabat, Maroc.

4. **F.Z. Qachchachi**, *Y. Kharbach, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, F. Bentiss, C. Jama, A. Mazzah, E. Essassi*

L'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux par une molécule organique de la famille des indoles dans HCl 1M.

La 2^{ème} école de Corrosion : Etude Expérimentale et Approche Quantique (C2EAQ2014). Le 17-18-19 Décembre 2014. Fès, Maroc.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHE :

1. **Y. Kharbach, F.Z. Qachchachi, A. Mazzah, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi**

Synthèse et réactivité de l'isatine (1*H*-indole-2,3-dione) et étude comparative de l'effet inhibiteur sur la corrosion de l'acier en milieu HCl et H₂SO₄.

Les Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs. Le 23 et 24 Juin 2014. Villeneuve d'Ascq, France.

2. **Y. Kharbach, F.Z. Qachchachi**, *A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, F. Bentiss, C. Jama, A. Mazzah, E. Essassi*

Synthesis of new Isatin derivatives (1*H*-indole-2,3-dione) and experimental study on corrosion inhibition performance for mild steel in Hydrochloric acid medium.

La 8^{ième} Rencontre Nationale d'Electrochimie. Le 26-27 Mars 2015. Rabat, Maroc.

3. **F.Z. Qachchachi**, *Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, A. Mazzah, F. Ouazzani Chahdi, E.M. Essassi*

Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole derivatives of isatin.

Journées Scientifiques : Outils d'Innovation pour la Valorisation des Systèmes Hétérocycliques et des Plantes Médicinales et Aromatiques. Le 5-6 Juin 2015. Fès, Maroc.

4. **F.Z. Qachchachi**, *Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, A. Mazzah, F. Ouazzani Chahdi, E.M. Essassi*

Synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques par des réactions d'alkylations et de cycloaddition dipolaire 1,3.

Journées Scientifiques : Outils d'Innovation pour la Valorisation des Systèmes Hétérocycliques et des Plantes Médicinales et Aromatiques. Le 5-6 Juin 2015. Fès, Maroc.

5. **F.Z Qachchachi**, Y. Kharbach, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, F. Bentiss, C. Jama, A. Mazzah, E. Essassi

Enhanced corrosion resistance of carbon steel in Hydrochloric acid 1M by Indole derivative.

La 8^{ième} Rencontre Nationale d'Electrochimie. Le 26-27 Mars 2015. Rabat, Maroc.

Table des matières

Introduction Générale.....	1
Références.....	6
Chapitre 1 : Rappel bibliographique sur la synthèse et la réactivité de 1Hindole-2,3-dione	7
I. SYNTHÈSE DE L'ISATINE ET SES DERIVES	9
I. 1. Méthode de Sandmeyer	9
I. 2. Utilisation des nitroacétanilides	10
I. 3. Méthode de Martinet	11
I. 4. Méthode de Gassman.....	11
I. 5. Métallation des dérivés de l'aniline	12
I. 6. Autres méthodes	13
II. LA RÉACTIVITÉ DE L'ISATINE.....	15
II.1. Alkylation et arylation.....	15
II. 2. Réactivité du noyau aromatique.....	15
III. Applications de l'isatine en synthèse organique	16
III.1. Oxydation.....	16
III. 2. Attaque nucléophile en C-2 et C-3.....	17
III. 3. Dérivés d'amines.....	17
III. 3. 1. Ammoniac et hydroxylamine	17
III. 3. 2. Alkyl amines :	18
III. 3. 3. Aniline et amines hétérocycliques :	18
III. 4. Réactifs nucléophiles carbonés :.....	19
III. 5. Réactifs nucléophiles halogénés.....	20
IV. Réduction de l'indole	20
V. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES ISATINES	22
V.1. Activité anticancéreuse	23
V.2. Activités anti-VIH.....	26
V.3. Activité antibactérienne	27
V.4. Activité anti-inflammatoire	29
V.5. Activité anti-tumorale	30
V. 6. Activité anxiolytique	31
V.7. Activité anti-tuberculeuse	31
V.8. Activité antidiabétique	32
V.9. Activité antifongique	33
V.10. Activité antihistaminique	33
V.11. Activité Anti-Arthrose.....	34
V.12. Activité antivirale.....	34
V.13. Activité antiépileptique	35
Conclusion	35
Références.....	36
Chapitre 2 : Les réactions d'alkylation de 1H-indole-2,3-dione et de 5-fluoroindoline-2,3-dione	40
I.N-ALKYLATION DE L'ISATINE ET 5-FLUORO-ISATINE	41
I.1. Rappel	41
I.2. Action de bromure de cinnamyle	41

I.3. Action de chlorure de benzyle	43
I.4. Action de bromure de propionitrile.....	43
I.5. Action du bromure d'allyle et de propargyle	44
I.6. Action de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine et de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine	49
I.7. Action des chaines carbonées halogénées	49
I.7.1. Action des chaines carbonées dihalogénées	50
I.7.1.1. Action de 1,3-dibromopropane	50
I.7.1.2. Action de 1,6-dibromohexane	51
I.7.2. Action des chaines carbonées monohalogénées.....	52
I.7.2.1. Action de l'iodure de méthyle	52
I.7.2.2. Action de 1-bromoethane	53
I.7.2.3. Action de 1-bromobutane	54
I.7.2.4. Action de 1-bromopropane	55
I.7.2.5. Action de 1-bromooctane.....	56
I.7.2.6. Action de 1-bromodecane	56
I.7.2.7. Action de 1-bromododecane.....	58
I.7.2.8. Action de 1-bromotetradecane	59
I.8. Action de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diméthylethylamine.....	60
I.9. Action de N-(2-bromoéthyl)phthalimide	62
I.10. Action d'éthane-1,2-diol	63
I.11. Action de 2,3-diamino-5-bromopyridine.....	64
Conclusion	66
Partie expérimentale	67
Références.....	81
Chapitre 3 : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques par la cycloaddition 1.3-dipolaire	82
I- Cycloaddition 1.3-dipolaire par l'oxime	83
I.1. Généralités sur les 2-isoxazoline.....	83
I.2. Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile	83
II. Etude des réactions de cycloaddition 1.3-dipolaire sur l'isatine et la 5-fluoroisatine avec les oximes	84
II .1. Action de 4-chlorobenzaldehyde oxime	84
II.2. Action de 4-nitrobenzaldehyde d'oxime	87
II.3. Action de 9-anthraldehyde d'oxime	88
III. Cycloaddition par l'azide : 2-1- Généralités sur les triazoles	91
III.1 Synthèse des 1,2,3-triazoles (sans catalyseur)	91
III.2. Cycloaddition d'alcyne-azoture catalysée par le cuivre (CuAAC)	92
III.3. Préparation des dérivés azidés à partir des composés bromés	92
IV. Condensation de l'isatine avec l'azide	93
IV.1. Action de benzylazide.....	93
IV.2. Action de 1-azidobutane	96
IV.3. Action de 1-azidooctane.....	98
V. protection des sucres	101
V.1. Galactose	101
V.1.1. Préparation de 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranoside	101
V.2. Glucose	102
V.2.1. Préparation de l'azoture de 2,3, 4,6 -tétra-O-acétyl-(D) -glucopyranosyle	103
V.3. Action de galactose N ₃	103

V.4. Action de glucose N_3	109
VI. La synthèse de l'α-azidoglycinate de méthyle N-benzoylé.....	111
VI.1. Action de l'α-azidoglycinate de méthyle N-benzoylé.....	112
Partie expérimentale	116
Références.....	131
Chapitre 4 : L'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier doux dans le milieu HCl et L'évaluation de l'activité antibactérienne	132
I. Rappels théoriques.....	133
I.1. Introduction : Corrosion	133
I. 2. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion.....	133
I.2.1. Définition	133
I.2.2. Conditions d'utilisation	133
I.2.2.1. Fonctions essentielles.....	134
I. 2.2.2. Utilisations industrielles courantes.....	134
I.2.3. Classification des inhibiteurs de corrosion	134
I.2.3.1. Classement selon la nature de l'inhibiteur	135
I.2.3.1.1. Les inhibiteurs organiques	135
I.2. 3. 1. 2. Les inhibiteurs minéraux	136
I.2.4. L'inhibition en milieu acide	136
I. 2. 4.1. Type d'adsorption	136
I.2.5. Influence de la concentration sur l'effet inhibiteur	137
I.2.5.1. Isotherme de Langmuir	137
I.2.5.2. Isotherme de Temkin	138
I.2.5.3. Isotherme El-Awady.....	138
II. Les techniques expérimentales utilisées dans l'étude de l'effet inhibiteur de composés organiques.....	139
II.1. Méthode gravimétrique	139
II.2. Méthodes électrochimiques	139
II.2.1. Méthode stationnaire	139
II.2.2. Méthode transitoire.....	140
II.3. La Microscopie Electronique à Balayage pour L'analyse de Surface	140
III. Etude expérimentale de l'effet inhibiteur du composé 1-[2(diethylamino)ethyl]-1H-indole-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu HCl (1M)	140
III.1. Le composé inhibiteur en HCl (1M)	140
III.2. Matériau et solution	141
III.3. Mesures gravimétriques :	141
III.4. Effet de temps d'immersion :	141
III.5. Effet de concentration	143
III.6. Etudes électrochimiques :	143
III. 6.1. Courbes de polarisation de Tafel	143
III.6.2. Etude de l'impédance:	145
III.7. Etude thermodynamique :	145
III.7. 1. Effet de temperature	145
III.7. 2. Isotherme d'adsorption et les facteurs thermodynamiques:.....	146
III.8. Analyse de surface métallique d'acier doux par microscopie électronique à balayage.....	151
IV. Comparaison de l'effet inhibiteur de corrosion selon la structure des différents dérivés de l'isatine	152
IV.1. Etude de l'effet de substitution sur le comportement inhibiteur de l'isatine	152
IV.2. Calcul DFT	155
V. Approches quantiques électrochimiques et théoriques sur l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M en utilisant des dérivés de 1H-indole-2,3-dione synthétisés.	162

V. 1. Mesures électrochimiques	162
V. 2. Results and discussion	163
V.2.1. Perte de masse	163
V. 2.2. Isotherme d'adsorption	163
V.2.3. Études de polarisation de Tafel	164
V.2.4. Spectroscopie d'impédance électronique	167
V.2.5. Étude théorique.....	170
VI. Propriétés inhibitrices et études chimiques quantique de la (1 - ((1-benzyl-1H- 1,2,3-triazol-4-yl) méthyl) indoline-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1 M.....	174
VI.1. Résultats et discussion	175
VI.1.1. Effet de la concentration d'inhibiteur	175
VI.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	176
VII. Activité antibactérienne	181
VII.1. Les infections bactériennes	181
VII.2. Définition d'une bactérie.....	181
VII.3. Rappels bibliographiques sur les souches bactériennes utilisées.....	181
VII.4. Évaluation de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques	184
VII.4.1. Produits à testés	185
VIII. Résultats et discussions :	187
Références.....	192
Conclusion générale.....	195

Introduction Générale

Pour faire face à l'apparition de nouvelles maladies ainsi qu'au problème de la résistance grandissante des bactéries aux antibiotiques, le chimiste est constamment amené à innover afin de développer de nouveaux médicaments et améliorer les traitements existant. Dans ce contexte, la nature a toujours représenté une source importante d'inspiration pour la découverte de médicaments originaux. En effet, le monde végétal recèle un grand nombre de composés chimiques pouvant traiter les maladies les plus sérieuses. Il est à noter que la plupart des espèces végétales et marines restent encore à explorer et devraient constituer une source remarquable de nouveaux médicaments.

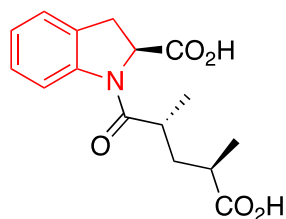
La nature n'offre cependant pas ces substances en abondance, et les espèces chimiques qui y sont présentes ne permettent pas de répondre à tous les besoins. Il est donc nécessaire de recourir aux méthodes de synthèse par voie chimique. Ainsi, en accédant aux molécules bioactives, on est capable de concevoir des composés dont l'activité biologique est évaluable. Dans le domaine de la chimie de synthèse, l'hétérocycle représente un élément de base pour un grand nombre de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1,2]. On note que les deux-tiers des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles [3].

Les hétérocycles se retrouvent dans la nature, dans des substances comme les antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, etc), les alcaloïdes (la vinblastine, l'ellipticine, la morphine, la réserpine, etc);

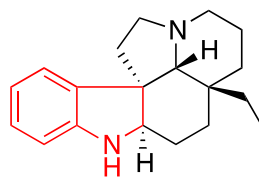
Grâce à sa versalité et au nombre quasiment illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatomes, l'hétérocycle possède diverses propriétés chimiques, biologiques et physique qui en font un élément essentiel dans la majeure partie des processus biochimiques. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les hétérocycles polyfonctionnalisés occupent une place très importante dans le domaine de la chimie médicinale. En effet, des études ont montré que 68% des médicaments commercialisés sont des hétérocycles [4]. Parmi ces derniers, on peut citer les hétérocycles azotés à cinq chaînons qui sont pourvus d'un grand potentiel biologique, et les produits spiraniques tels que les spiro-oxindoles [5], les spiropyrrolidines [6], et les indoles qui sont des dérivés de l'isatine ayant de propriétés biologiques vastes et variées.

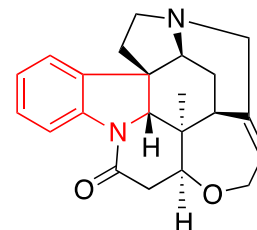
Le motif indoline est présent dans de nombreux produits bioactifs, tels que le pentopril, médicament hypotenseur [7], la (+)-aspidospermidine, stimulant respiratoire et hypertenseur [8], ou encore la strychnine, stimulant du système nerveux central [9] (Figure 1).



Pentopril



(+)-aspidospermidine

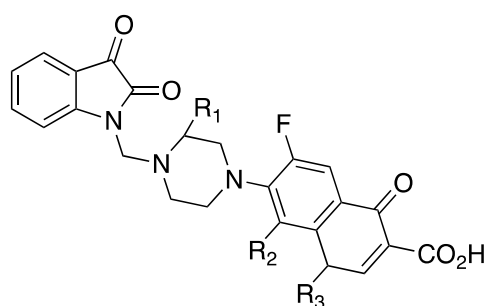


strychnine

Figure 1

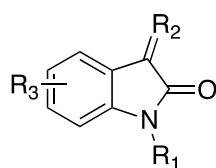
L'isatine est parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives.

L'isatine est souvent couplée avec plusieurs réactifs pour la transformer à d'autres classes de molécules tels que les alcaloïdes. Le noyau indole affiche des propriétés pharmacologiques intéressantes [10], qui se manifestent au niveau du système nerveux central par inhibition de certaines enzymes telle la MAO (MonoAmine Oxidase) [11]. Ce qui fait de l'isatine et ses dérivés des anxiogéniques, sédatives et anticonvulsivants. Les nouveaux dérivés de l'isatine comme les cétales dioxolane possèdent des propriétés sédatives et hypnotiques ; ils ont aussi des effets bénéfiques sur le désordre du sommeil et pourraient être des choix alternatifs pour la pré-anesthésie ou la prolongation de l'anesthésie [12], tout en rappelant que les bases de schiff et les bases de Mannich de l'isatine présentent des activités antifongiques, antibactériennes, antivirales et anti-HIV...



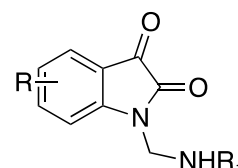
R=R₁ =H, CH₃. R₂= H, F. R₃= C₂H₅ ,

Anti-HIV ¹³



R₁= H, CH₃
R₂= O, NNHCOCH₃
R₃= H, NO₂

Antifongique ¹⁴



R= H, Br
R₁= piperidino

Antimicrobien ¹⁵

Figure 2

Le récepteur V_{1b}, situé dans le système nerveux central, joue un rôle dans la régulation des troubles psychiatriques et des processus émotionnels. Au niveau adénohypophysaire, il est responsable du contrôle de l'activité de l'axe corticotrope en potentialisant la sécrétion

d'ACTH (Hormone Adrénocorticotropique) induite par le CRF (Facteur de relargage de corticotropine). Plus récemment, le rôle du récepteur V_{1b} dans les phénomènes d'anxiété et de dépression a été mis en évidence [16,17], plus précisément les SR121463, SR49059 et SSR149415 qui sont des dérivés de l'isatine.

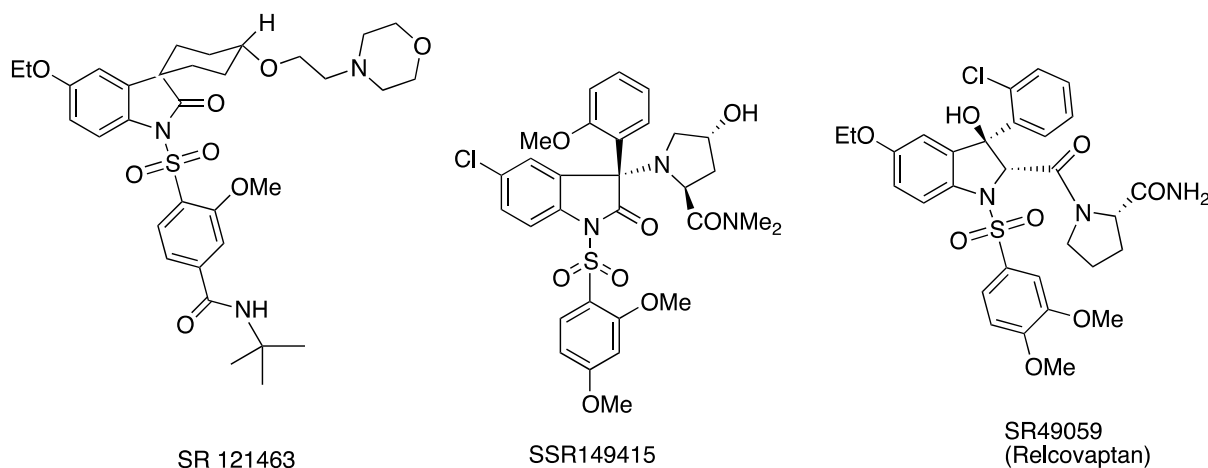


Figure 3

Compte tenu des activités pharmacologiques importantes que présentent ces hétérocycles, et dans le but de contribuer au développement de la chimie de l'isatine, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de l'isatine, en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase et aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les composés ainsi synthétisés, seront ultérieurement évalués pour leurs propriétés biologiques.

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en quatre chapitres. Le premier chapitre résumera les données bibliographiques sur la synthèse, la réactivité de l'isatine ainsi qu'une étude de l'activité biologique des dérivés de *l'isatine*.

Après une mise au point bibliographique, nous présenterons dans le deuxième chapitre de nouvelles réactions d'alkylation par des réactifs de choix afin d'obtenir des dérivés susceptibles d'être intéressants tant sur le plan chimique que pharmaceutique.

Dans le troisième chapitre, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de *1H-indole-2,3-dione* et valoriser cette synthèse par une étude théorique optimale de ces molécules.

Le dernier chapitre résumera un aperçu de l'activité antimicrobienne de l'isatine suivi

d'une étude de l'effet inhibiteur de nouvelles molécules sur la corrosion de l'acier doux dans le milieu acide HCl.

Références

- [1] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), « *Dictionary of Alkaloids*,» Chapman & Hall, New York, **1989**.<sup>[1]
[SEP]</sup>
- [2] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- [3] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero and A. Goti, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1213
- [4] K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 341 – 344
- [5] R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeeswari, D. Sriram. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5731 – 5735
- [6] M. A. Ali, R. Ismail, T. S. Choon, Y. K. Yoon, A. C. Wei, S. Pandian, R. S. Kumar, H. Osman, E. Manogaran. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, 20, 7064 – 7066.<sup>[1]
[SEP]</sup>
- [7] A. Rakhit, M. E. Hurley, V. Tipnis, J. Coleman, A. Rommel et H. R. Brunner, *J. Clin. Pharmacol.* **1986**, 26, 156–164.
- [8] J. P. Lajiness, W. Jiang et D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2078-2081.<sup>[1]
[SEP]</sup>
- [9] H. Zhang, J. Boonsombat et A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, 9, 279-282.
- [10] H. Liu, G. Dou, D. Shi. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 633 – 637.<sup>[1]
[SEP]</sup>
- [11] S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridhar, *Acta Pharm.* **2005**, 55, 27–46.
- [12] G. Zapata-Sudo, L. B. Pontes, D. Gabriel, T. C. F. Mendes, N. M. Ribeiro, A. C. Pinto, M. M. Trachez, R. T. Sudo. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. **2007**, 86, 678 – 685.
- [13] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. De Clercq, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, 9, 25–31.
- [14] M. Kupinic, M. MediSari, M. Movrin and D. Maysinger, *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 459–462.
- [15] R. S. Varma and W. L. Nobles, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 510– 513.
- [16] Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Simiand, J.; Griebel, G.; Lacour, C.; Guillon, G.; Barberis, C.; Brossard, G.; Soubrie, P.; Nisato, D.; Pascal, M.; Pruss, R.; Scatton, B.; Maffrand, J.-P.; Le Fur, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 300, 1122-1130
- [17] Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Tonnerre, B.; Roux, R.; Garcia, G.; Griebel, G.; Aulombard, A. *CNS Drug Reviews* **2005**, 11, 53-68.

***Chapitre 1 : Rappel bibliographique sur
la synthèse et la réactivité de 1Hindole-
2,3-dione***

Introduction

L'isatine (*1H-indole-2,3-dione*, *Figure 1*) et ses dérivés ont été trouvés dans les sécrétions de la glande parotide de la grenouille *Bufo*, les masses d'œufs des mollusques orbita Dicathais australiens (mollusques marins), trois plantes de la genus *Isatis* et les espèces *Couroupita guianensi*, Aubl, *Melochiatomentosa* et *Boronellakoniamboensis* [1] et chez l'homme aussi comme dérivé métabolique de l'adrénaline [2].



La glande parotide de la Grenouille *Bufo*



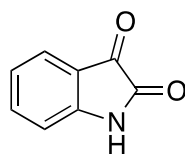
Couroupita guianensis



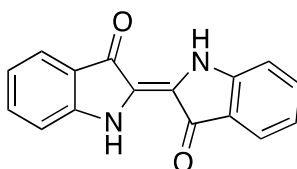
Isatis

Figure 1

L'Isatine (*1H-indole-2,3-dione*, *Figure 2*) fut obtenue par Erdman et Laurent en 1841 par oxydation de l'indigo. C'est un composé endogène identifié chez l'homme comme dérivé métabolique de l'adrénaline. Elle a été localisée dans le tissu de certains mammifères, comme modulateur de processus biochimique, et dans des plantes de genre *Isatis* [3].



Isatine



Indigo



Isatis

Figure 2

Sur le plan biologique, l'isatine et ses dérivés ont montré des propriétés anxiolytiques [4], sédatives [5], anticonvulsivantes [6], antimicrobiennes [7], anticancéreuses [8] et anti-VIH [9]. Ils se sont avérés de bons antagonistes de récepteurs des peptides natriurétiques [10]. Nous donnons ci-dessous quelques une de leurs propriétés biologiques.

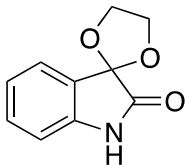
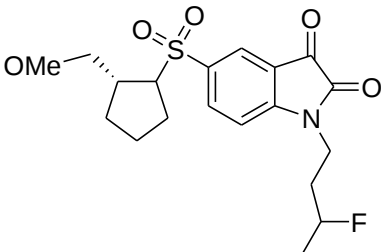
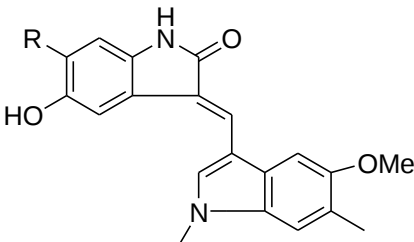
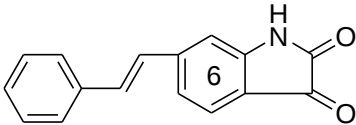
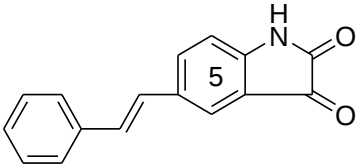
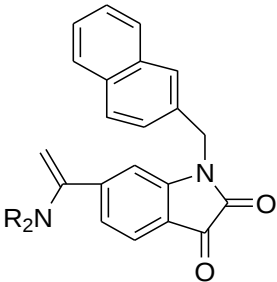
Structure	Activité biologique
	Sedative–hypnotique [11]
	caspase inhibitory activity [12]
	Antioxydants [13]
 	Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) Thérapie des désordres neurologiques [14]
	Inhibiteurs de la protéase 3C, Utilisé pour la lutte contre le SARS (Syndrome respiratoire aigu sévère) une forme potentiellement mortelle de la pneumonie atypique [15]

Tableau 1

I. SYNTHÈSE DE L'ISATINE ET SES DERIVES

I. 1. Méthode de Sandmeyer

Dans la littérature beaucoup de méthodes ont permis la synthèse de l'isatine ; celle développée par Sandmeyer est la plus ancienne et la plus fréquemment utilisée

[16-17]. Elle consiste en la condensation de l'aniline avec le trichloroéthandiol et le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence du sulfate de sodium aqueux. L'isonitroacétanilide formé est traité avec l'acide sulfurique concentré, pour donner l'isatine correspondante (*Schéma 1*).

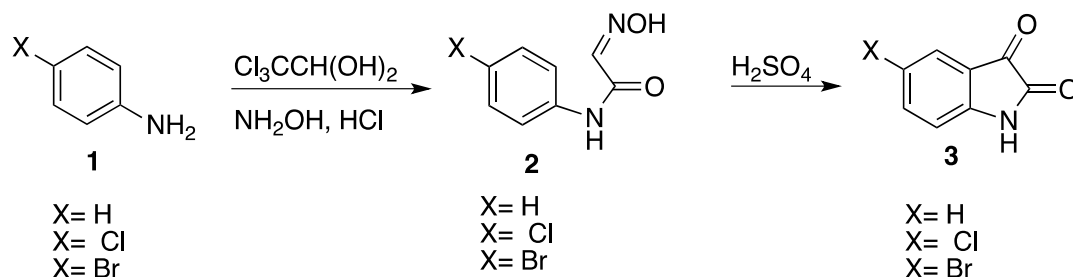


Schéma 1

De même Loloiu et coll [18], ont fait réagir quelques amines hétérocycliques telle que la 2-aminophénoxathine **4**. Ils ont ainsi isolé l'isatine correspondante **5** (*Schéma 2*).

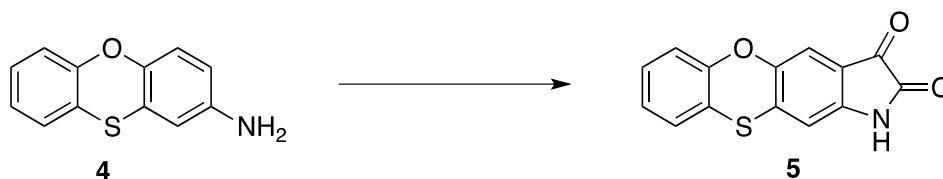


Schéma 2

I. 2. Utilisation des nitroacétanilides

Kearny et coll [19], ont obtenu le nitroacétanilide **9** à partir du 1-arylamino-1-méthylsulfanylo-2-nitroéthène **8**, qui par hydrolyse alcaline, est aisément cyclisé en isatin-3-oxime **12**. Ce dernier traité par l'acide sulfurique concentré ou l'acide trifluorométhane sulfurique, à température ambiante, conduit à l'isatine correspondante (*Schéma 3*).

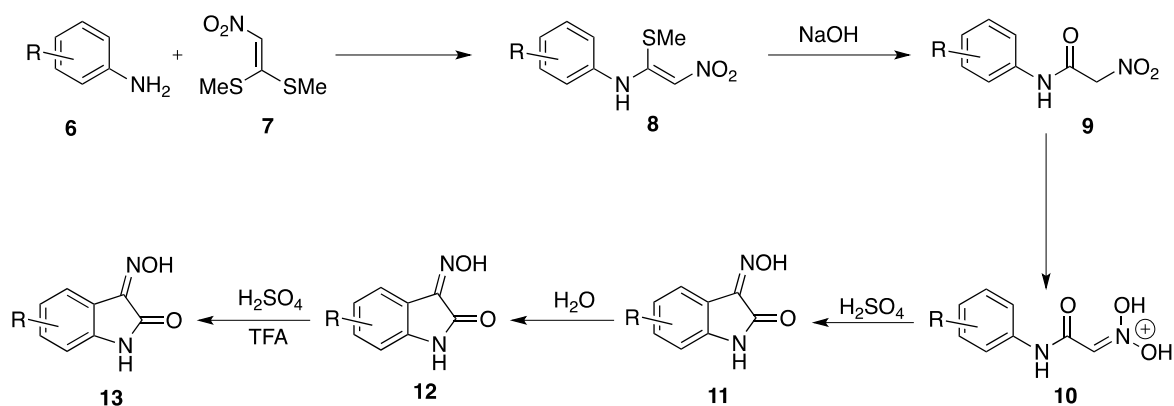


Schéma 3

La méthode de Stolle [20], consiste en l'action des anilines avec le chlorure d'oxalyle pour former un intermédiaire chloro-oxalylanilide qui se cyclise, en présence d'un acide de Lewis, pour donner l'isatine correspondante. Kapadia et coll [21], ont observé que la condensation de la 5-benzyl-2,3-diméthoxyaniline **14** avec le chlorure d'oxalyle, conduit à la melosatine **15** (Schéma 4).

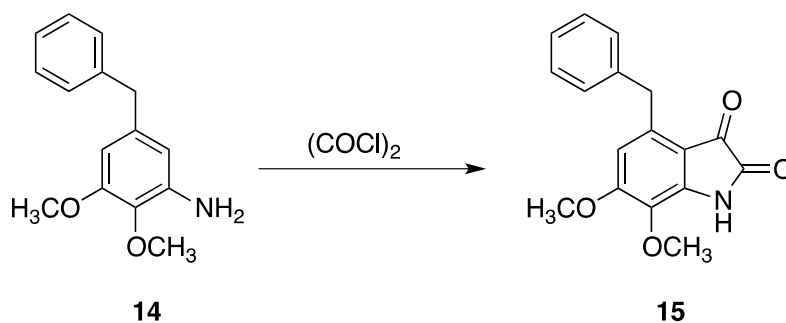


Schéma 4

I. 3. Méthode de Martinet

Le procédé de Martinet [22], met en jeu l'action d'une amine aromatique **1a** sur l'ester d'oxomalonate **16** ou son hydrate en milieu acide permettant d'obtenir l'acide 3-(3-hydroxy-2-oxindole) carboxylique **17**, qui après décarboxylation, conduit à l'isatine **3a** (Schéma 5).

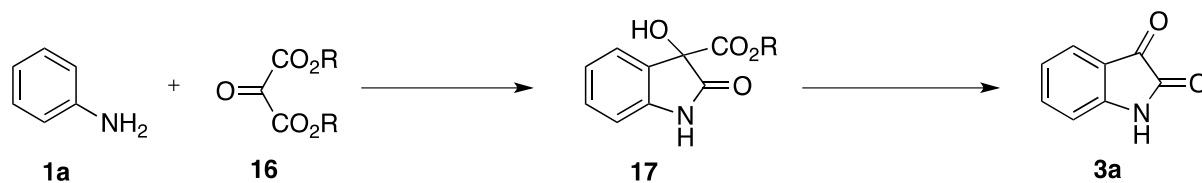


Schéma 5

Les mêmes auteurs ont réalisé avec succès la synthèse de la 5,6-diméthoxyisatine **18** en partant du 4-aminovératrole **19** (Schéma 6).



Schéma 6

I. 4. Méthode de Gassman

Gassman et coll [23,24], ont développé un procédé général pour la synthèse de l'isatine. Celui-ci consiste en la formation de l'intermédiaire 3-méthylsulfanyl-2-

oxindole **20**. L'halogénéation suivi de l'oxydation de ce dernier, donne les isatines substituées correspondantes avec un rendement de 40 à 81% (*Schéma 7*).

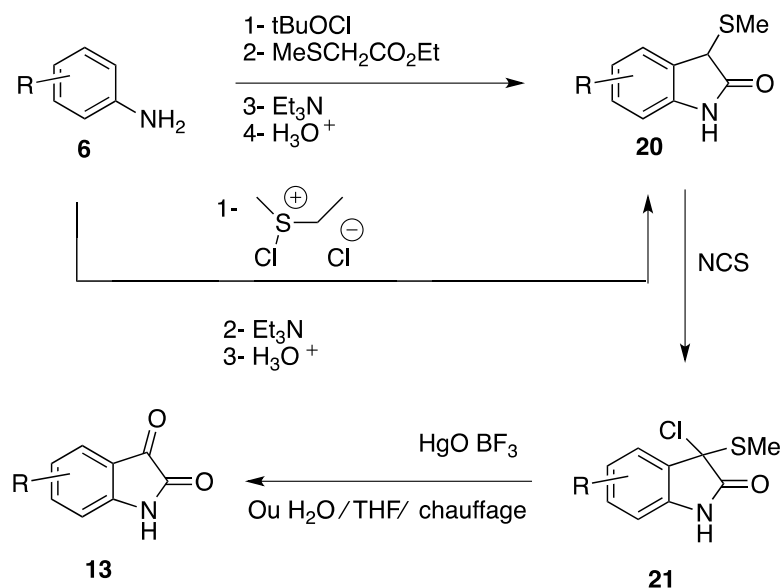


Schéma 7

I. 5. Métallation des dérivés de l'aniline

Une méthode plus récente pour la synthèse de l'isatine est basée sur l'ortho-métallation orientée de la N-pivaloyl et N-(tertiobutoxycarbonyl)-aniline **22**. Les dianions correspondants sont traités avec l'oxalate du diéthyle. Les isatines **24** sont obtenues après déprotection et cyclisation de l'intermédiaire α -cétoester **23**, avec un rendement de 79 à 89%.

Cette méthode a l'avantage d'être régiosélective pour la synthèse des isatines 4-substituées à partir des anilines méta substituées [25], (*Schéma 8*).

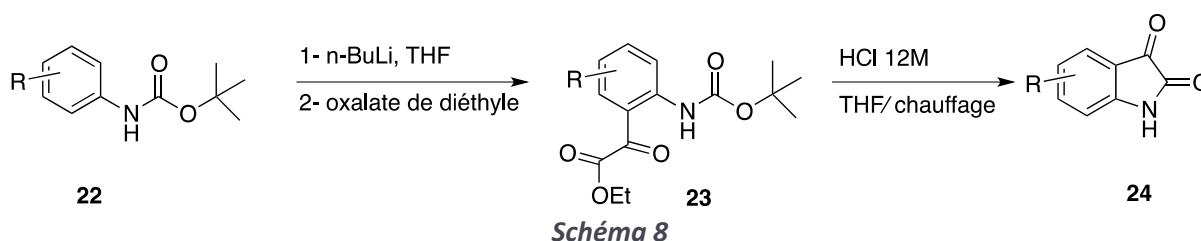
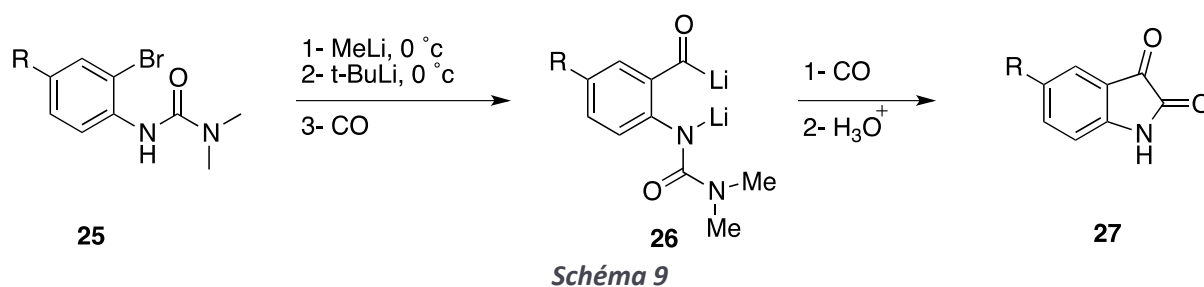


Schéma 8

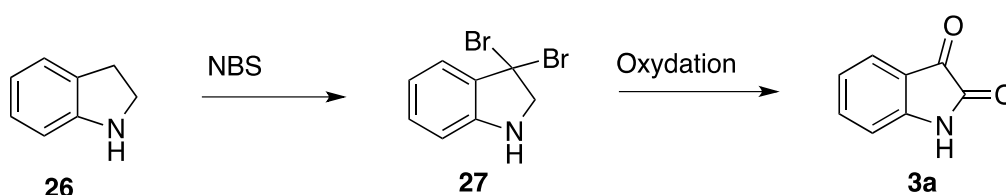
Récemment, Smith et coll [26], ont décrit une méthode pour la synthèse d'isatines par lithiation de la N-(2-bromoaryl)-N,N-diméthylurée **25** avec le méthyllithium et le tertio- butyllithium sous atmosphère d'azote dans le THF anhydre à 0 °C. Elle donne des dérivés de l'arylurée **26** qui réagissent avec l'oxyde de carbone à 0 °C pour conduire aux isatines **27** avec de bons rendements (*Schéma 9*).



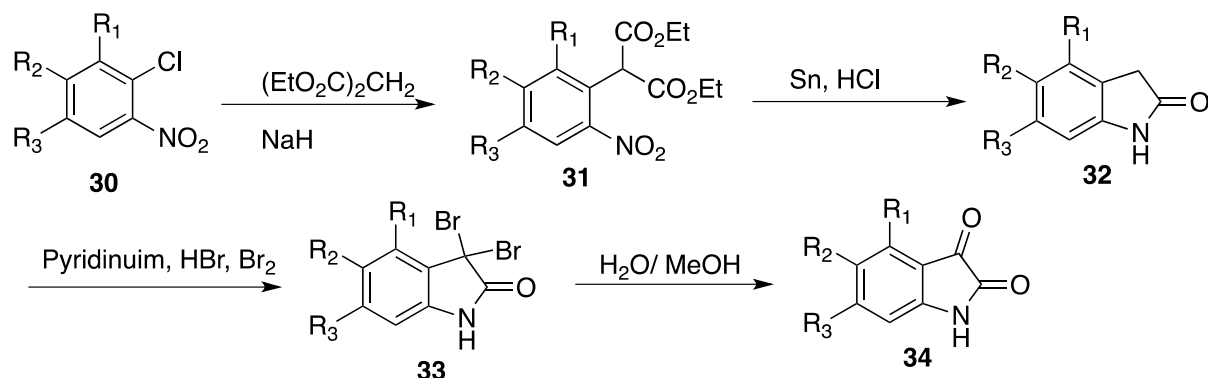
I. 6. Autres méthodes

Les méthodes précédemment décrites sont les plus générales pour la synthèse d'isatines. Cependant d'autres méthodes ont été employées, mais elles sont moins générales et quelques-unes ont pour rôle principal la synthèse d'isatines désirées avec un faible rendement.

C'est ainsi que, Parrick et coll [27], ont développé une méthode synthétique d'isatine à partir de l'indole **28**. La bromation de ce dernier, suivi de l'oxydation donne le 3,3-dibromo-oxindole **29** qui s'oxydent en isatines désirées (*Schéma 10*).



Dans une méthode similaire, les 2-oxindoles 4 et 6-disubstitués **32**, obtenus à partir d'o-nitroarylmalonates **31**, ont été convertis en 3,3-dibromo-oxindoles **33** par action du pyridinium hydrobromide perbromide. Ces intermédiaires ont été hydrolysés en isatines **34** correspondantes [28], (*Schéma 11*).



Il est à noter que Meth-Cohn et coll [29], ont observé, que le traitement du produit obtenu par dimérisation des réactifs de Vilsmeier, préparés à partir de N-méthylformamides **35**

dans l'oxychlorure de phosphore (POCl_3), en présence d'une amine tertiaire donne, après hydrolyse, les isatines **39** avec des rendements de 11 à 79%. Les meilleurs rendements ont été observés quand le brome a été utilisé comme espèce électrophile (*Schéma 12*).

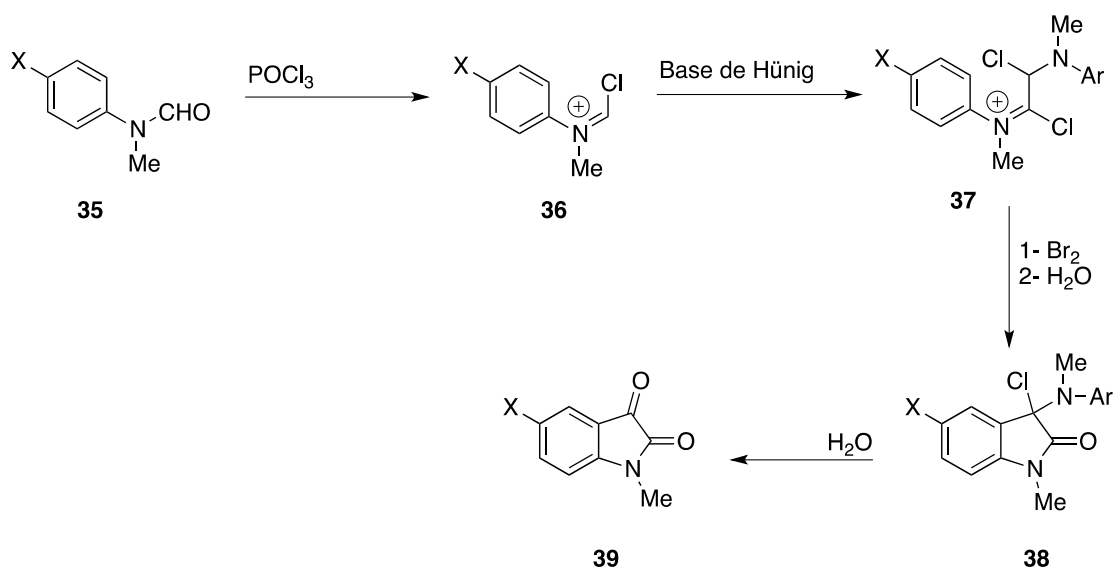


Schéma 12

Yamamoto et coll [30], ont pour leur part, proposé une synthèse de l'isatine, basée sur l'utilisation du palladium comme catalyseur de double carbonylation de l'ortho-haloacétanilides **40** en présence de la diéthylamine pour obtenir l'amide de l'acide glyoxylique **41** correspondant. L'hydrolyse de ce dernier, conduit à l'isatine **3a** correspondante (*Schéma 13*).

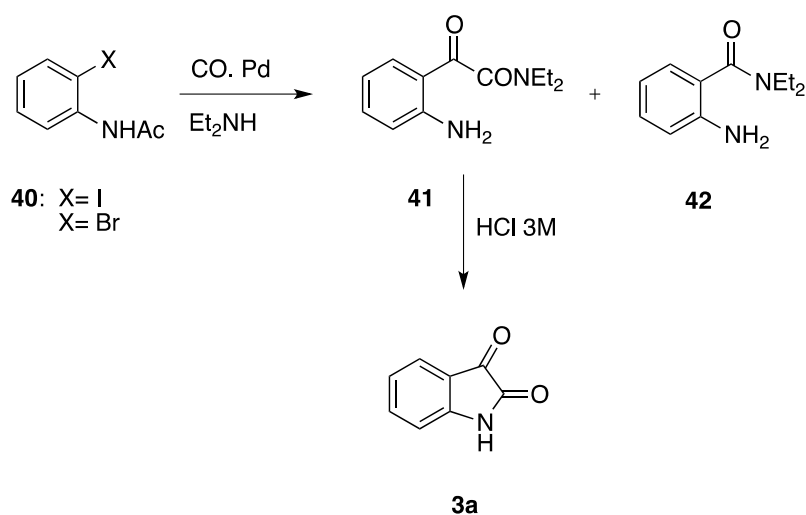


Schéma 13

Bergman [31], a pu préparer la 1-(diméthylamino)isatine **46**, à partir de cyclohexanone **43** en trois étapes; la dernière impliquant une oxydation par le dichlorodicyanoquinone de l'intermédiaire **45** (*Schéma 14*).

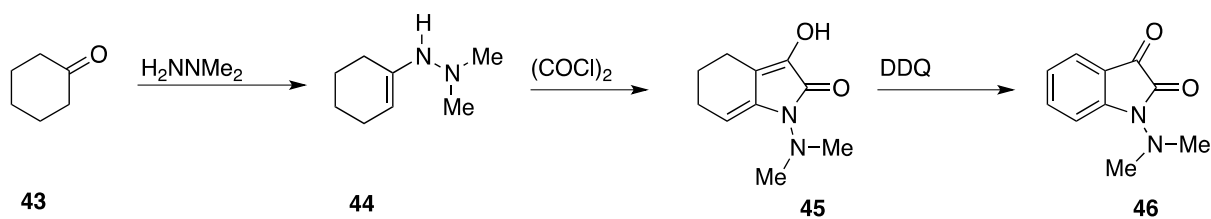


Schéma 14

II. LA RÉACTIVITÉ DE L'ISATINE

Chimiquement, l'isatine est très réactive, grâce notamment à trois sites : le noyau aromatique, l'atome d'azote et les deux groupements carbonyles. Ainsi, elle a été employée pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques, tels que les dérivés indoliques et les quinolines, et en tant que matière première pour la synthèse de certains médicaments.

II.1. Alkylation et arylation

Plusieurs méthodes de N-alkylation d'isatines ont été décrites dans la littérature. Ces dérivés sont généralement synthétisés par réaction du sel de sodium de l'isatine avec les halogénures d'alkyle ou les sulfates d'alkyles [32,33]. Ces sels sont préparés par réaction de l'isatine avec l'hydruure de sodium dans le toluène ou le DMF à reflux [34]. Plus récemment l'utilisation de CaH_2 dans le DMF a été utilisée pour la synthèse des mono et des bis-N- alkylisatines [35]. Ces derniers composés ont été préparés également en utilisant les dihalogénoalcanes et l'hydruure de sodium dans le dioxane. Certaines de ces méthodologies d'alkylation ont été évaluées pour le greffage de l'isatine sur un résidu glucosidique lié avec la position N-1 [36].

D'autre part, le composé de O-alkylation en position 2 a été obtenu, avec le produit N- alkylé, par utilisation du γ -butyrolactone comme agent d'alkylation avec le sel de sodium de l'isatine [37]. Ainsi, le O-méthylisatine est décrit comme étant le produit de la réaction de l'iodure de méthyle avec le sel d'argent de l'isatine, qui peut être préparé en présence de l'acétate d'argent [38].

Notons que les N-arylisatines peuvent être obtenus par réaction de l'isatine avec le $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ et Cu^0 dans une atmosphère inerte ou par action des bromures d'aryle en présence de l'oxyde de cuivre [39].

II. 2. Réactivité du noyau aromatique

Bien que, la plupart des isatines à noyau aromatique substitués sont obtenues à partir des anilines substituées, elles peuvent être préparées par substitution électrophile aromatique.

Ainsi, la nitration de l'isatine s'effectue dans un mélange sulfonitrique à température contrôlée, aboutit à la 5-nitroisatine. Cependant la bromation en présence des alcools, en milieu acide, donne le 5,7-dibromo-3,3-dialkyloxoxindole. La monobromation en position 5 peut être réalisée par l'utilisation du N-bromosuccinimide en milieu acide [40].

Le 4,6-dibromoisatine (intermédiaire de synthèse de la Convolutamydine A), a été préparée par bromation de la 5-aminoisatine dans l'éthanol [41].

III. Applications de l'isatine en synthèse organique

Plusieurs méthodologies ont été décrites dans la littérature pour la conversion de l'isatine en d'autres systèmes hétérocycliques. Cette chimie a été adoptée dans les stratégies suivantes :

- Réaction d'oxydation.
- Addition nucléophile en C-3, qui peut être suivie d'une cyclisation.
- Réduction partielle ou totale de l'hétérocycle pour obtenir l'indole et ses dérivés.
- Addition nucléophile en C-2 conduisant à l'ouverture du noyau hétérocyclique.

III.1. Oxydation

En présence de l'eau oxygénée, ou l'anhydride chromique, l'isatine **3a** s'oxyde en anhydride isatoïque **47**. Ce dernier par condensation avec la proline dans un solvant polaire aprotique à haute température ou en présence d'un catalyseur enzymatique (la catalase), conduit aux pyrrolo[1,4]benzodiazépines **48** (anti-tumoraux) [42], (Schéma 15).

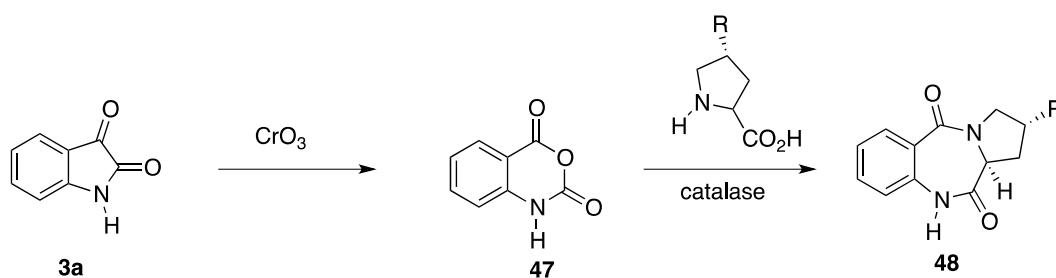


Schéma 15

L'utilisation de l'acide métachloroperbenzoïque comme oxydant, permet de conduire à la 1,4-benzoxazine-2,3(4H)-dione **49**, précurseur de la blepharin **50** (glycoside obtenu de *Blepharis edulis* Paris) [43], (Schéma 16).

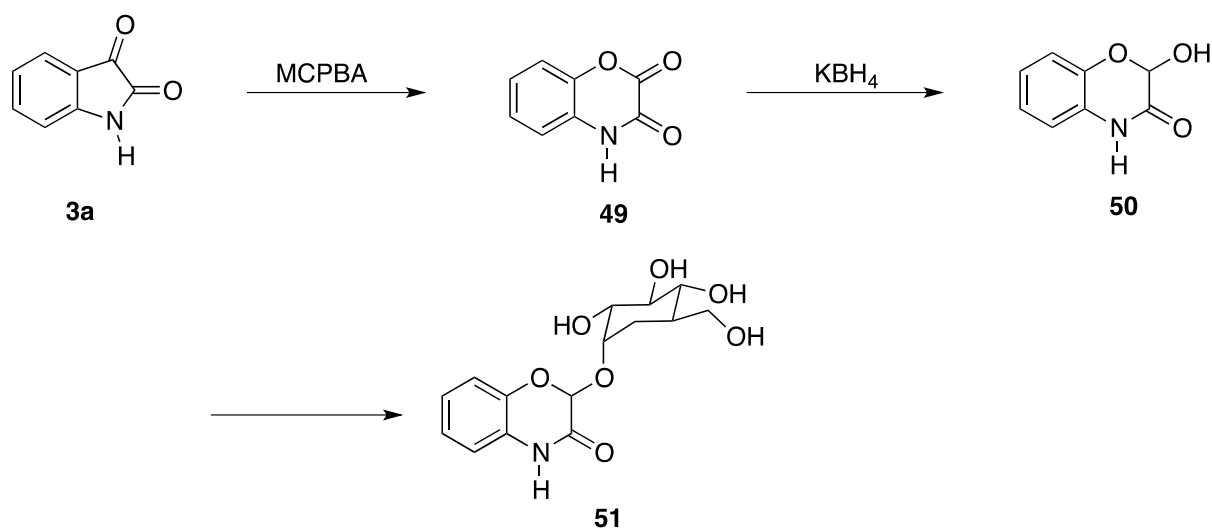


Schéma 16

III. 2. Attaque nucléophile en C-2 et C-3

L'isatine peut subir une attaque nucléophile en position C-2 et C-3. La chimiosélectivité de ces réactions dépend de la nature du nucléophile utilisée, de celle des groupements liés à l'atome d'azote, ainsi que de la polarité du solvant et de la température.

III. 3. Dérivés d'amines

III. 3. 1. Ammoniac et hydroxylamine

L'action de l'ammoniac sur l'isatine conduit à un mélange de produits. Parmi eux l'acide isamique et l'isamide. Ces derniers sont formés par addition/condensation de deux équivalents de l'isatine avec un équivalent de l'ammoniac ; l'intermédiaire **53** ainsi formé, subit une lactonisation suivie par une attaque nucléophile intramoléculaire. L'action d'une deuxième molécule d'ammoniac conduit à l'amide correspondant **54** [44], (Schéma 17).

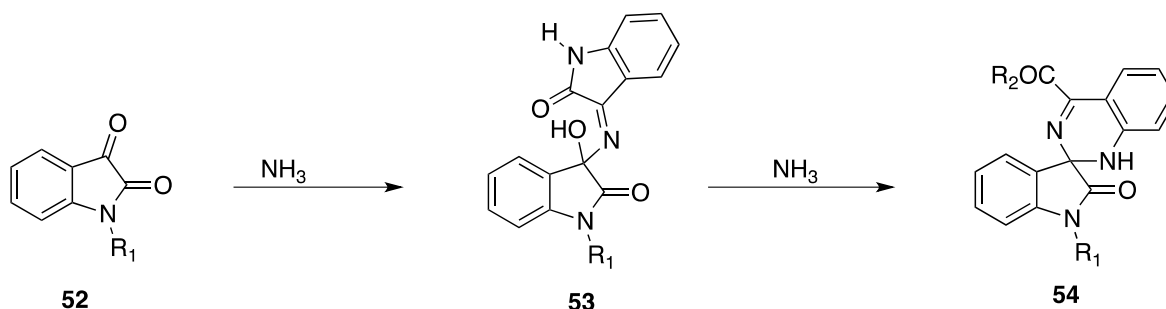
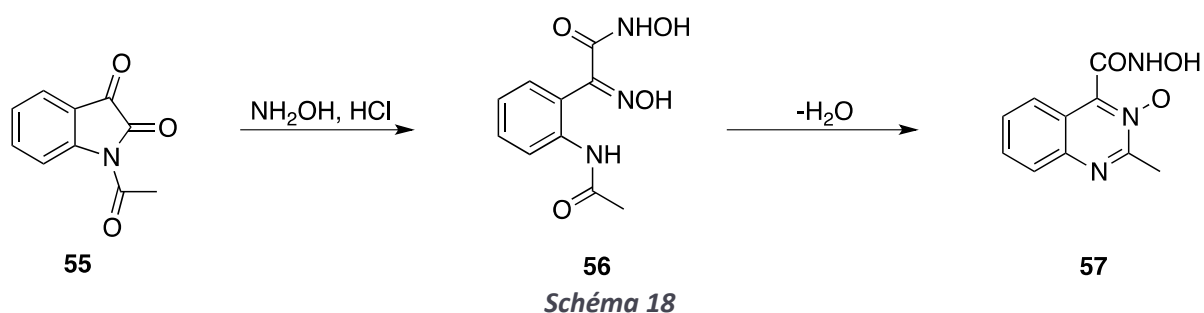


Schéma 17

La condensation de l'isatine et des 1-alkylisatines avec l'hydroxylamine ou de l'O- méthylhydroxylamine, en milieu aqueux conduit aux 3-oximes correspondants. Par

contre l'action de l'hydroxylamine sur le 1-acétylisatine **55**, conduit au quinazolin-3-oxyde **57**, résultant de l'oxydation de l'acide hydroxamique **56** [45], (Schéma 18).



III. 3. 2. Alkyl amines :

La condensation de l'isatine ou de la 1-alkylisatine avec des alkylamines primaires conduit aux isatin-3-imines correspondantes. Si la réaction est effectuée avec des alkylamines secondaires la réaction conduit à un composé résultant de deux attaques nucléophiles avec l'amine sur le carbone en position 3 de l'isatine. D'autre part, la réaction de l'isatine **3a** avec le N,N-diméthyléthylènediamine dans l'eau, conduit au spiro-diazolaneoxindole **59**. Cependant lorsque la réaction est effectuée dans le toluène avec distillation azéotropique, il a été possible d'isoler le composé **58** résultant de l'addition de l'azométhine ylde sur l'isatine [46], (Schéma 19).

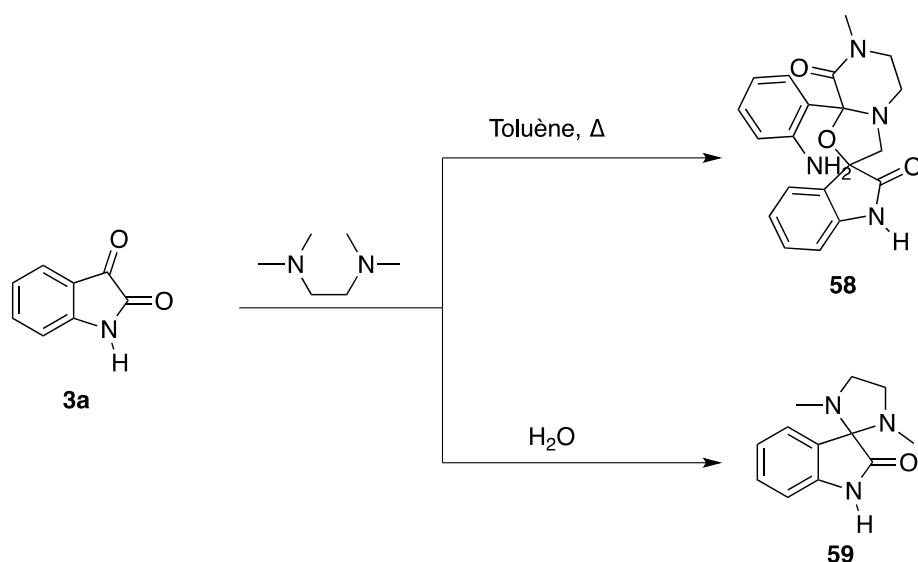


Schéma 19

III. 3. 3. Aniline et amines hétérocycliques :

La condensation de l'isatine avec les o-phénylènediamines **60**, conduit aux indophénazines **64**, isatin-3-imines **63** et/ou spirobenzimidazoles **62**. Les proportions de

ces composés dépendent essentiellement de la polarité des solvants. Ainsi, l'indophenazines sont obtenues avec des rendements de l'ordre de 89% en utilisant l'acide acétique comme solvant. L'isatin-3-imines **63** sont obtenues avec des rendements de l'ordre de 90%, en utilisant le THF ou le benzène et de 50% avec le méthanol. L'utilisation d'un solvant polaire aprotique tel que le N,N-diméthylacétamide à haute température, conduit au spirobenzimidazole avec un bon rendement [47] (Schéma 20).

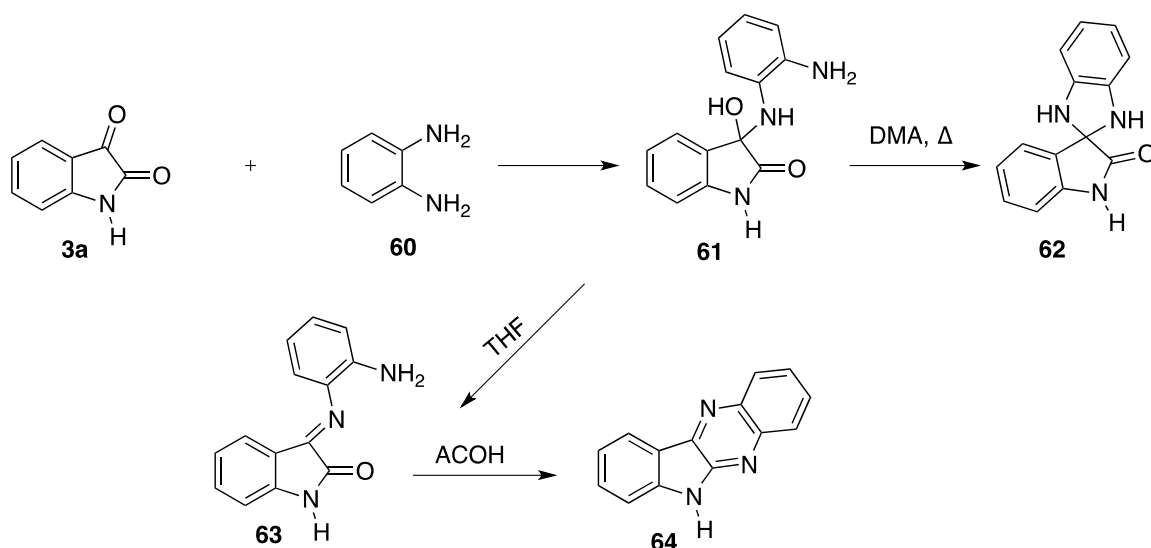


Schéma 20

III. 4. Réactifs nucléophiles carbonés :

La condensation de Knoevenagel, de l'isatine avec le cyanoacétate d'éthyle, conduit à un mélange d'isomères E et Z de 3-[cyano(éthoxycarbonyl)méthylène]-2-oxindoles. Des études approfondies de RMN et de la chimie quantique ont montré également que l'isomère E existe en équilibre entre deux conformères ; le trans-s-cis **68** et le trans-s-trans **67** [48], (Schéma 21).

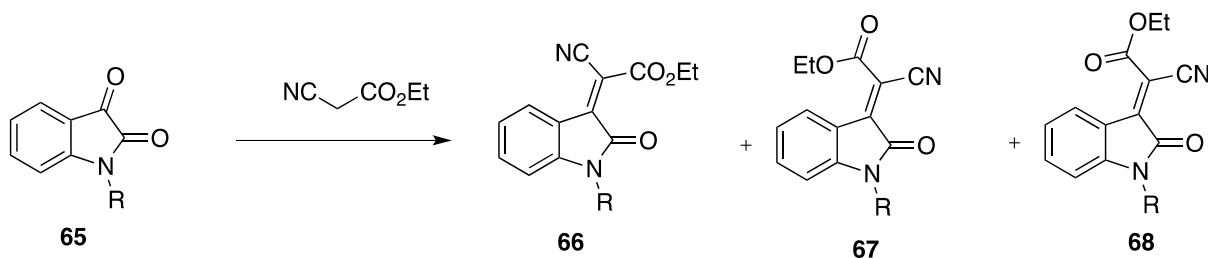


Schéma 21

Les isatinates obtenus par hydrolyse basique de l'isatine, sont des précurseurs de synthèse de l'acide quinoline-4-carboxylique. Ces composés sont préparés en faisant appel à la réaction de Pfitzinger à partir de l'isatine et d'une cétone énolisable en milieu alcalin

(8 mol.L⁻¹ KOH). Dans cette réaction, l'isatine se condense avec les composés cétoniques et se cyclisent en quinolines [49].

Notons qu'une autre méthode a été décrite pour la synthèse des quinolines, utilisant des conditions acides. Ainsi, Lackey et coll [50]. ont appliqué cette méthodologie pour la synthèse du camptothecin (inhibiteur de topoisomerase I) **71** (Schéma 22).

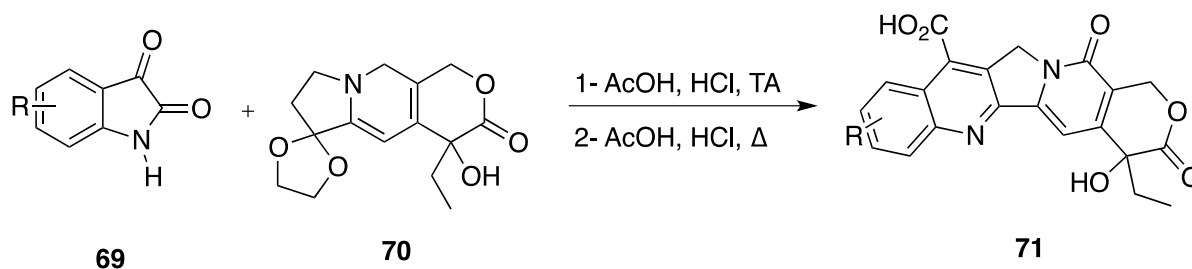


Schéma 22

III. 5. Réactifs nucléophiles halogénés

La réaction de l'isatine **3a** avec le pentachlorure de phosphore dans le benzène à température ambiante, conduit au 3,3-dichlorooxindole **72**. Cet intermédiaire a été utilisé dans la synthèse des oxindoles substitués en position 3 en mettant en jeu des agents nucléophiles tels que KSCN, les amines et les thiols. Cependant lorsque la réaction est effectuée, au reflux de benzène, les auteurs ont isolé la 2-chloro-3H-indol-3-one **73** [51] (Schéma 23).

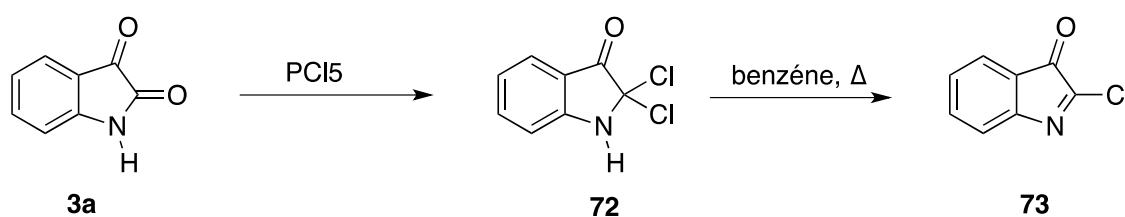


Schéma 23

IV. Réduction de l'indole

La réduction de l'isatine est effectuée avec les hydrides métalliques dans un solvant polaire aprotique tel que le THF, dans une atmosphère inerte pour conduire aux indoles.

Ainsi, Mencagli et coll [52]. ont réalisé la réaction d'alkylation chimiosélective de l'isatine en position N-1 ou C-3, suivie d'une réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, conduisant aux 1- ou 3-alkylindoles **74** et **75** (Schéma 24).

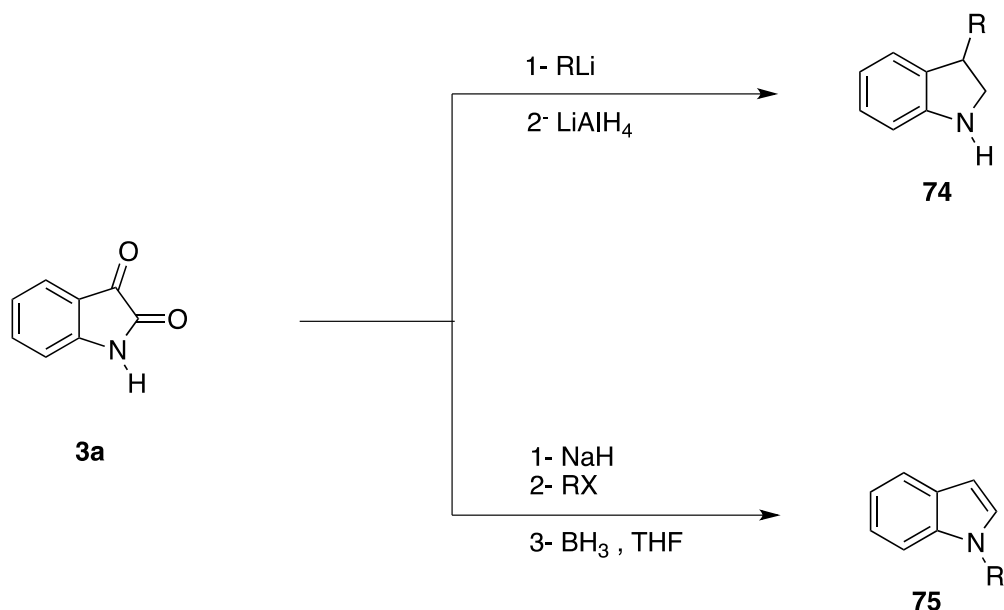


Schéma 24

La synthèse du Pemedolac **78** (analgésique) et celle des alcaloïdes hobartine et aristotoline, ont été initiées par une alkylation de C-3 de l'isatine pour obtenir les dioxindoles **76** correspondants, qui sont réduits en présence de l'hydruure de lithium et d'aluminium [53] (Schéma25)

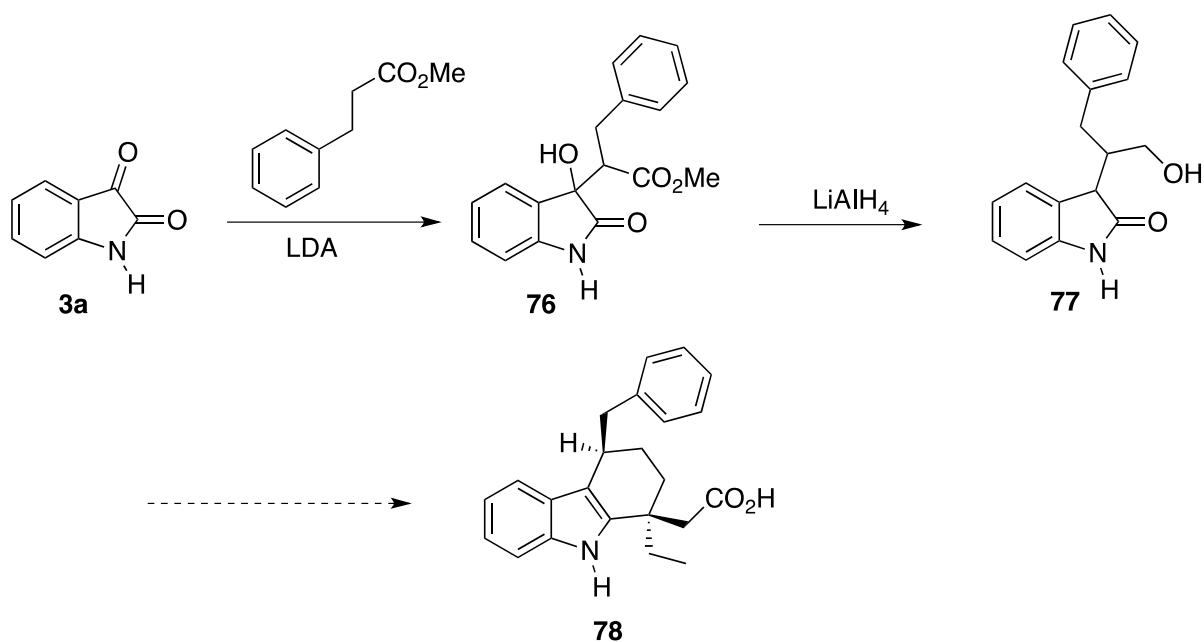


Schéma 25

D'autre part Dzyubenco et coll [54]. ont étudié la réaction de l'isatine-3-oxime **79** par le zinc en milieu acide. Ils ont obtenu les acétamido-oxindoles **80**, qui après action de pentasulfure de phosphore, conduisent aux indolothiazoles **81** avec de bons rendement (Schéma 26).

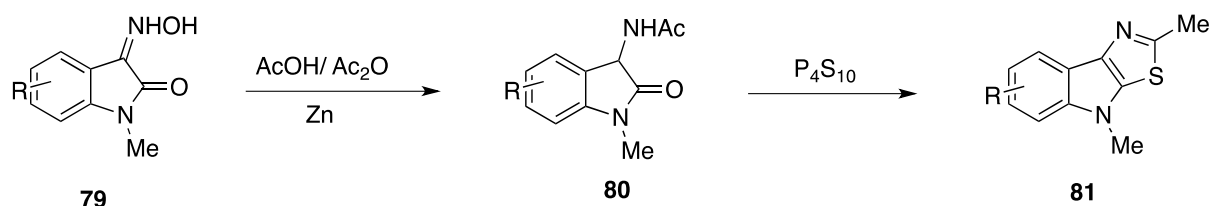


Schéma 26

Les oxindoles sont préparés par réduction de dioxindole ou de l'isatine, cette réaction peut s'effectuer en utilisant l'hydrogène sulfuré dans la pyridine ou par l'utilisation des conditions de Wolf-Kishner en présence de l'éthanol ou de l'i-propanol [55].

Cependant la condensation de l'isatine 3a avec l'oxindole **82** en milieu acide permet d'isoler l'isoindigo **83**. La réduction diastéroselective de ce dernier en présence de Zn/HCl, suivie d'un réarrangement acido-catalysé, conduit au diazacrisénodione **85** [56] (Schéma 27).

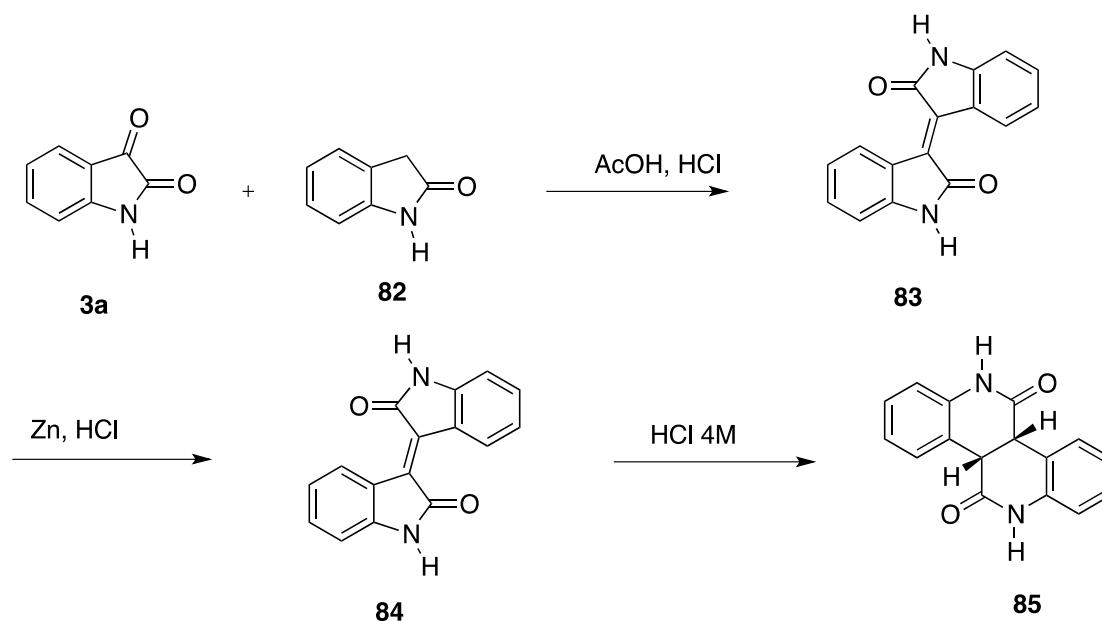


Schéma 27

V. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES ISATINES

Les dérivés de l'isatine constituent une classe de composés hétérocycliques présentant diverses applications dans divers domaines. Ils ont été étudiés de manière intensive pour la synthèse de composés biologiquement actifs allant d'herbicides et de fongicides à des médicaments utilisables en thérapeutique. Ces études ont conduit à la découverte d'une grande variété de composés qui sont d'un grand intérêt du point de vue antimicrobien, antifongique,

antiviral, anti-inflammatoire et des effets anti-tumoraux...

V.1. Activité anticancéreuse

K. Han et al [57], en 2014 ont préparé la 5-bromoisatine en deux étapes avec un rendement entre 55 et 80% en suivant les procédures de la littérature. Par des réactions de couplages de Heck assistées par micro-onde ils ont converti la 5-bromoisatine en 5-trans-(2-methoxy-carbonylethenyl) isatin avec un rendement de 70% (Schéma 28).

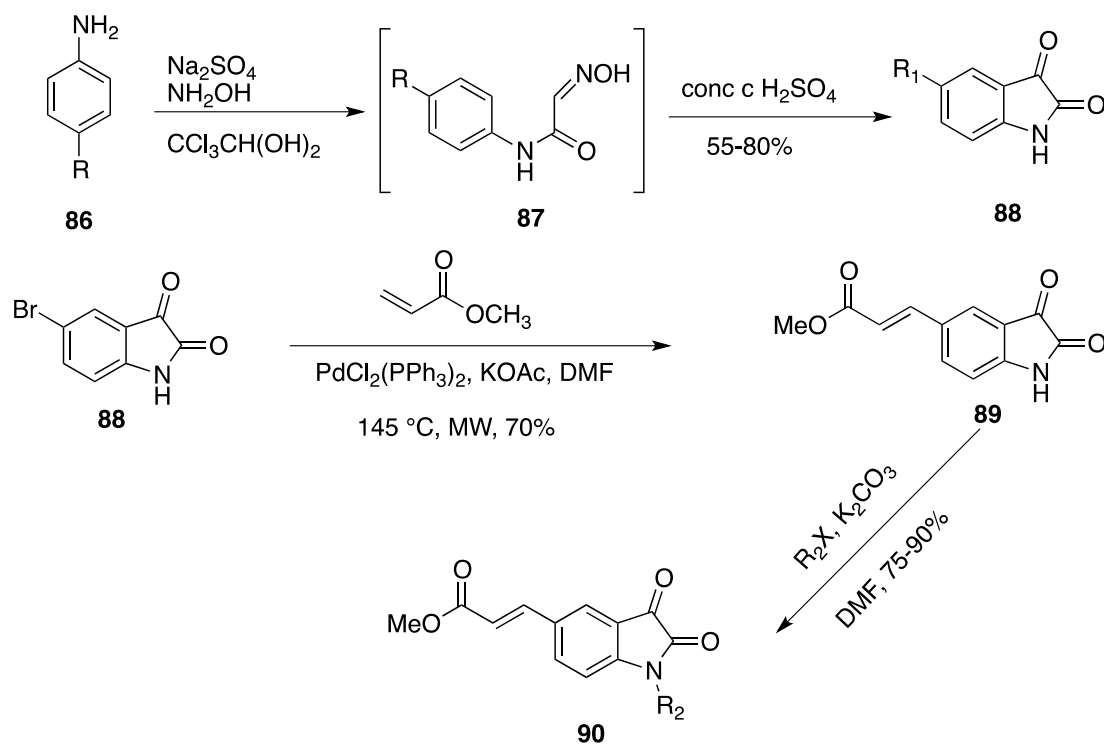


Schéma 28

Les activités antitumorales in vitro des isatines **89** 5-substitué contre trois cellules tumorales humaines, K562, HepG2 et HT-29 ont été évaluées par le test MTT qui révèle un résultat positif pour **89** et **90** (Schéma 29 et Schéma 30).

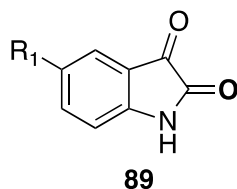


Schéma 29

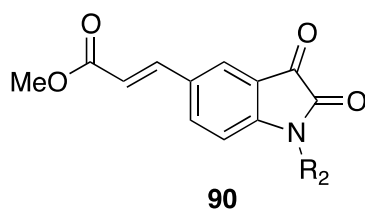
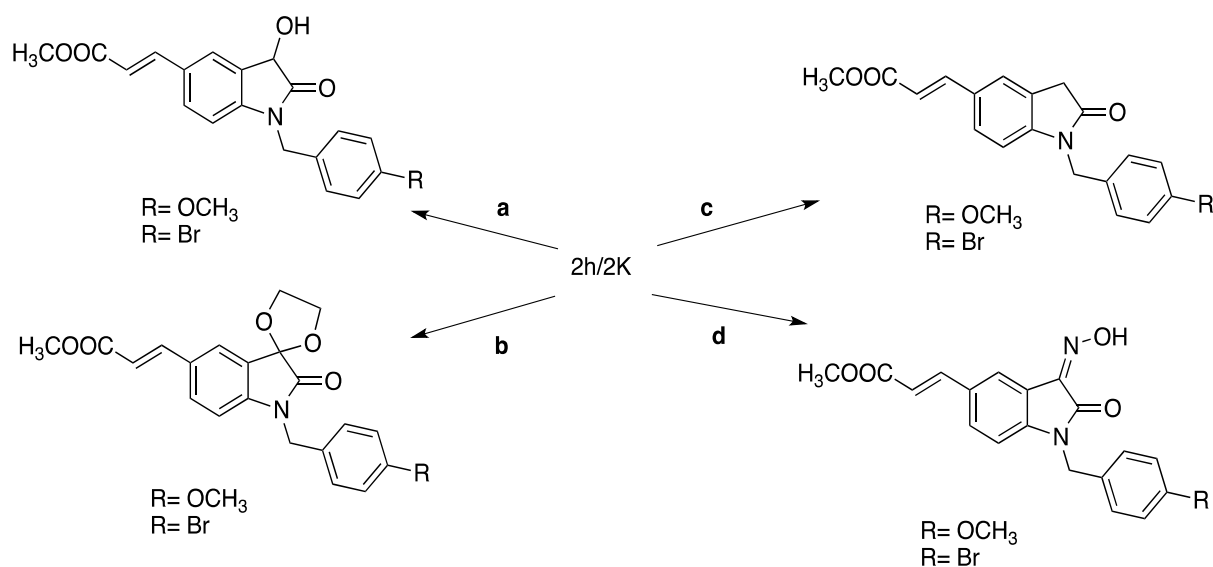


Schéma 30

En outre la dérivatisation a conduit à la synthèse des composés **90** avec un excellent rendement par N-alkylation avec des halogénures d'alkyle en présence de K_2CO_3 . Sur la base de l'identification de plusieurs motifs de structure majeurs principale potentiellement améliorer l'activité anti-tumorale de l'isatine, comme illustré sur le schéma 31, l'étude a été commencée avec le motif de substitution de la partie phényle qui a été suivie par une N-dérivatisation et C-3 variation [57].



En 2015 El-Faham et al [58], ont synthétisé une série des produits en condensant les dérivés de l'isatine avec le 2-propylpentane hydrazide en présence de deux à trois gouttes d'acide acétique glacial et d'éthanol comme solvant.

La cyto-toxicité et l'évaluation de l'activité anti-cancéreuse in vitro des composés préparés ont été évaluées contre deux lignées de cellules tumorales humaines différentes comprenant le foie humain (HepG2) et la leucémie (Jurkat), ainsi que dans des lignées cellulaires normales humaines.

Les composés **e**, **f**, **a**, **c** et **e** révèlent des activités anticancéreuses prometteuses dans des lignées de cellules tumorales humaines testées. Parmi les composés testés, le composé **a** a

montré des molécules de spécificité contre des cellules de leucémie (Jurkat), mais ce composé était inactif pour le cancer du foie et des lignées cellulaires normales (Schéma 32).

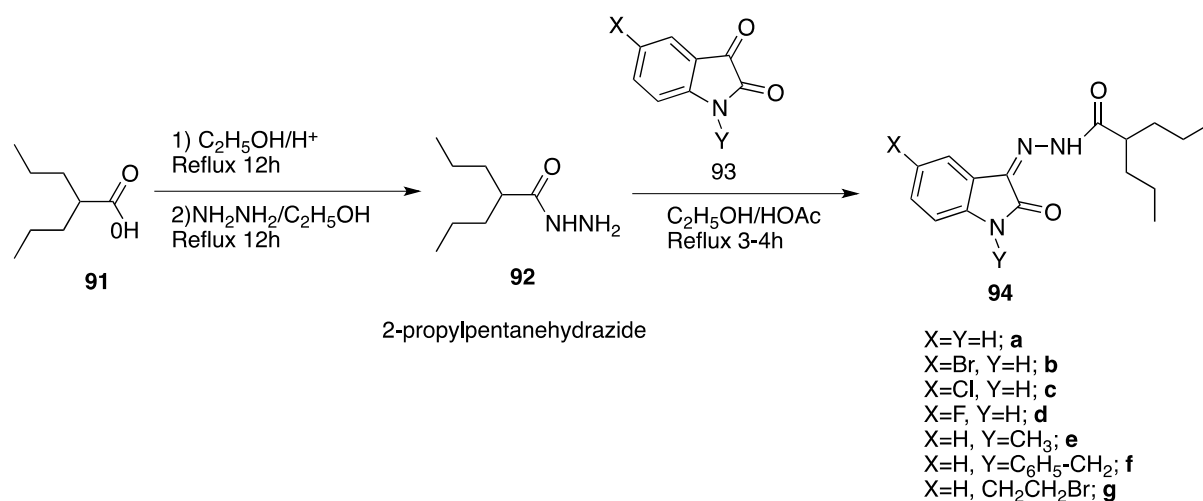


Schéma 32

En 2015 [59], en utilisant une approche d'hybridation moléculaire, une nouvelle série d'hybrides isatine-quinazoline a été conçue et synthétisée par deux voies synthétiques différentes. Les composés ciblent **98** ont été préparés par réaction de quinazoline hydrazines avec des indoline-2,3-dione.

L'activité anticancéreuse in vitro des hybrides nouvellement synthétisés a été évaluée contre les lignées cellulaires de cancer de sein et colon.

Un effet distinctif sélectif inhibiteur de croissance a été observé vers la lignée cellulaire de cancer de sein (Schéma 33).

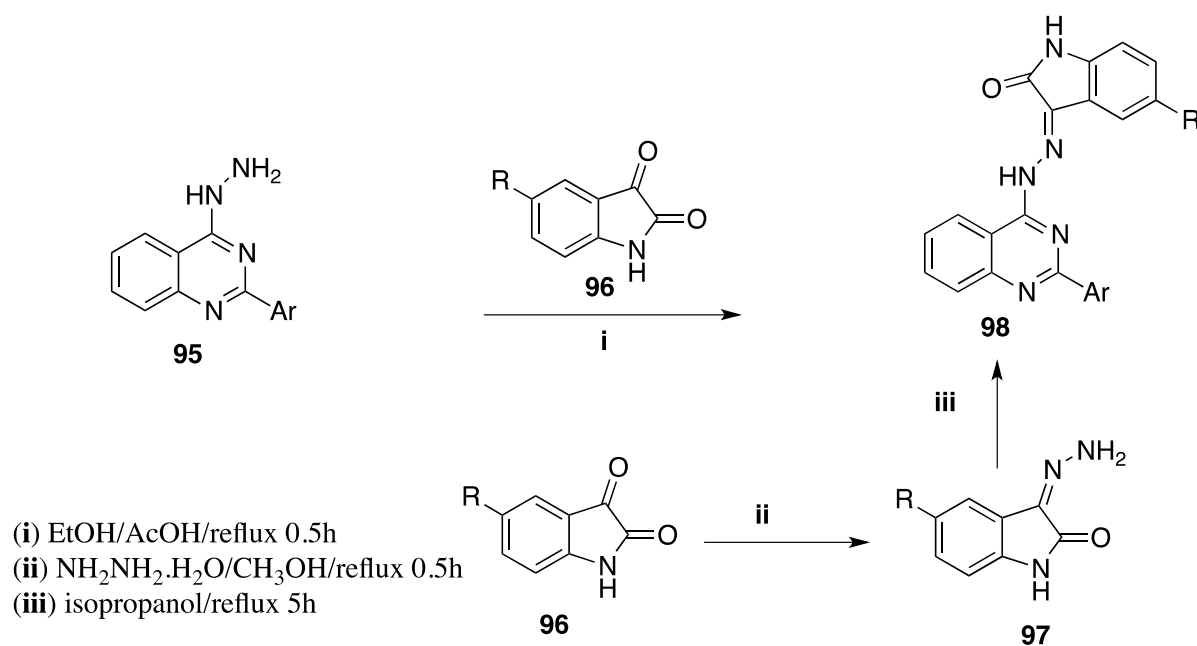


Schéma 33

En s'inspirant des produits dispiro [1H-indene-2,3'-pyrrolidine-2,3''-[3H] indole]-1,2''(1''H)-dione, Girgis et ses collaborateurs ont effectué des tests in vitro, sur plusieurs cancers humains, qui ont révélé une activité anticancéreuse contre la leucémie, le mélanome et les cancers du poumon, du colon, du cerveau, des ovaires, du sein, de la prostate et du rein [60] (Schéma 34).

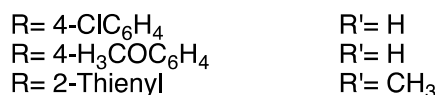
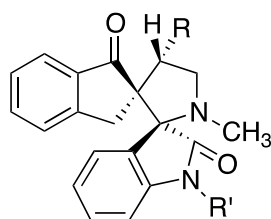


Schéma 34

En outre, le Spiro-oxindole a présenté un excellent effet sélectif d'inhibition de la croissance cellulaire des cellules cancéreuses de la prostate avec une toxicité minime pour les cellules normales [61], (Schéma 35)

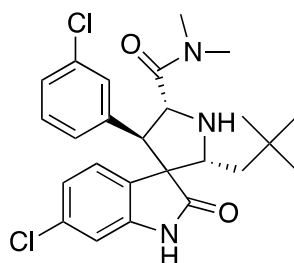


Schéma 35

V.2. Activités anti-VIH

Comme il a été montré par Teitz et coll [62], la N-méthylisatin-β-4',4'-diéthylthiosemicarbazone et la N-allyl-β-4',4'-diallylsemicarbazone ont présenté l'inhibition du VIH, par leur action sur la transcriptase des protéines virales (Schéma 36).

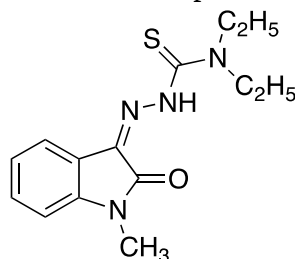


Schéma 36

Webber et coll [63], ont décrit la synthèse et étudié l'évaluation biologique des inhibiteurs non-peptidiques sur la Rhinovirus humaine (HRV) 3C protéase (3CP).

Trois composés ($R=CONH_2$, $R_1 = CH_2$, $CH_2=CHC_6H_5$ et $CH_2(p-CH_3-C_6H_4)$) ont été montrés pour avoir une excellente sélectivité pour le HRV-14 3CP, comparés à d'autres enzymes protéolytiques, y compris la chymotrypsine et la cathepsine B.

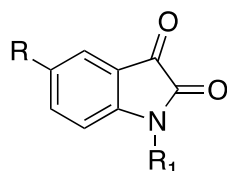


Schéma 37

$R = H, Cl, I, NO_2, COOH, COCH_3, CN, CONH_2,$
 $CONHCH_3, CON(CH_3)_2, CSNH_2COCH_3, OSCH_3;$
 $R_1 = CH_3, CH_2-CH=CHC_6H_5, CH(CH_2)_3, C_6H_5,$
 $CH_2C_6H_5, CH_2-\beta\text{-naphthyl}, CH_2(4-CH_3-C_6H_4).$

Ces indoles et leurs sels sont utiles comme inhibiteur de la VIH transcriptase inverse, et pour le traitement et la prévention du VIH.

V.3. Activité antibactérienne

Kupinič et coll [64], ont synthétisé une série de bases de la N-Mannich isatine et évalué leurs activités antimicrobiennes. La plupart des composés préparés ont fortement inhibé les bactéries à gram négatif, et les moisissures (Schéma 38)

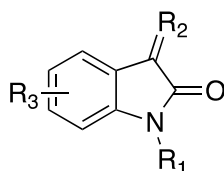


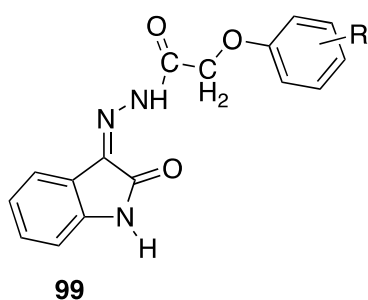
Schéma 38

$R_1 = H, CH_3, CH_2N(CH_2CH_2OH)_2, CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2, CH_2C_4H_8NO, CH_2NC_5H_{10};$
 $R_2 = O, NNHCOCH_3, NNHCH_3, NNHCSNH_2, NNHCOOH;$
 $R_3 = H, NO_2$

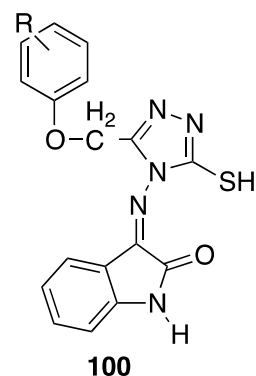
Une série de 5-halogéno isatines, méthylées en position 1 et un groupe hydrazino en position 3 a été synthétisée par Maysinger et coll [65]. Les bases de Mannich synthétisées ont été évaluées contre des bactéries et des moisissures. Le composé le plus actif est le 5-chloro-1-((di- i-propylamino)méthyl)-3-hydrazonoindolin-2-one.

Daisley et shah [66] ont examiné les activités antimicrobiennes et antimycotiques d'une série de la 5-nitro-3-phényl iminoindole-2-one. L'inhibition de la croissance des bactéries à gram positif a été observée. Par contre l'activité antimycotique est absente.

Sahoo et al [67], ont synthétisé en 2015 des composés et ils ont testé leurs activités anti-inflammatoires et antibactériennes. Parmi plusieurs composés synthétisés, **99** et **100** ont montré une activité antibactérienne puissante. Les activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes des composés du titre étaient comparables à celles du médicament standard ibuprofène et norfloxacin.



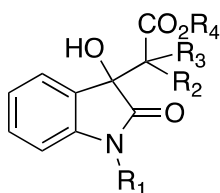
R= 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, C₆H₅, 4-Cl



R= 3-CH₃, H, 2-CH₃, 4-Cl

Schéma 39

Dilber et coll [68], ont synthétisé plusieurs dérivés de la N-alkylisatine en utilisant la réaction de Reformatsky. Les composés ont été évalués contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *saccharomyces cervisiae*. Deux composés ont montré une bonne activité contre les *S.aureus* et *E. coli* (*Schéma 40*).



R₁ = H, CH₃, C₂H₅;

R₂ = H, CH₃;

R₃ = H, CH₃;

R₄ = C₂H₅, 5-butyl, t-butyl

Schéma 40

Pandeya et coll [69-75], ont synthétisé des dérivés de base de la Schiff avec le trimthoprim et leur base de N-Mannich. Tous les composés préparés ont montré une bonne

activité contre le vibro-cholerae, shigella boydii, enterbacter faecalis et edward siella tards avec une CMI de l'ordre de 10-25 µg/ml. D'autres composés ont été trouvés pour être actifs contre la salmonelle typhi et vibrio cholerae. Deux produits ont inhibé le VIH IIB avec EC₅₀ de 7.6 à 12.3 µg/ml (Schéma 41).

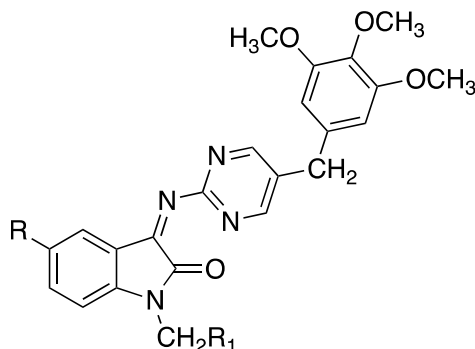


Schéma 41

R₁ = N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, morpholino, piperidino, pyrrolidino, sulphamethoxazolo

V.4. Activité anti-inflammatoire

E. M. Hussein et ses collaborateurs [76], ont examiné l'activité anti inflammatoire des produits dispiro [pyrazolidine-4, 3' pyrrolidine-2',3''-indoline]-2'', 3,5-triones.

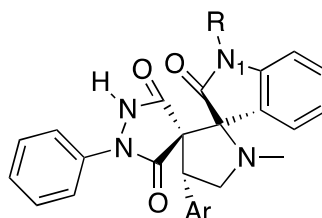


Schéma 42

Ar= C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-OHC₆H₄, 4-CH₃OC₄H₄, R=H, CH₃

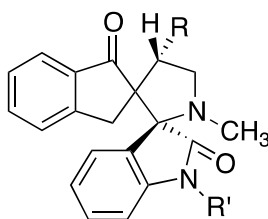
L'activité anti-inflammatoire du produit ciblé a été déterminée in vivo (pour 10mg/kg par jour).

La relation entre la structure et l'activité, basée sur les résultats obtenus, indique que le type des substituants Ar et ceux liés à N1 sont des facteurs de contrôle pour développer les propriétés pharmaceutiques. La meilleure propriété anti-inflammatoire observée est celle qui coïncide avec la liaison N1-CH₃ et la liaison C-Ar (Phényle avec un substituant méthoxy). Cependant, avec un groupe phényle non substitué ou substitué avec un groupe attracteur (chlore ou brome), l'activité anti-inflammatoire diminue. Il a été montré que quand N1 est lié à un atome d'hydrogène, l'activité anti-inflammatoire augmente si Ar représente un groupe

phényle substitué avec un groupement hydroxyle électro-donneur. Les produits spiro sont surtout décrits pour leurs propriétés antalgiques, et anti-inflammatoires [77-a].

Girgis et ses collaborateurs ont démontré une activité anti-inflammatoire sélective des produit dispiro [1H-indene-2,3'-pyrrolidine-2',3''-[3H] indole]-1,2''(1''H)-dione.

Cette activité se manifeste sur les tissus infectés et non sur les muqueuses gastriques, évitant ainsi certains effets secondaires observés avec d'autres agents anti-inflammatoires. Parmi ces composés, on retrouve les dispiropyrrolidine ci-dessous.

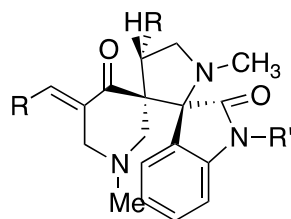


11: R= Ph , R'= H
12: R= 2-Furanyl , R'= H

Schéma 43

Ces produits disposent d'un fort potentiel anti-inflammatoire par rapport à celui de l'indométacine.

Le même groupe de chercheurs [77- b], ont réalisé des travaux sur de nombreuses substances de structure apparentée possédant également une activité analogue telle que les produits suivants (*Schéma 44*).



13: R=Ph R'= H
14: R= P-MeO R'= H
15: R=2-Thienyl R'= H

Schéma 44

V.5. Activité anti-tumorale

La Strychnofoline [78] (*Schéma 45*) appartient à une classe de produits naturels isolés

à partir des feuilles de *Strychnos usambarensis* qui affiche une activité potentielle anti-mélanomique et anti-cellule tumorale d'Ehrlich, observée par des essais effectués sur des rats.

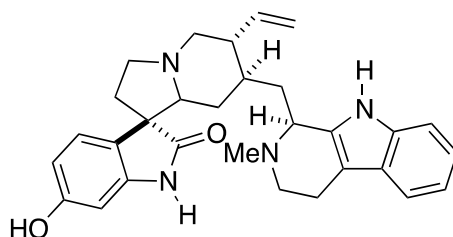


Schéma 45

V. 6. Activité anxiolytique

Palit et coll [79], ont étudié les effets comportementaux de l'isatine, ils ont montré que l'isatine est un constituant essentiel du tribulin marqueur endocœide de stress et de l'inquiétude (*Schéma 46*).

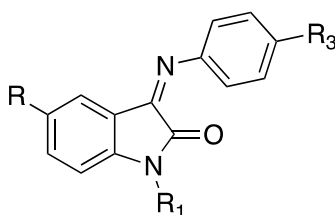


Schéma 46

R= Br, NO₂; R₁ = CH₃, COCH₃; R₂ = NO₂, COOH, OCH₃, Cl, F

Medvedev et coll [80], ont étudié une gamme d'analogues de l'isatine pour leur inhibition in vitro de MAO A et B humain. La plupart de ces analogues étaient moins puissants que l'isatine.

L'hydroxylation du cycle benzénique a changé la puissance inhibitrice en faveur de MAO A. L'analyse de la relation structure activité a révélé l'exigence d'une structure plane et des substituant en C-2 et C-3, pour avoir une sélectivité pour le MAO (*Schéma 47*).



Schéma 47

V.7. Activité anti-tuberculeuse

S. Perumal et ses collaborateurs [81], ont cherché à développer de nouveaux médicaments contre la tuberculose via la synthèse de dispiropyrrolidines (*Schéma 48*) à travers de nouvelles réactions multi composants qui offrent un accès rapide à des molécules

de structures compliquées et poly-fonctionnalisées en une seule étape.

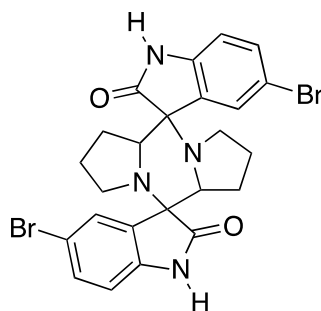


Schéma 48

Ce produit a montré une efficacité remarquable à faible concentration de 5.61 μ M contre le H37Rv qui est un type de tuberculose. Récemment, Kumar et ses collaborateurs [82], ont pu mettre en évidence une série des Spiro-pipéridine- 4- one, avec une activité très efficace. Ce groupe de chercheurs ont achevé une étude sur le 4- (4-fluorophényl) -5 phénylpyrrolo (spiro [2.3''] oxindole) spiro [3.3']-1'-méthyl-5'- (4fluorophé nylméthylidène) pipéridine-4'-one qui a donné une excellente activité contre la MTB (multirésistances de Mycobacterium tuberculeuse) (Schéma 49).

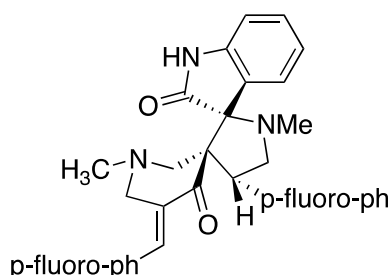


Schéma 49

En plus, ce groupe de chercheurs ont signalé que ce produit s'est révélé être plus actif contre la MTB de 5,1 et 67,2 fois plus puissant que l'isoniazide et la ciprofloxacine, respectivement.

V.8. Activité antidiabétique

S. Narayanan et ses collaborateurs ont synthétisé des dérivés de 5-arylidène-1,3-thiazolidine-2,4-dione et 5-arylidène-4-thioxo-1,3-thiazolidine-2-one (Schéma 50) via la cycloaddition 1,3dipolaire. Les produits synthétisés ont été soumis par la suite à des essais biologiques qui ont révélé que ces dérivés avaient une meilleure activité anti diabétique [83].

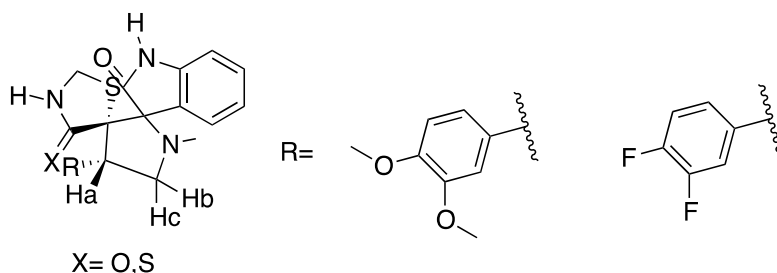


Schéma 50

A une concentration d'administration de 200mg/kg, ce médicament a fait diminuer d'une manière considérable le niveau du glucose dans le sang.

V.9. Activité antifongique

Les travaux de A. Amal et ses collaborateurs [84], sont basés sur la synthèse d'une série de produits spiraniques caractérisés par des activités antifongiques prononcées.

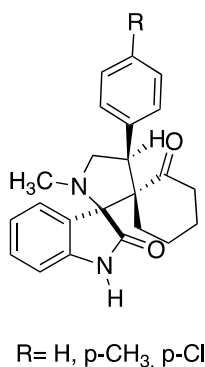


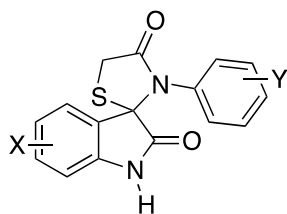
Schéma 51

Les essais sur les dermatophytes ont montré un taux d'activité inhibitrice de 100% à 200µL de concentration. L'introduction du chlore comme substituant sur le groupe aryle augmente ce taux d'activité qui peut atteindre les 100% à une concentration de 50µL.

V.10. Activité antihistaminique

Parmi les propriétés biologiques des dérivés de spiro-[oxindole-pyrrolidines], on cite l'activité antihistaminique qui caractérise le produit spiro [3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4' (1H)-diones (Schéma 52) qui a été synthétisé par K. Arya et ses collaborateurs[85].

Le produit synthétisé est évalué pour son aptitude à inhiber les contractions induites par l'histamine. L'activité est liée étroitement à la nature des substituants liés aux groupes phényle ou indole, les groupes électro-attracteurs augmentent le pouvoir d'inhibition par rapport aux groupes électro-donneurs qu'ils soient sur le phényle ou sur l'indole.



X= 5-F, 7-F, 5-CF₃, 5-CH₃

Y= 4-COOH, 3-Cl, 2-Cl, 4-F, 4-CH₃

Schéma 52

V.11. Activité Anti-Arthrose

Matthew G. Bursavich et ses collaborateurs [86], ont effectué des travaux très intéressants sur la synthèse et l'activité du 5'-Phenyl-3'H-spiro [indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one et ses dérivés. Cette dernière a montré une réduction significative de la sévérité de l'arthrose, qui se manifeste par une inhibition sélective de l'arthrose évitant tout effet secondaire accompagné d'une protection du cartilage. Ils ont signalé la première thérapie potentielle pour arrêter et / ou inverser la progression de l'arthrose (*Schéma 53*).

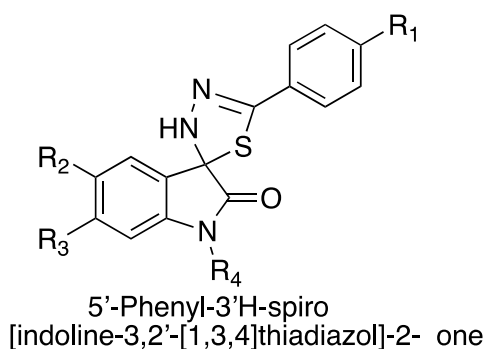


Schéma 53

V.12. Activité antivirale

En 2014 Zhang et al [87], ont synthétisé quatre dérivés de l'isatine pour tester leurs activités contre le virus Coxsackie B qui est un virus cytolitique de la famille des Picornaviridae.

Le composé **A** a montré l'activité antivirale la plus puissante parmi les quatre composés synthétisés. Le traitement des cellules avec **A** avant et après l'infection réduit significativement la formation de particules virales, ce qui a pour résultat la protection des cellules de l'apoptose induite par le virus.

En outre, le traitement avec le **A** a provoqué une régulation positive remarquable de la protéine régulée par le glucose (GRP78), une caractéristique du stress du réticulum endoplasmique (ER) et un indicateur de viabilité cellulaire améliorée.

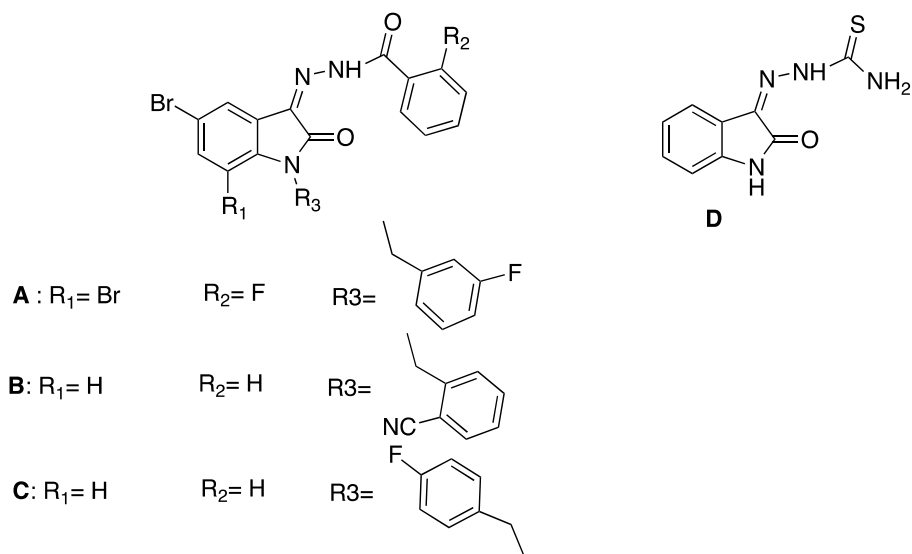


Schéma 54

V.13. Activité antiépileptique

Une variété de nouveaux dérivés d'isatine ont été synthétisés et caractérisés par des différents moyens spectroscopiques.

Ces composés ont été étudiés pour l'activité antiépileptique [88], en utilisant des essais de crises de MES et une étude de neurotoxicité a été réalisée par le test rotorod. La relation entre la variation du groupe fonctionnel et l'activité biologique des composés évalués a été discutée. Parmi les analogues synthétisés, les deux composés **101** et **102** sont les plus actifs à une dose de 30 mg / kg après 0,5 h et 4 h.

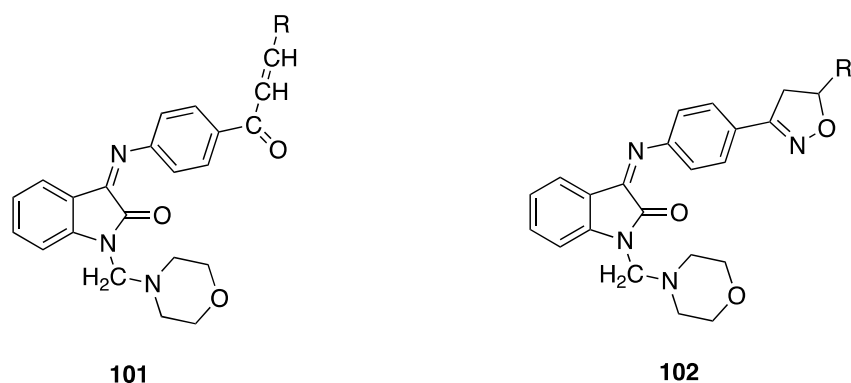


Schéma 55

Conclusion

Ce chapitre est clôturé par une conclusion qui élucide l'importance de l'étude bibliographique qui se présente comme une lanterne pour définir une voie de synthèse permettant l'accès à des dérivés de l'isatine qui est le squelette de base pour de nombreux produits qui pouvant servir comme des intermédiaires synthétiques potentiels, de plus ils possèdent d'importantes activités biologiques telles que les activités anti-tumorales, antivirales, antibiotiques, anesthésiques locales ...etc

Ce chapitre contient aussi les différentes méthodes de synthèse de ces produits plus spécialement les variations structurales les plus importantes concernant les substituants en position 1, sur le carbone en position 3 et au substituant en position 5.

Vu les activités biologiques que présentent ces molécules, l'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux composés dérivés de l'*isatine*, ainsi qu'à l'étude de leurs activités biologique et anticorrosive.

Références

- [1] Bárbara V. Silva. *J. Braz. Chem. Soc*, 24, No.5, **2013**, 707-720. [L]
[SEP]
- [2] Sriramoju Bharath Kumar.Mettu Ravinder.Golla Kishore.Vaidya Jayathirtha Rao. Perumal Yogeeswari. Darmarajan Sriram. *Med Chem Res*. 23, **2014**, 1934–1940.

- [3] (a) W.C. Sumpter, *Chem. Rev.*, **1954**, 34,407.
 (b) F.D. Popp, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 18, 1.
 (c) Y. Guo, F. Chen, Zhongcaoyao, **1986**, 17, 8.
- [4] (a) G. Palit, R. Kumar, G. K. Patnaik, S. K. Bhattacharya, *Biogenic Amines*, **1997**, 13, 131.
 (b) M. Sarangapani, V. M. Reddy, *Indian. J. Pharm. Sci.*, **1997**, 59, 105.
 (c) A. E. Medvedev, V. Glover, *NeuroToxicology*, **2004**, 25, 185.
- [5] (a) G. Zapata-Sudo, L. B. Pontes, D. Gabriel, T. C.F. Mendes, N. M. Ribeiro, A. C. Pinto, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2007**, 86, 678-685.
 (b) M. Trachez, R. T. Sudo, *Pharmacology Biochem. and Behavior*, **2007**, 86, 678.
- [6] (a) S. N. Pandeya, A. Senthil Raja, J. P. Stables, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2002**, 5, 266.
 (b) S. N. Pandeya, A. K. Agarwal, A. Singh, J. P. Stables, *Acta Pharm.*, **2003**, 53, 15.
- [7] (a) M. C. Rodríguez-Argüelles, S. Mosquera-Vázquez, P. Tourón-Touceda, J. Sanmartín-Matalobos, A. M. García-Deibe, M. Belicchi-Ferrari, G. Pelosi, C. Pelizzi, F. Zani, *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, 101, 138.
 (b) A. Bacchi, M. Carcelli, P. Pelagatti, G. Pelizzi, M.C. Rodriguez-Arguelles, D. Rogolino, C. Solinas, F. Zani, *J. Inorg. Biochem*, **2005**, 99, 397.
 (c) S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *A. Forsch., Drug Res*, **2000**, 50, 55.
 (d) A. Amal Raj, R. Raghunathan, M. R. SrideviKumari and N. Raman, *Bioorg. Med.Chem.*, **2003**, 11,407.
- [8] (a) N. H. Eshbha, H. M. Salama, *Pharmazie*, **1985**, 40,320.
 (b) A. Broadbent, H. Thomas, S. Broadbent, *Curr. Med. Chem.*, **1998**, 5,469.
- [9] (a) T. R. Bal, B. Anand, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4451.
 (b) D. Sriram, T. R. Bal, Pe Yogeeswari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 5865.
 (c) D. Sriram, T.R. Bal, P. Yogeeswari, *Il Farmaco*, **2005**, 60,377.
- [10] S. Manjari, Pandey, A. Chakrabarti, L. K. Pandey, S.K. Bhattacharya, *Stress and Health*, **2002**, 18,133.
- [11] G. Zapata-Sudo, L. B. Pontes, D. Gabriel, T.C.F. Mendes, N. M. Ribeiro, A. C. Pinto, M. M. Trachez, R.T. Sudo; *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2007**, 86, 678–685.
- [12] A. Kumar P. Andreas Faust, K. Kopka, S. Wagner, O. Schober, M. Schäfers, G. Haufe., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2680–2688.
- [13] A. Andreani et al. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **2010**, 45, 1374–1378.
- [14] C. I. Manley-King; *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 261–274.
- [15] L. Zhou, Y. Liu, W. Zhang, P. Wei, C. Huang, J. Pei, Y. Yuan, L. Lai ; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3440-3443.
- [16] S. R.R. Molders, A. Waefelaer, D. Francart, *Ing. Chim. (Brussels)*, 64, **1982**, 5.
- [17] M. Alam, M. Younas, M. A. Zafar, Pak. *J. Sci. Ind. Res.*, 32, **1989**, 246.
- [18] G. Loloiu, T. Loloiu, O. Maior, *Khim. Geterosilk. Soedin.*, **1998**, 396.
- [19] T. Kearney, P.A. Harris, A. Jackson, J.A. Joule, *Synthesis*, **1992**, 769.
- [20] G. Loloiu, O. Maior, *Rev. Roum. Chim.*, 42, **1997**, 67.
- [21] G.J. Kapadia, Y.N. Shukla, S.P. Basak, E.A. Sokoloski, H.M. Fales, *Tetrahedron*, 36, **1980**, 2441.
- [22] A. J. Taylor, *Chem. Res.(S)*, **1980**, 347.
- [23] P.G. Gassman, US 4252723, **1981**.
- [24] P.G. Gassman, K.M. Halweg, *J. Org. Chem.*, 44, **1979**, 628.
- [25] P. Hewawasam, N. Meanwell, *Tetrahedron Lett.*, 35, **1994**, 7303.
- [26] K. Smith, G. A. El-Hiti, A. C. Hawes, *Synlett*, **1999**, 945.
- [27] J. Parrick, A. Yahya, Y. Jin, *Tetrahedron Lett*, 25, **1984**, 3099.
- [28] E.A. Kraynack, J.E. Dalgard, F.C.A. Gaeta, *Tetrahedron Lett.*, 39, **1998**, 7679.
- [29] Y. Cheng, S. Goon, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1619.

- [30] F. Ozawa, H. Yanagihara, A. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 51, **1986**, 415.
- [31] J. Bergman, *Tetrahedron Lett.*, 30, **1989**, 1837.
- [32] L. Arsenijevic, M. Bogavac, S. Pavlov, V. Arsenijevic, *Arh. Farm.*, 35, **1985**, 39.
- [33] B.R. Boar, A. Cross, J. PCT Int. Appl. WO 93 12,0851993.
- [34] J. Tatsugi, K. Ikuma, Y. Izawa, *Heterocycles*, 43, **1996**, 7.
- [35] S.J. Garden, J. C. Torres, L. E. Silva, A. C. Pinto, *Synth. Commun.*, 28, **1998**, 1679.
- [36] K. Hamada, S. Tanaka, T. Suzukamo, S. Morisada, M. Fukui, K. Kadota, T. Okuda, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 60, 246, 395, 1985.
- [37] N.A. Aliev, E.I. Ahmad-Hasan, A. Abdusamatov, Deposited Doc. VINITI 215-78, **1978**.
- [38] A.B. Tomchin, G.A. Shirokii, V.S. Dmitrukha, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1976**, 83.
- [39] J.E. Dombrowski, P.G. Mattingly, *Eur. Pat. Appl.*, EP369, **1990**, 344.
- [40] M. Gopal, G. Srivastava, U.C. Pande, R.D. Tiwari, *Microchim. Acta.*, **1977**, 215.
- [41] G.K. Jnaneswara, V.H. Deshpande, *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 632.
- [42] A. J. Kamal, *Org. Chem.*, 56, **1991**, 2237.
- [43] A. Sahu, A. Chatterjee, *Indian J. Chem. Sect. B*, 29B, **1990**, 603.
- [44] J.W. Cornforth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1976, 2004.
- [45] S. Ranganathan, D. Ranganathan, P.V. Ramachandran, M. K. Mahanty, S. Bamezai, *Tetrahedron*, 37, **1981**, 4171.
- [46] J. Bergman, C. Stalhandske, H. Vallberg, *Acta Chem. Scand.*, 51, **1997**, 753.
- [47] (a). V. A. Singh, R.S. Varma, S.D. Dwivedi, H.N. Verma, *Indian Drugs*, 22, **1985**, 582.
 (b). J.O.E. Bergman, S.G. Aokerfeldt, *PCT Int. Appl.* WO87 04, 436, **1987**.
 (c). K.D. Banerji, A.K.D Mazumdar, K. Kumar, S.K. Guha, *J. Indian Chem. Soc.*, 56, **1979**, 396.
 (d). A.G. Drushlyak, A.V. Ivashchenko, V.V. Titov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1984**, 1544.
 (e). T.S. Hafez, *Phosph. Sulf. Silicon.*, 61, **1991**, 341.
 (f). K. Niume, F. Toda, K. Uno, M. Hasegawa, Y. Iwakura, *J. Polymer Sci. Polymer Chem. Ed.*, 21, **1983**, 615.
- [48] H. Junek, R. Dworczak, H. Sterk, W. Fabian, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1065.
- [49] S. Jun, O. Takahi, I. Tomoko, M. Yoshitomo, *JP 6016641*, **1994**, 1pp.
- [50] K. Lackey, D.D. Sternbach, *Synthesis*, **1993**, 993.
- [51] A.R. Katrizky, W.Q. Fan, A.E. Koziol, G. Palenik, *J. Heterocycl. Chem.*, 26, **1989**, 821.
- [52] R. Menicagli, C. Malanga, L. Lardicci, *Chim. Ind. (Milan)*, 59, **1977**, 652.
- [53] A.H. Katz, C.A. Demerson, C.C. Shaw, A.A. Asselin, L.G. Humber, K.M. Conway, G. Gavin, C. Guinasso, N.P. Jensen, D. Mobilio, R. Noureldin, J. Schmid, U. Shah, D.V. Engen, T.T. Chau, B.M. Weichman, *J. Med. Chem.*, 31, **1988**, 1244.
- [54] V.G. Dzyubenko, P.I. Abramenko, Zh. Vses. Khim. O-va. Im. D.I. Mendeleeva, 31, 1986, 229. (CA106:32909b).
- [55] R. Igarashi, A. Nakamura, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 07, 196, 610, 1995. (CA 123: P285775z)
- [56] C. Papageorgiou, X. Borer, *Helv. Chim. Acta.*, 71, **1988**, 1079.
- [57] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24(**2014**) 591-594
- [58] A. El-Faham, M. Farooq, S.N.Khattab, N.Abutaha, M.A.Wadaan, H.A.Ghabbour, H.K.Fun. *J. Molecules*.**2015**, 20, 14638-14655.
- [59] Mohamed Fares, Wagdy M. Eldehna, and Sahar M. Abou-Seri, Hatem A. Abdel-Aziz, Mohamed H. Aly, and Mai F. Tolba. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 144–154.
- [60] A.S. Girgis, H.M. Hosni, F.F. Barsoum, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4466-4476.
- [61] K. Ding, Y. Lu, Z. N. Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 12.
- [62] Y. Teitz, D. Ronen, A. Vansover, T. Stematsky, J. L. Riggs, *Antiviral Res.*, 24, **1994**, 305.

- [63] S. E. Webber, J. Tikhe, S. T. Worland, S. A. Fuhrman, T. F. Hendrickson, D. A. Mathews, R. A. Love, A. K. Patick, *J. Med. Chem.* 39, **1996**, 5072. ^[SEP]
- [64] M. Kupinič, M. Medič, M. Movrin, D. Maysinger, *J. Pharm. Sci.*, 68, **1979**, 459.
- [65] D. Maysinger, J. Ban, M. Movrin, *Arzneim. Forsch.*, 30, **1980**, 932.
- [66] R. W. Daisley, V. K. Shah, *J. Pharm. Sci.*, 73, **1984**, 407.
- [67] S. sahoo, C. B. Mahendrakumar, C. Mallikarjuna setty, *Int. J. Chem. Sci.*: 13(2), **2015**, 613-624.
- [68] S. Dilber, M. Saban, A. Gelinco, L. Arsenijevi, M. Bogavac, S. Pavlov, *Pharmazie*, 45, **1990**, 800.
- [69] S. N. Pandeya, D. Sriram, *Acta. Pharm. Turc.*, 40, **1998**, 33.
- [70] S. N. Pandeya, P. Yogeeswari, D. Sriram, G. Nath, *bull. Chim. Farm.*, 137, **1998**, 321.
- [71] S. N. Pandeya, C. G, Sundari, M. Mariammal, M. Saravanan, P. S, Balaji, S. S, Kumar, D.Sriram, *Indian J. Pharm. Sci.*, 60, **1998**, 280.
- [72] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 9, **1999**, 25.
- [73] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Indian J. Pharm. Sci.*, 61, **1999**, 358.
- [74] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Pharm. Acta Helv.*, 74, **1999**, 11.
- [75] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Arzneim. Forsch.*, 50, **2000**, 55.
- [76] E. M. Hussein, M. I. Abdel-Monem. *Arkivoc.* **2011**, 85 – 98,
- [77] (a) A. S. Girgis, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 1257–1264.
(b) A. S. Girgis, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 91-100.
- [78] A. Lerchner, E. M. Carreira. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14826 – 14827.
- [79] G. Palit, R. Kumar, G. K. Patnaik, S. K. Bhattacharya, *Biogenic Amines*, 13, **1997**, 131.
- [80] A. E. Medvedev, A. Goodwin, A. Clow, J. Halket, V. Glover, M. Sandler, *Biochem.Pharmacol.*, 44, **1992**, 590.
- [81] M. Li, W. L. Yang, L. R. Wen, F. Q. Li. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2751 – 2758.
- [82] R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeeswari, D. Sriram, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5731–5735.
- [83] R. Murugan, S. Anbazhagan, S. S. Narayanan, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 1–8.
- [84] A. Amal, R. Raghunathan, M. R. SrideviKumari, N. Raman. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2003**, 11, 407 – 419.
- [85] K. Arya, D. S. Rawat, A. Dandia, H. Sasai. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2012**, 137, 117 – 122.
- [86] M. G. Bursavich, A. M. Gilbert, S. Lombardi, K. E. Georgiadis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5630–5633.
- [87] H. M. Zhang, H. Dai, P. J. Hanson, H. Li, H. Guo, X. Ye, M. G. Hemida, L. Wang, Y. Tong, Y. Qiu, S. Liu, F. Wang, F. Song, B. Zhang, J. Wang, L. Zhang, D. Yang. *ACS Chem. Biol.*, **2014**, 9 (4), pp 1015–1024.
- [88] Govindaraj Saravanan, Veerachamy Alagarsamy Pandurangan Dinesh kumar. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* (**2014**).

***Chapitre 2 : Les réactions d'alkylation de
1H-indole-2,3-dione et de 5-
fluoroindoline-2,3-dione***

I.N-ALKYLATION DE L'ISATINE ET 5-FLUORO-ISATINE

Le noyau *1H-indole-2,3-dione* comporte plusieurs sites réactifs. Il peut donc subir des réactions d'alkylation, d'acylation, et d'halogénéation ...etc

Pour notre part nous avons mis le point exclusivement sur les réactions de la N-alkylation de l'*isatine* et ses analogues.

I.1. Rappel

La catalyse par transfert de phase est une méthode de synthèse permettant de réaliser, dans un milieu biphasé (liquide-liquide ou liquide-solide), des réactions de substitution nucléophile impossibles ou difficiles à réaliser en milieu monophasé. Le principe de cette méthode repose sur le fait qu'un réactif nucléophile anionique, formé en milieu aqueux par action d'une base forte sur un acide ou un pseudo-acide, se trouve concentré dans ce milieu auquel le substrat organique n'est pas ou peu miscible et présente une réactivité très atténuée par la solvation spécifique due au solvant protique. Comme les réactions se produisent à l'interface, une agitation du mélange diphasé (substrat organique lipophile-réactif anionique hydrophile) n'améliore que faiblement la vitesse de réaction. Si, en revanche, on ajoute au milieu réactionnel une quantité catalytique d'un halogénure de cation lipophile (un ammonium ou un phosphonium quaternaire à 12 atomes de carbone ou plus), l'anion nucléophile va former avec le cation onium une paire d'ions lipophiles qui pénètre dans le substrat organique avec lequel elle réagit rapidement, libérant un sel d'onium qui repasse en phase aqueuse et renouvelle son action de transfert, entre les deux phases, du réactif nucléophile [1-3].

Pour obtenir de nouveaux hétérocycles à base de l'*isatine*, nous avons choisi les réactions de la N-alkylation en appliquant la catalyse par transfert de phase en utilisant le carbonate de potassium et le bromure de tetrabutylammonium, cette voie de synthèse va nous permettre d'obtenir plusieurs substrats dérivés de l'*isatine*.

I.2. Action de bromure de cinnamyle

L'action de bromure de cinnamyle sur l'*isatine* (*1H-indole-2,3-dione*) dans les conditions de la catalyse par transfert de phase à température ambiante pendant 12h conduit à la formation du composé **1** avec un rendement de 87%.

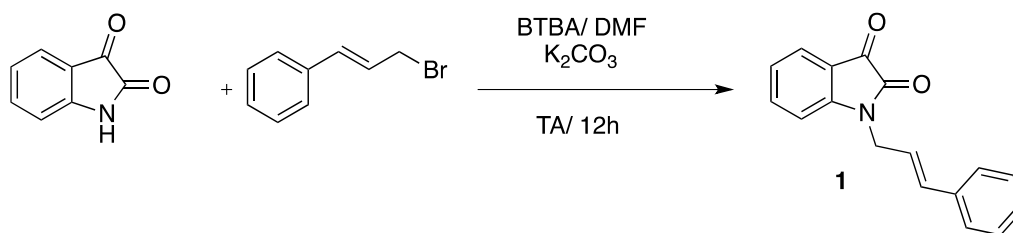


Schéma 56

• Etude cristallographique du composé 1

Après un siècle de développement, la résolution structurale par diffraction des rayons X est devenue une méthode de référence très fiable pour l'étude de la structure atomique complète et des propriétés des matériaux. Elle se localise actuellement au centre des avancées dans plusieurs domaines scientifiques.

Nous avons pu isoler les cristaux utilisés pour réaliser une étude cristallographique, après la recristallisation du composé obtenu dans l'éthanol à température ambiante, nous avons trouvé des cristaux orange sous forme des prismes.

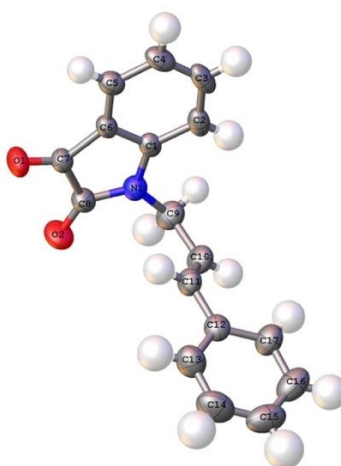


Figure 3 : ORTEP du composé 1

$C_{17}H_{13}NO_2$	$Z = 8$
$M_r = 263.28$	$F(000) = 1104$
Orthorhombique, $Pbca$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 8.2585 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.60 \times 0.25 \times 0.10$
$b = 7.2677 (1) (\text{\AA})$	$D_x = 1.310 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 44.4667 (8) (\text{\AA})$	$\theta = 2.6\text{--}26.3^\circ$, Prism, orange
$\mu = 0.09 (\text{mm}^{-1})$	Température = 296 K
$V = 2668.90 (9) (\text{\AA}^3)$	4060 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2571 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.041$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 30.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.1^\circ$
8372 measured reflections	$h = -11$ to 11

$T_{\min} = 0.689$, $T_{\max} = 0.746$	$k = -9$ to 10
Refinement on F^2	$l = -62$ to 62
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$	H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.127$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0519P)^2 + 0.4017P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
4060 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.19 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
233 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 2 : Données cristallographiques du composé 1.

I.3. Action de chlorure de benzyle

En utilisant comme agent alkylant le chlorure de benzyle sur notre motif de base 5-Fluoroindoline-2,3-dione, nous avons appliqué la technique de la catalyse par transfert de phase liquide-solide en respectant les conditions de cette méthode nous avons choisi le solvant DMF, la base K_2CO_3 , le catalyseur BTBA. Le mélange réactionnel conduit à l'alkylation de l'azote et la formation d'un nouveau composé alkylé **2** avec un rendement très satisfaisant.

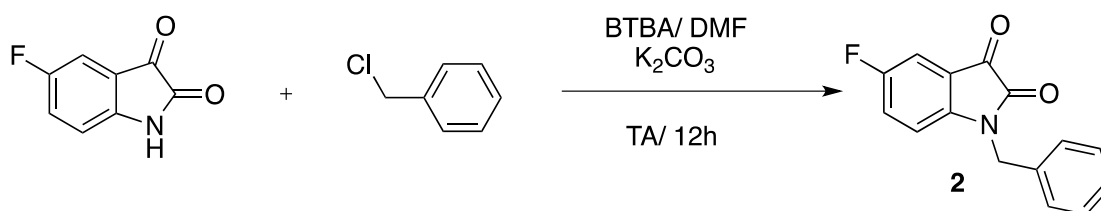


Schéma 57

I.4. Action de bromure de propionitrile

En suivant la méthode de la catalyse par transfert de phase en utilisant toujours la base K_2CO_3 et le catalyseur BTBA dans le solvant DMF, pendant 12h à température ambiante et par action de bromure de propionitrile, nous avons pu isoler le produit alkylé **3**.

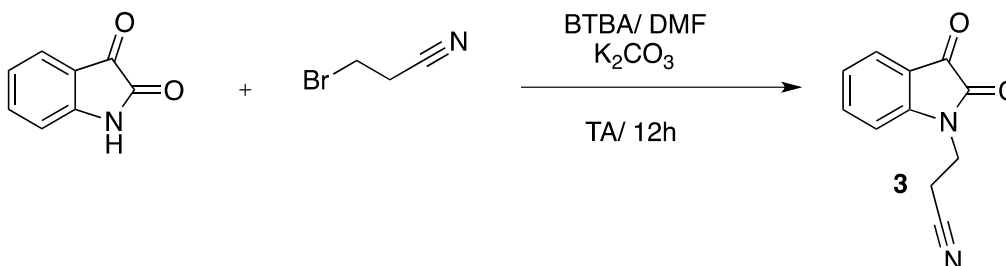


Schéma 58

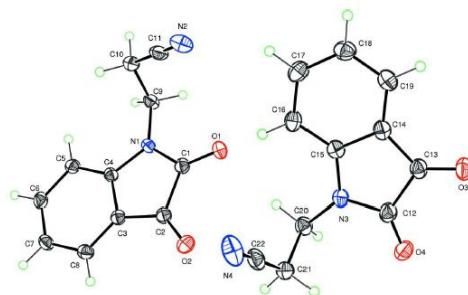


Figure 4: ORTEP du composé 3

$C_{11}H_8N_2O_2$	$Z = 4$
$M_r = 200.19$	$F(000) = 416$
Triclinique, $P1$	Radiation type : Cu $K\alpha$, $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$
$a = 7.1967 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.26 \times 0.17 \times 0.12$
$b = 9.9909 (3) (\text{\AA})$	$D_x = 1.438 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 13.5534 (5) (\text{\AA})$	$\theta = 4.6\text{--}73.3^\circ$
$\alpha = 77.508 (3)^\circ$	$\mu = 0.84 (\text{mm}^{-1})$
$\beta = 81.551 (3)^\circ$	plate, orange
$\gamma = 77.717 (3)^\circ$	Température = 123 K
$V = 924.44 (5) (\text{\AA}^3)$	3546 independent reflections
Agilent SuperNova diffractometer	3292 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: SuperNova (Cu) X-ray	$R_{\text{int}} = 0.013$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 73.7^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 4.6^\circ$
5751 measured reflections	$h = -8$ to 8
$T_{\text{min}} = 0.827$, $T_{\text{max}} = 0.917$	$k = -12$ to 9
Refinement on F^2	$l = -16$ to 16
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.086$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0448P)^2 + 0.2333P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.07$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
3546 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
271 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.28 \text{ e \AA}^{-3}$

Tableau 3: Données cristallographiques du composé 3.

I.5. Action du bromure d'allyle et de propargyle

Dans le but de réaliser des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire qui en général permettent de fournir une large gamme de produits hétérocycliques, nous avons préparé des dipôlarophiles à partir de l'alkylation de *1H-indole-2,3-dione* et *5-fluoroindoline-2,3-dione* en choisissant le bromure de propargyle et d'allyle, en utilisant la méthode de la catalyse par transfert de phase, dans les mêmes conditions citées précédemment. Ces deux réactions nous ont fourni les composés alkylés **4**, **5** et **6**, **7** (Schéma 59).

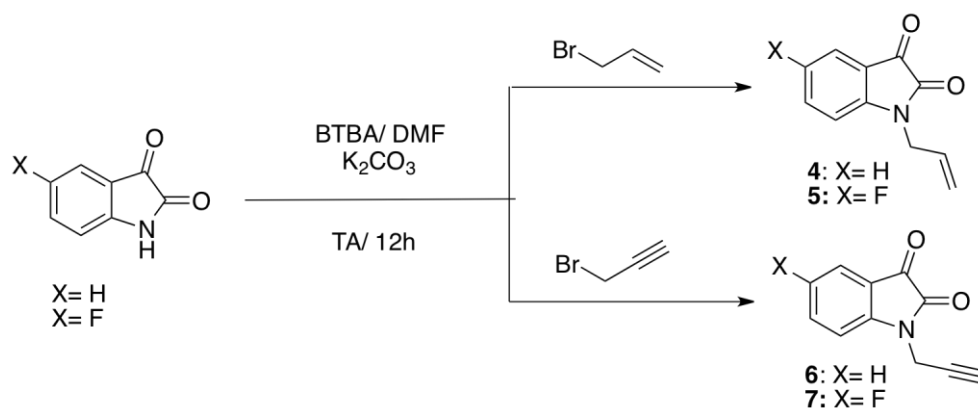


Schéma 59

*Caractérisation spectrale du composé 4

Le spectre de RMN ^1H révèle le signal du proton allylique $-\text{CH}=\text{}$ sous forme d'un massif entre 5.854 et 5.912 ppm et un multiplet entre 5.20 et 5.32 ppm correspondant aux deux CH_2 vinylique $=\text{CH}_2$ déblindés par effet anisotrope. Ainsi un multiplet présent entre 4.32 et 4.45 ppm correspondant au groupement méthylène.

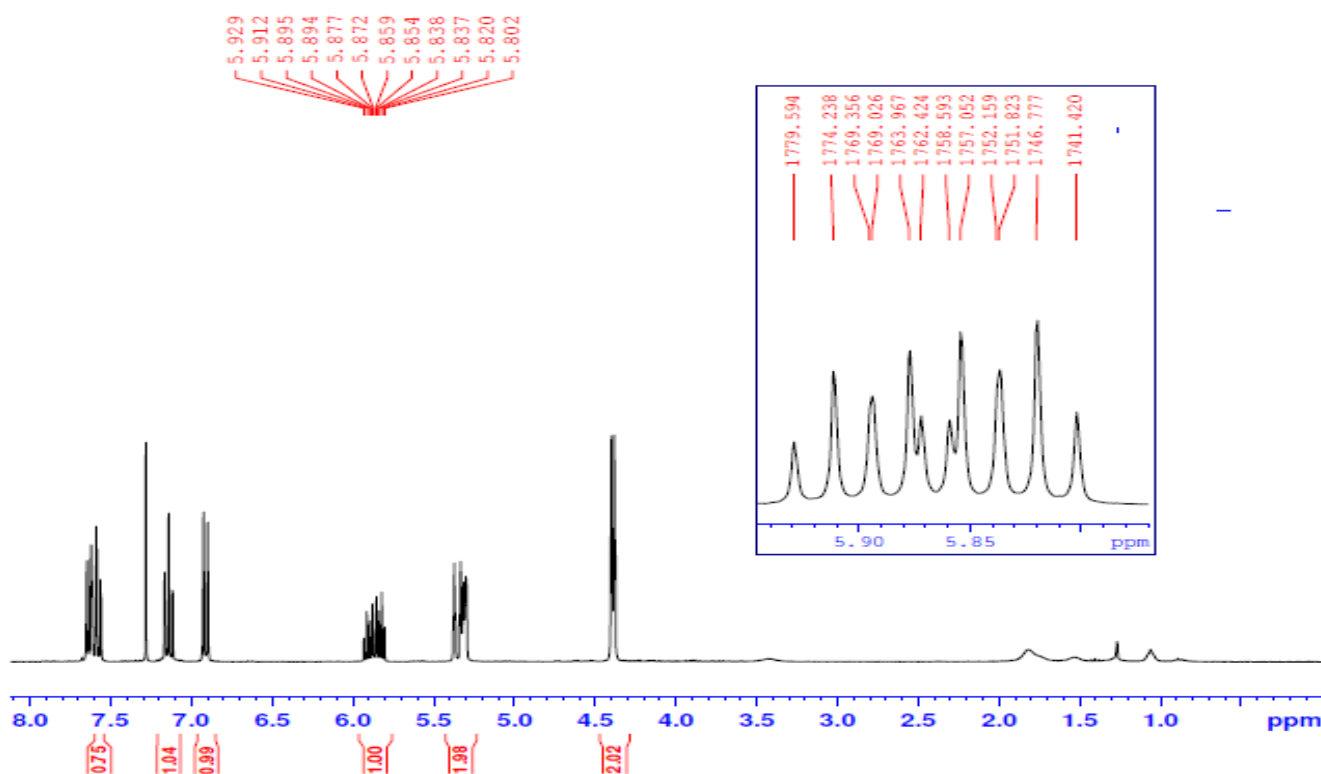


Figure 5: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 4

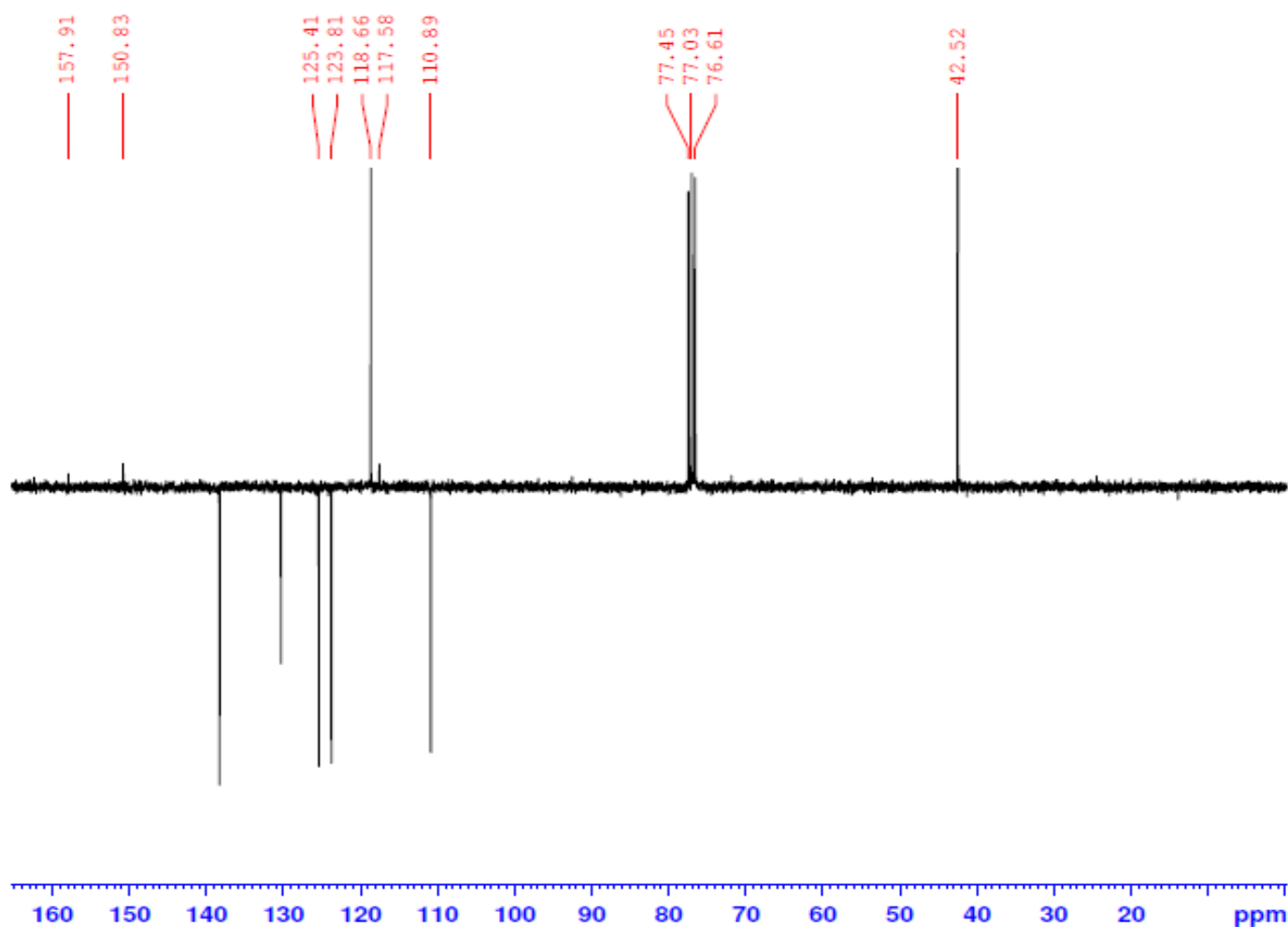


Figure 6: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 4

Sur le spectre de RMN ^{13}C on remarque la présence des signaux des carbones N-CH₂ à 42.52 ppm et celui de =CH₂ terminal à 118.66 ppm.

- **Etude cristallographique du composé 5**

La résolution de la structure *1-allyl-5-fluoroindoline-2,3-dione* a été étudiée par diffraction des rayons X, en utilisant l'appareil Bruker. Après avoir purifié le composé obtenu par chromatographie sur colonne, nous avons recristallisé notre substrat dans l'hexane et le dichlorométhane. Après l'évaporation du solvant à température ambiante, nous avons trouvé des cristaux sous forme de prismes orange, qui cristallisent dans un système cristallin orthorhombique dans le groupe d'espace Pna21.

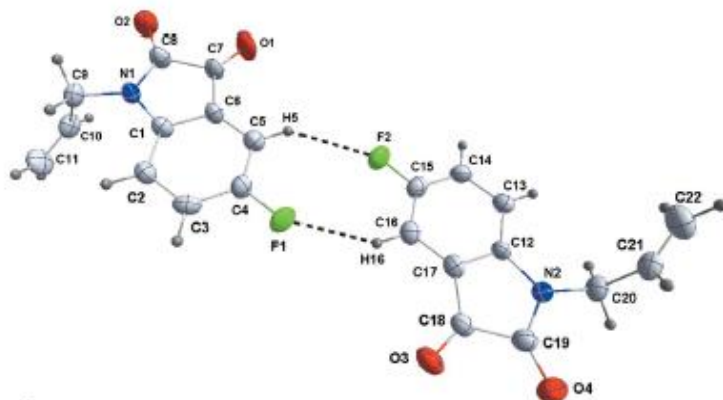


Figure 7: ORTEP du composé 5

$C_{11}H_8FNO_2$	$Z = 8$
$M_r = 205.18$	$F(000) = 848$
Orthorhombique, $Pna2_1$	Radiation type : Cu $K\alpha$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 31.531 (3) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.27 \times 0.07 \times 0.06$
$b = 4.2752 (4) (\text{\AA})$	$D_x = 1.433 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 14.1080 (13) (\text{\AA})$	$\theta = 3.4\text{--}72.5^\circ$, Prism, orange
$\mu = 0.96 (\text{mm}^{-1})$	Température = 150 K
$V = 1901.8 (3) (\text{\AA}^3)$	3201 independent reflections
Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS diffractometer	2813 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.047$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 72.6^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$
13399 measured reflections	$h = -35$ to 38
$T_{\text{min}} = 0.76$, $T_{\text{max}} = 0.94$	$k = -5$ to 5
Refinement on F^2	$l = -17$ to 14
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.073$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.189$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1367P)^2 + 0.156P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.10$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
3201 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.86 \text{ e \AA}^{-3}$
272 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.32 \text{ e \AA}^{-3}$

Tableau 4: Données cristallographiques du composé 5

***Caractérisation spectrale du composé 6 :**

Le spectre RMN¹H du composé 6, révèle les signaux du groupement propargyle : un doublet à 4.56 ppm intégrant les protons méthyléniques et un triplet centré à 2.32 ppm attestant la présence du proton CH de l'alcyne.

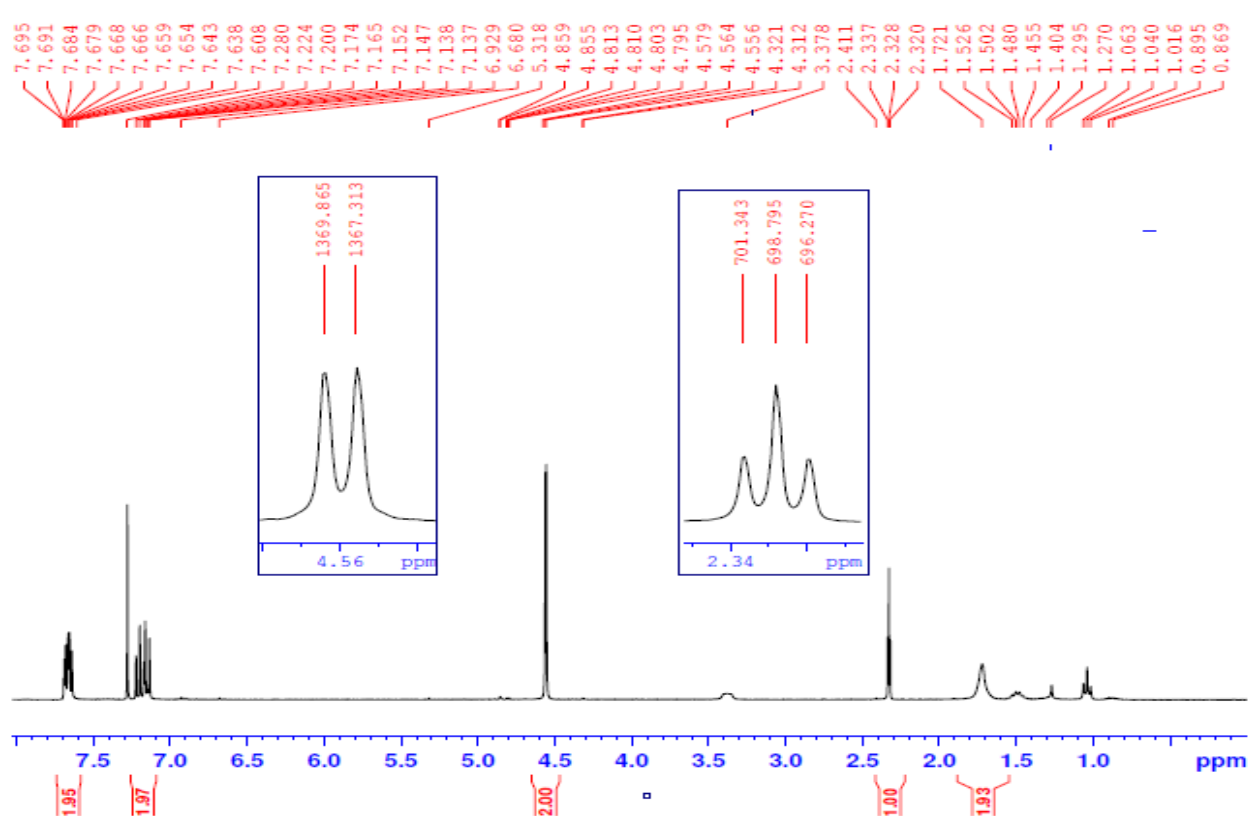


Figure 8: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 6

Sur le spectre RMN du carbone, nous observons les signaux des carbones $\equiv\text{CH}$ et CH_2 respectivement à 73.34 et 29.46ppm et le carbone quaternaire $\text{C}\equiv$ à 59.18 ppm.

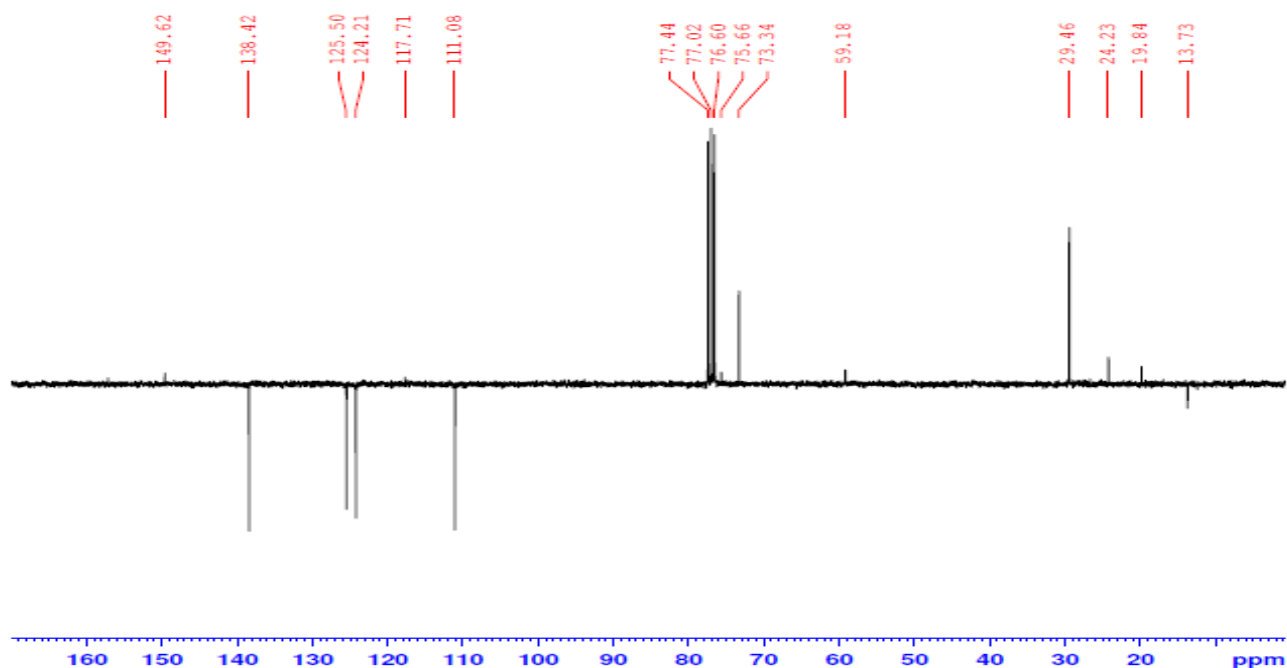


Figure 9: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 6

I.6. Action de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine et de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine

Découvertes en 1849 par Wurtz, les amines furent initialement appelées alcaloïdes artificiels. Ce sont des composés organiques azotés très intéressants

Les alkylamines ont une importance pratique considérable pour la synthèse de médicaments, de colorants et d'autres dérivés aromatiques.

Dans notre laboratoire nous avons alkylé *l'isatine* et la *5-Fluoroisatine* avec les deux amines chlorhydratés 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine et le 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine, pour étudier leurs applications, cette N-alkylation a été réalisée par la méthode de catalyse par transfert de phase avec la base K_2CO_3 et le catalyseur BTBA dans le DMF (Schéma 60).

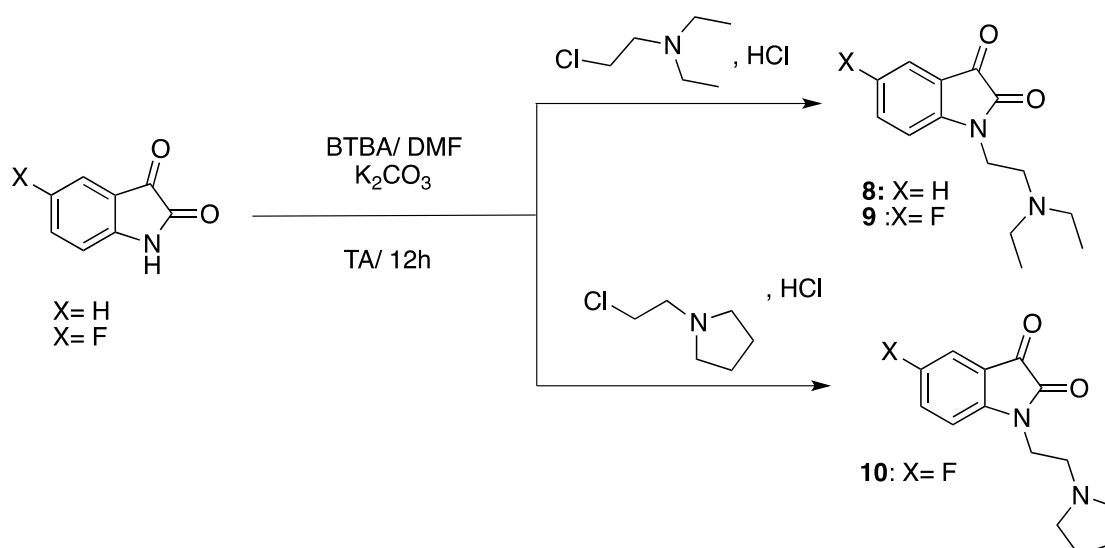


Schéma 60

I.7. Action des chaînes carbonées halogénées

Au cours de cette partie de synthèse, nous nous sommes principalement intéressés à la réactivité de *l'isatine* et de la *5-fluoroisatine* vis-à-vis des chaînes carbonées halogénées (monohalogénées et dihalogénées). Pour étudier cette réactivité nous avons adopté des réactions d'alkylations par l'utilisation de la méthode de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, en présence du carbonate de potassium comme base, du bromure de tétrabutylammonium comme catalyseur, dans le diméthylformamide. Toutes les réactions ont abouti à des N-alkylisatines avec des rendements satisfaisants.

I.7.1. Action des chaines carbonées dihalogénées

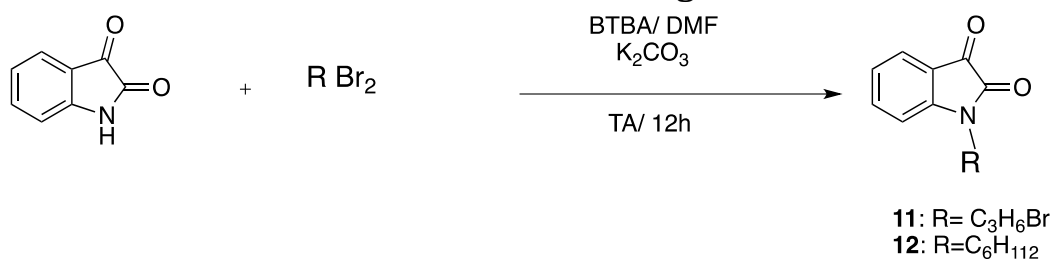


Schéma 61

I.7.1.1. Action de 1,3-dibromopropane

- Caractérisation cristallographique du composé 11

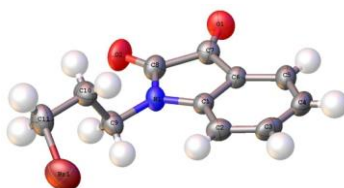


Figure 10: ORTEP du composé 11

C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂	Z = 4
M _r = 268.11	F(000) = 536
Monoclinique, P2 ₁ /c	Radiation type : Mo Kα, λ = 0.71073 Å
a = 7.7113 (2) (Å)	Crystal size (mm) 0.39 × 0.24 × 0.24
b = 8.1375 (2) (Å)	Dx = 1.597 Mg m ⁻³
c = 17.8089 (4) (Å)	θ = 2.3–26.6°
β = 93.8300 (13)°	Irregular parallelepiped, orange
μ = 0.58 (mm ⁻¹)	Temperature = 296 K
V = 1115.03 (3) (Å ³)	3393 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2360 reflections with I > 2σ(I)
Radiation source: sealed tube	R _{int} = 0.033
φ and ω scans	θ _{max} = 30.5°, θ _{min} = 2.7°
39739 measured reflections	h = -11 to 11
T _{min} = 0.595, T _{max} = 0.746	k = -11 to 11
Refinement on F ²	l = -25 to 25
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
R[F ² > 2σ(F ²)] = 0.055	H-atom parameters constrained
wR(F ²) = 0.158	w = 1/[σ ² (F _o ²) + (0.0638P) ² + 1.1939P] where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
S = 1.04	(Δ/σ) _{max} < 0.001
3393 reflections	Δρ _{max} = 1.10 e Å ⁻³
136 parameters	Δρ _{min} = -0.99 e Å ⁻³
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 11

I.7.1.2. Action de 1,6-dibromohexane

- Caractérisation cristallographique du composé 12

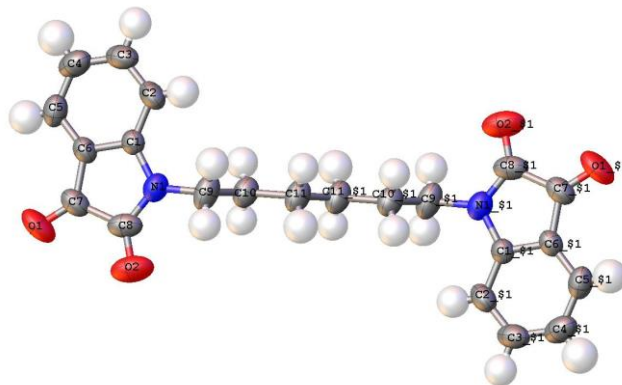


Figure 11: ORTEP du composé 12

$C_{22}H_{20}N_2O_4$	$Z = 4$
$M_r = 376.40$	$F(000) = 792$
Orthorhombique, <i>Pbca</i>	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 15.1498 (3) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.48 \times 0.37 \times 0.15$
$b = 7.4949 (2) (\text{\AA})$	$D_x = 1.336 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 16.4795 (3) (\text{\AA})$	$\theta = 2.5\text{--}23.9^\circ$, Prism, orange
$\mu = 0.09 (\text{mm}^{-1})$	Température = 296 K
$V = 1871.19 (7) (\text{\AA}^3)$	2303 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	1596 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.041$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$
52362 measured reflections	$h = -19$ to 20
$T_{\text{min}} = 0.925$, $T_{\text{max}} = 1.000$	$k = -9$ to 9
Refinement on F^2	$l = -21$ to 21
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.053$	H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.171$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0802P)^2 + 0.5456P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.03$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2303 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.26 \text{ e \AA}^{-3}$
167 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.23 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 6: Données cristallographiques du composé 12

I.7.2. Action des chaines carbonées monohalogénées

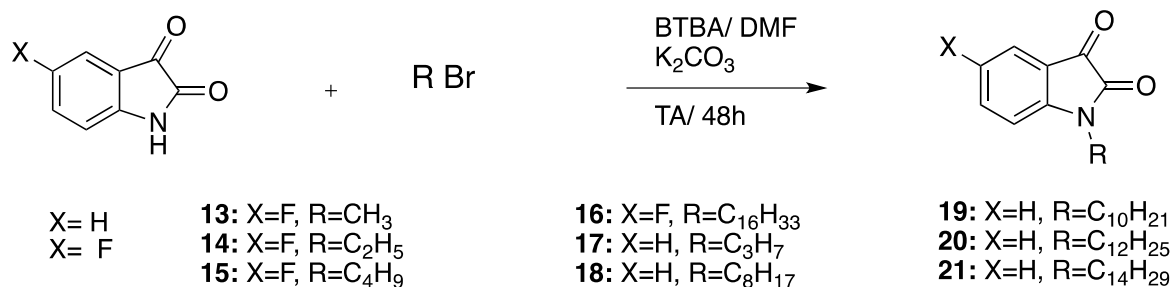


Schéma 62

I.7.2.1. Action de l'iodure de méthyle

. Caractéristiques spectrales du composé 13 :

On observe sur le spectre RMN¹H, la présence d'un singulet à 3.86 ppm attribué au groupement CH₃. On peut noter également la présence de trois doublets dédoublés relatifs aux protons aromatiques à 7.67 ppm, 7.65 ppm, 6.92 ppm.

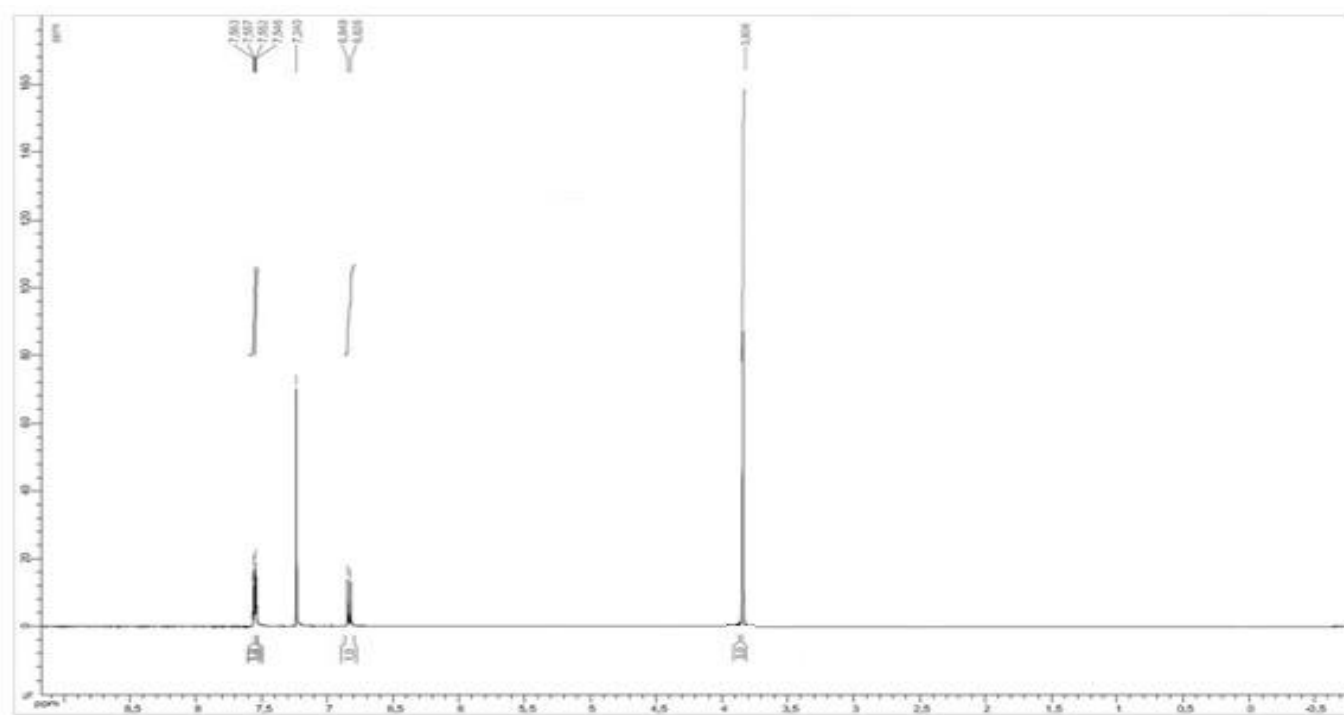


Figure 12 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 13

Le spectre RMN¹³C révèle un signal à 35.17 ppm attribuable au groupe CH₃. On remarque aussi la présence des trois carbones quaternaires du cycle aromatique à 143.89, 131.95 et 121.77 ppm.

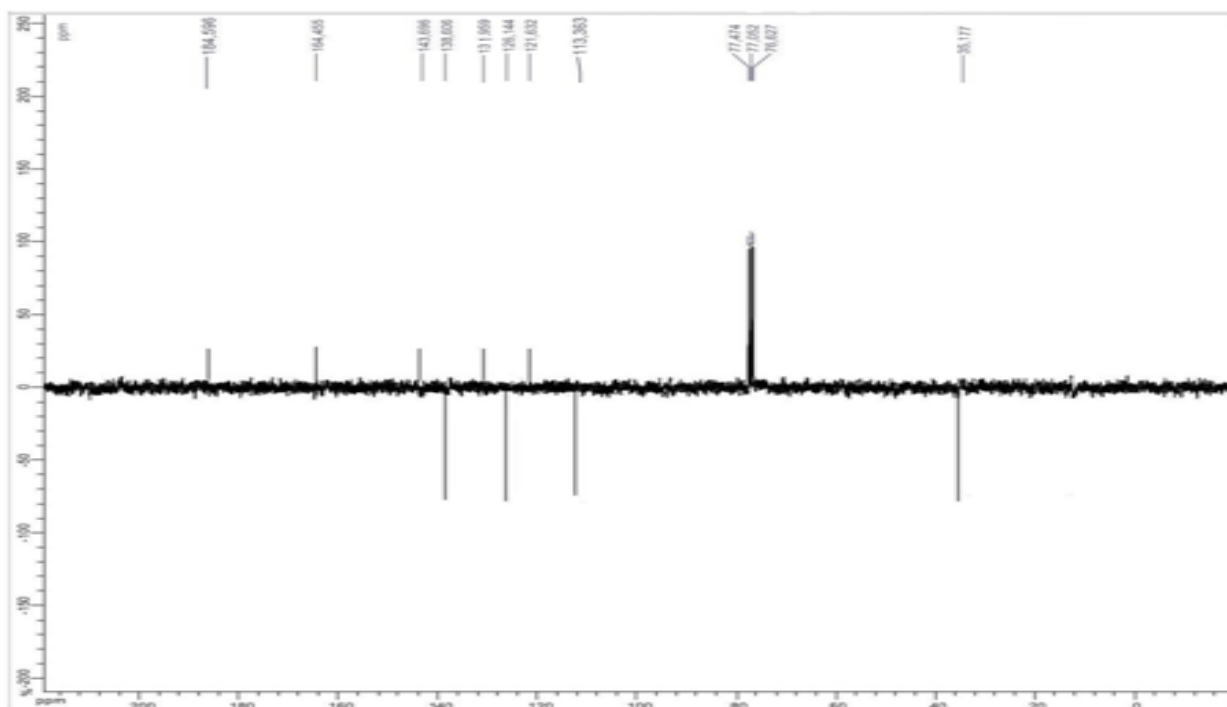


Figure 13: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 13

I.7.2.2. Action de 1-bromoethane

- Etude cristallographique du composé 14

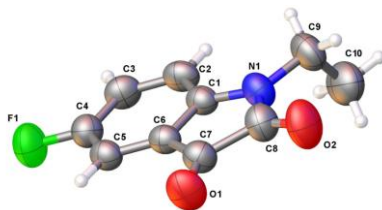


Figure 14 : ORTEP du composé 14

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$	$Z = 4$
$M_r = 193.17$	$F(000) = 400$
Triclinique, $P1$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 9.9999 (6) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.41 \times 0.2 \times 0.11$
$b = 10.3710 (8) (\text{\AA})$	$D_x = 1.426 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 10.4165 (7) (\text{\AA})$	$\theta = 2.3\text{--}25.1^\circ$
$\alpha = 98.255 (3)^\circ$	$\mu = 0.11 (\text{mm}^{-1})$
$\beta = 114.191 (3)^\circ$	Block, orange
$\gamma = 106.824 (3)^\circ$	Température = 300 K
$V = 899.71 (11) (\text{\AA}^3)$	3666 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2759 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.034$
ϕ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 26.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.2^\circ$

32987 measured reflections	$h = -12$ to 12
$T_{\min} = 0.706$, $T_{\max} = 0.745$	$k = -12$ to 12
Refinement on F^2	$l = -13$ to 13
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.119$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0502P)^2 + 0.2152P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.05$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
3666 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
255 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.18 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 7: Données cristallographiques du composé 14

I.7.2.3. Action de 1-bromobutane

- Etude cristallographique du composé 15

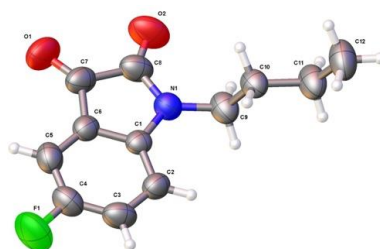


Figure 15: ORTEP du composé 15

$C_{12}H_{12}FNO_2$	$Z = 4$
$M_r = 221.23$	$F(000) = 464$
Monoclinique, $P2_1/c$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.6471 (4) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.3 \times 0.2 \times 0.08$
$b = 13.5076 (12) (\text{\AA})$	$D_x = 1.325 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 17.6645 (16) (\text{\AA})$	$\theta = 2.3\text{--}23.0^\circ$
$\beta = 90.756 (4)^\circ$	Prism, orange
$\mu = 0.10 (\text{mm}^{-1})$	Temperature = 296 K
$V = 1108.72 (17) (\text{\AA}^3)$	2258 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	1658 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.035$
φ and ω scans	$\theta_{\max} = 26.4^\circ$, $\theta_{\min} = 3.0^\circ$
21829 measured reflections	$h = -5$ to 5
$T_{\min} = 0.705$, $T_{\max} = 0.745$	$k = -16$ to 16
Refinement on F^2	$l = -22$ to 22
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.124$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0623P)^2 + 1.1723P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$S = 1.03$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
2258 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 1.13 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
193 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 8: Données cristallographiques du composé 15.

I.7.2.4. Action de 1-bromopropane

- Caractérisation cristallographique du composé 17

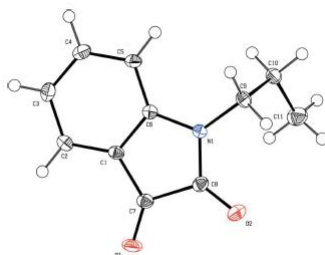


Figure 16: ORTEP du composé 17

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	$Z = 4$
$M_r = 189.21$	$F(000) = 400$
Orthorhombique, $P2_12_12_1$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.4666 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.28 \times 0.24 \times 0.10$
$b = 12.9169 (6) (\text{\AA})$	$D_x = 1.329 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 16.3857 (8) (\text{\AA})$	$\theta = 2.5\text{--}20.5^\circ$, Parallelepiped, orange
$\mu = 0.09 (\text{mm}^{-1})$	Température = 100 K
$V = 945.37 (11) (\text{\AA}^3)$	2720 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2474 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.026$
φ and ω scans	$\theta_{\max} = 30.5^\circ$, $\theta_{\min} = 2.0^\circ$
8372 measured reflections	$h = -6 \text{ to } 5$
$T_{\min} = 0.681$, $T_{\max} = 0.746$	$k = -17 \text{ to } 12$
Refinement on F^2	$l = -23 \text{ to } 22$
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$	H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.089$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.043P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.25$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.006$
2720 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.23 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
171 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.21 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 9: Données cristallographiques du composé 17

I.7.2.5. Action de 1-bromooctane

- Caractérisation cristallographique du composé 18

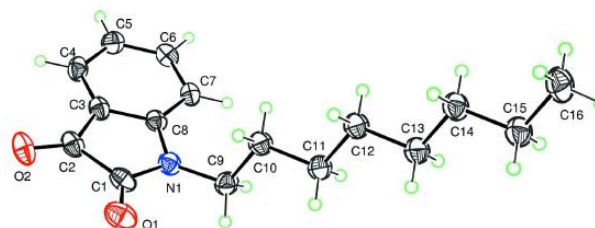


Figure 17 : ORTEP du composé 18

$C_{16}H_{21}NO_2$	$Z = 4$
$M_r = 259.34$	$F(000) = 560$
Monoclinique, $P2_1/c$	Radiation type : Cu $K\alpha$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$
$a = 20.266 (4) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.31 \times 0.07 \times 0.04$
$b = 4.6925 (1) (\text{\AA})$	$D_x = 1.214 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 15.7807 (11) (\text{\AA})$	$\theta = 3.0\text{--}73.5^\circ$
$\beta = 108.941 (18)^\circ$	Plate, orange
$\mu = 0.63 (\text{mm}^{-1})$	Temperature = 123 K
$V = 1419.5 (3) (\text{\AA}^3)$	2811 independent reflections
Oxford Diffraction SuperNova	2462 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: SuperNova (Cu) X-ray source	$R_{\text{int}} = 0.029$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 73.7^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 4.6^\circ$
13541 measured reflections	$h = -24$ to 25
$T_{\text{min}} = 0.899$, $T_{\text{max}} = 0.979$	$k = -5$ to 5
Refinement on F^2	$l = -17$ to 19
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.057$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.167$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0633P)^2 + 1.1901P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.18$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2811 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.49 \text{ e \AA}^{-3}$
172 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.22 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 10 : Données cristallographiques du composé 18.

I.7.2.6. Action de 1-bromodecane

- Caractérisation spectrale du composé 19

Le spectre RMN ^1H révèle un triplet à 0,891ppm correspondant au méthyle extrême, on peut observer la présence d'un signal sous forme de triplet déblindé à 3,729 ppm à travers l'effet inductif exercé par l'atome d'azote.

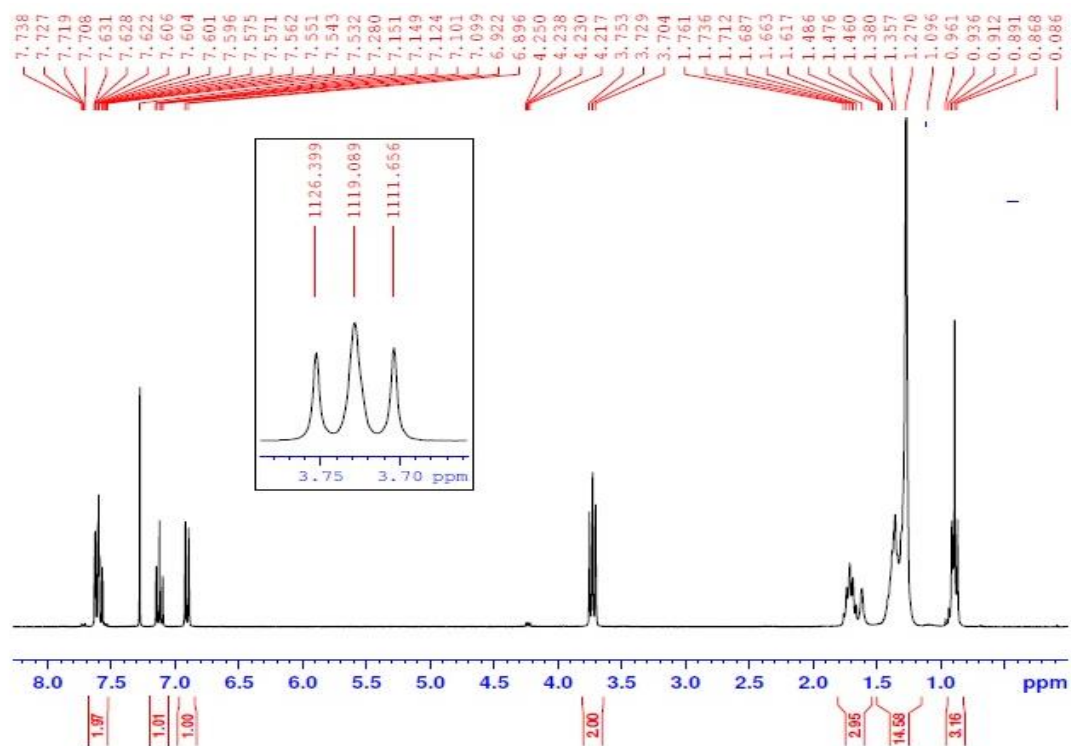


Figure 18 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 19

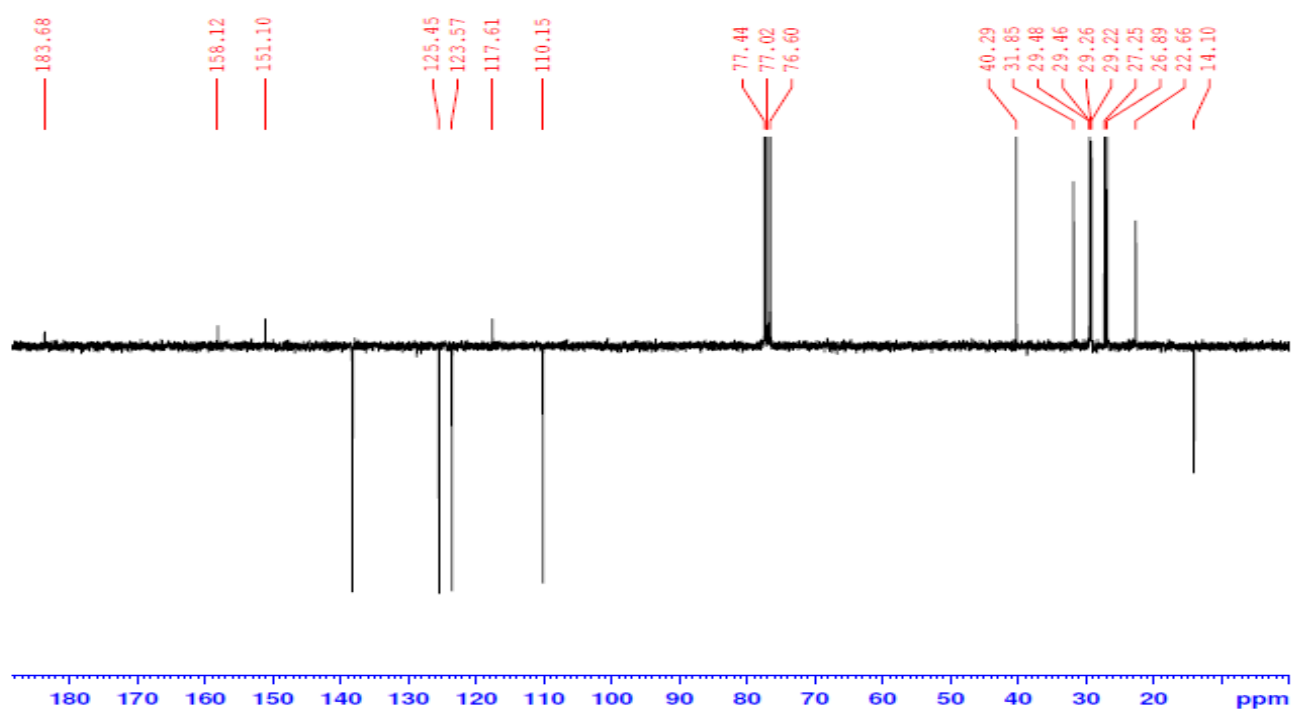


Figure 19 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 19

Sur le spectre RMN ^{13}C on remarque la présence d'un signal à 14.10 ppm correspondant au méthyle terminal, ainsi qu'un signal à 40.29 ppm correspondant au CH_2 adjacent à l'atome d'azote.

I.7.2.7. Action de 1-bromododecane

- Etude cristallographique du composé 20

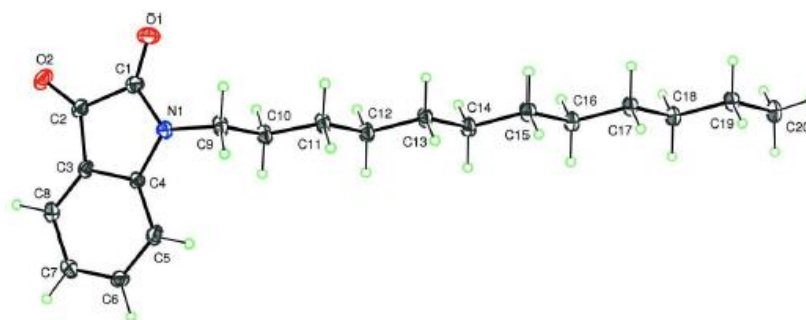


Figure 20 :ORTEP du composé 20

Sur le spectre RMN ^1H du composé **20** on a remarqué la présence :

- Un triplet à 0,91 correspondant au méthyle au bout de chaîne
- Un triplet déblindé à 3,70 par l'atome d'azote correspondant à N-CH_2

Pour la RMN ^{13}C on remarque l'existence :

- Un signal à 14,12 ppm qui indique la présence du méthyle terminal.
- Un signal à 40.29 correspond au $\text{CH}_2\text{-N}$

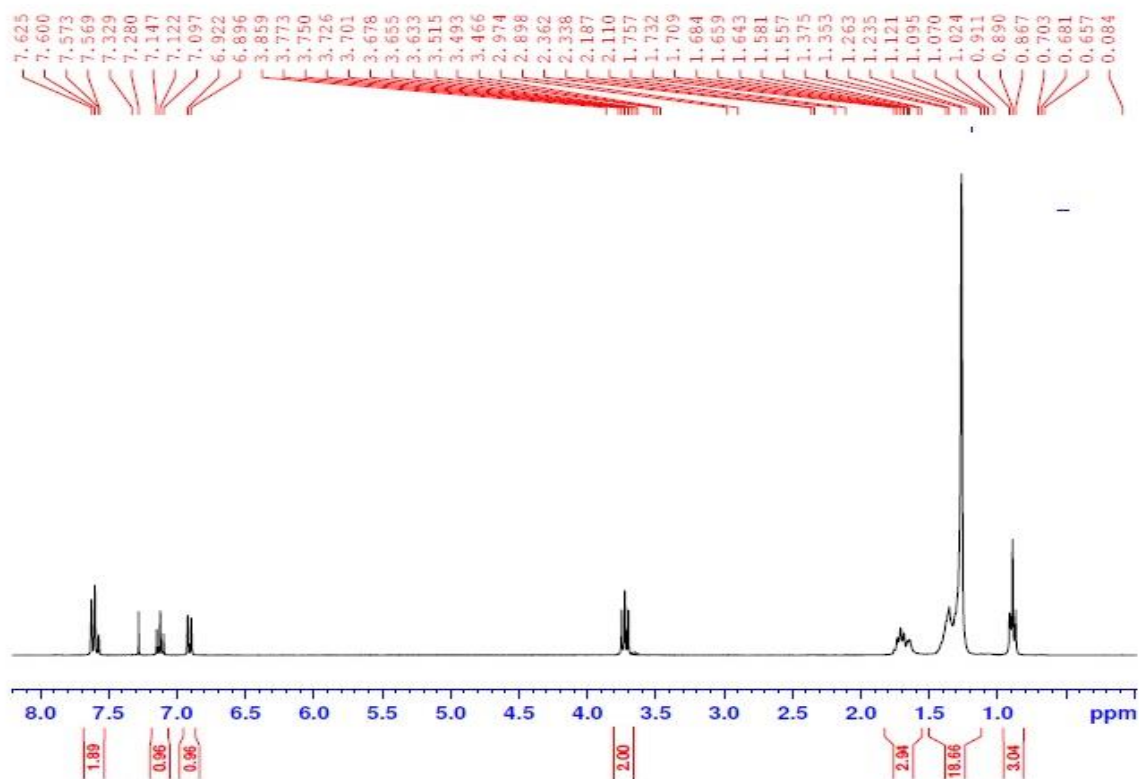


Figure 21 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 20

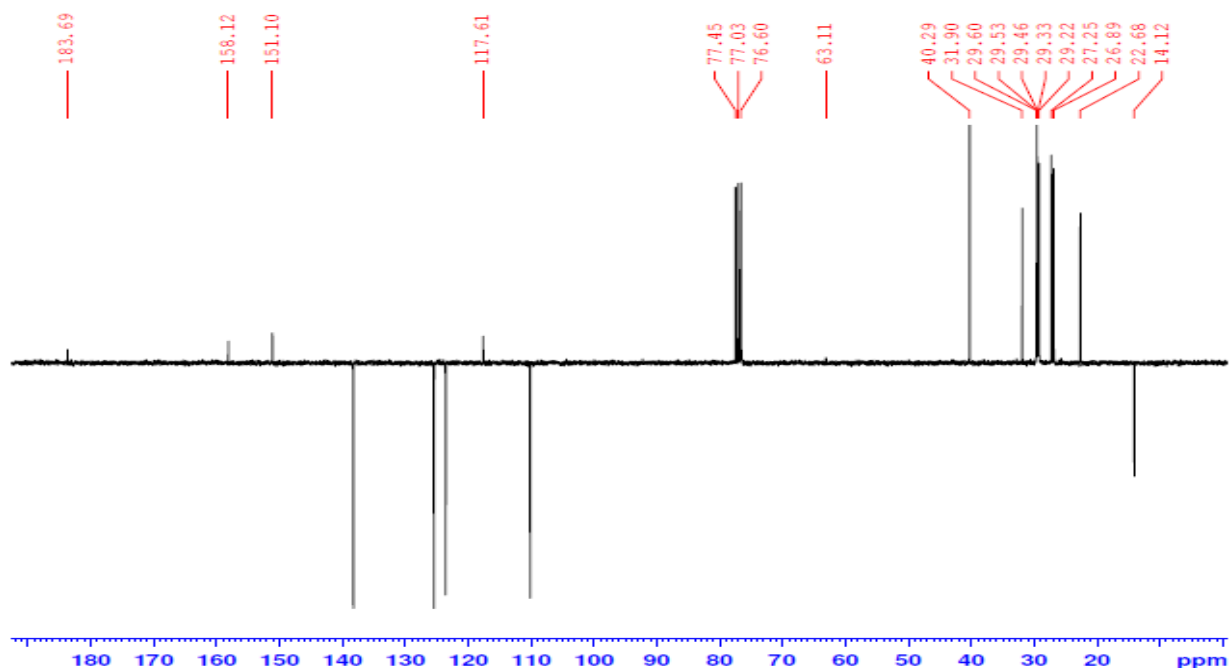


Figure 22 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 20

I.7.2.8. Action de 1-bromotetradecane

- Caractérisation spectrale du composé 21

Sur le RMN ^1H on note la présence d'un triplet à 0.9 ppm indiquant les protons méthyliques, on observe aussi un signal sous forme de triplet correspondant aux protons portés par le carbone adjacent à l'atome d'azote.

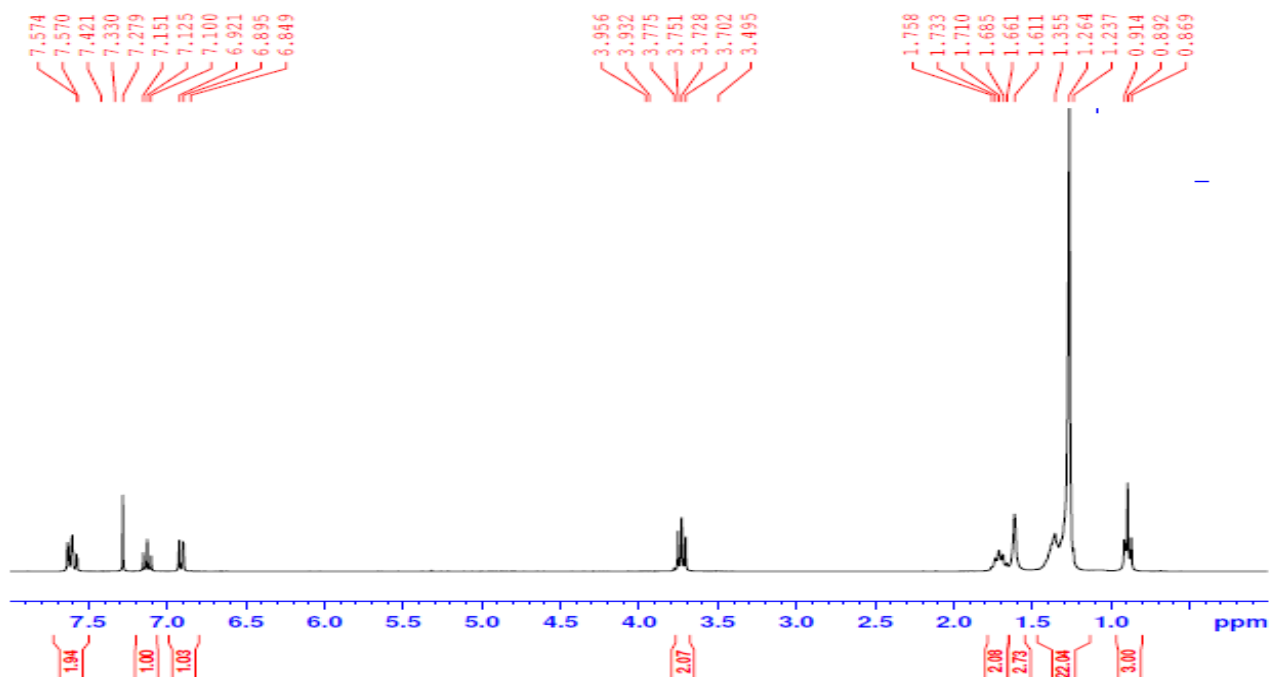


Figure 23 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 21

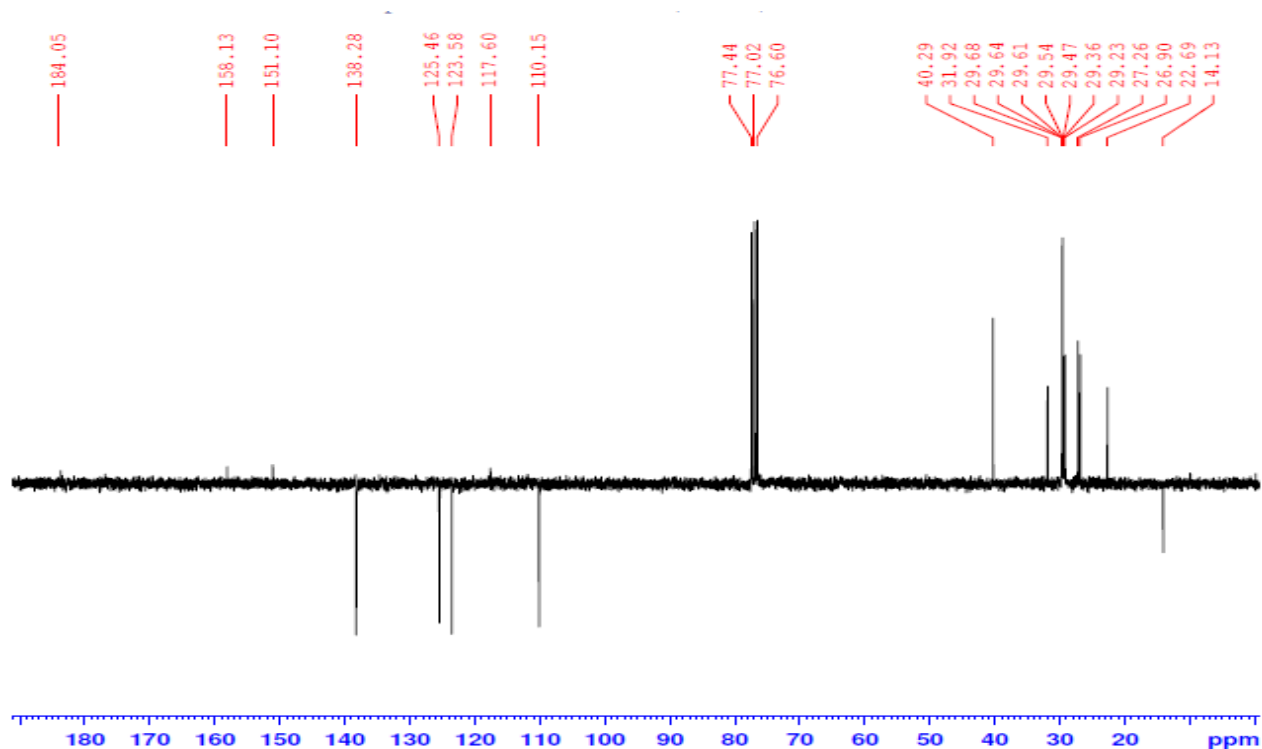


Figure 24 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 21

Et le spectre RMN ^{13}C montre la présence des signaux de CH_3 et CH_2N respectivement à 14.13 et 40.29 ppm.

I.8. Action de chlorhydrate de 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine

Sous action de chlorhydrate de 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine, en catalyse par transfert de phase solide-liquide, dans le solvant *N,N*-diméthylformamide, la 5-fluoroindoline-2,3-dione a subi une *N*-alkylation en présence de bicarbonate de potassium et de bromure de tetrabutylammonium.

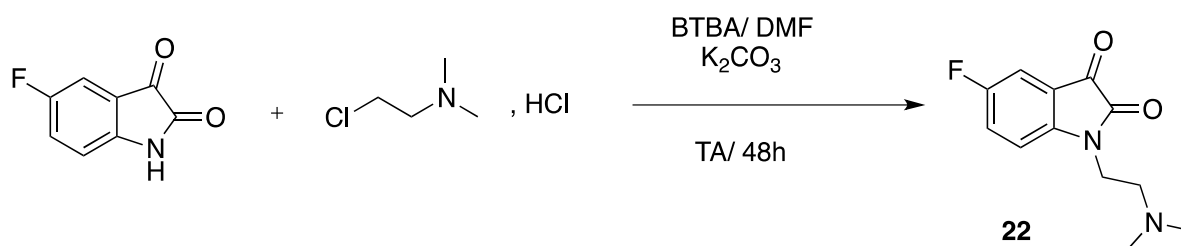


Schéma 63

- **Caractérisation spectrale du composé 22**

Le spectre RMN ^1H du composé 22 met en évidence les signaux correspondants aux protons aromatiques entre 6,83 et 7,74 ppm et ceux des groupements méthylènes à 2,51 et 3,81 ppm.

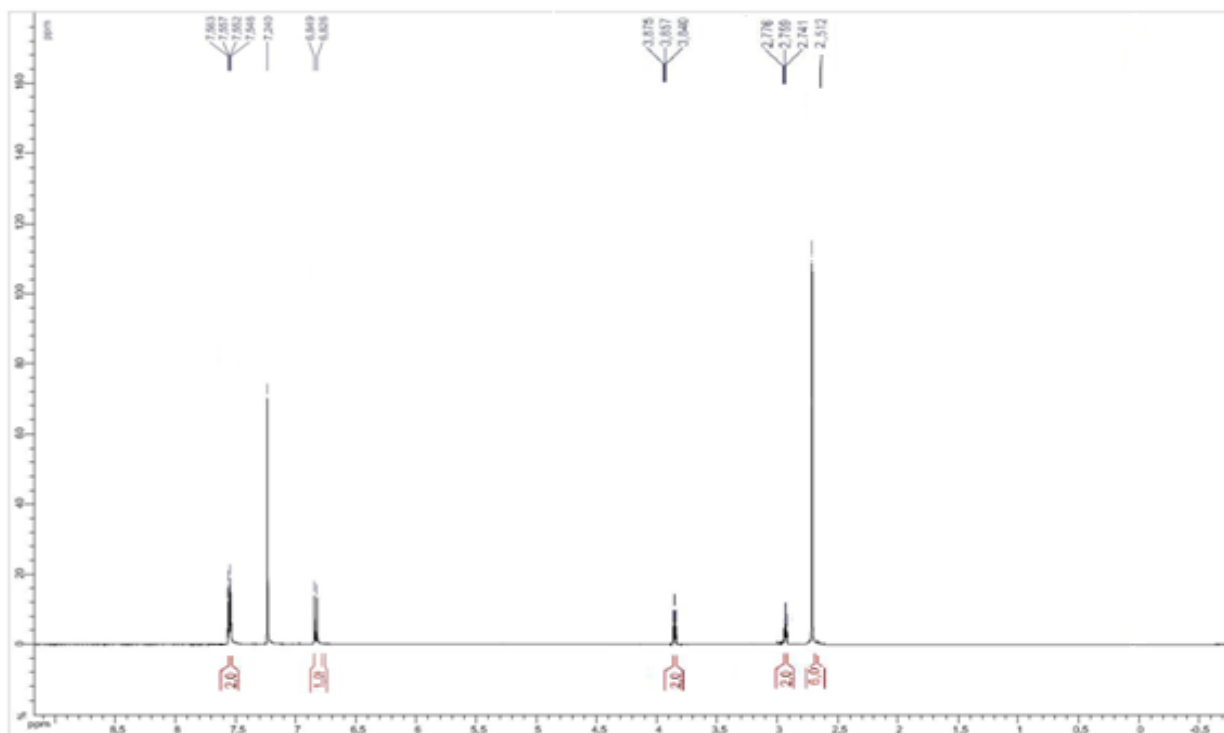


Figure 25: Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 22

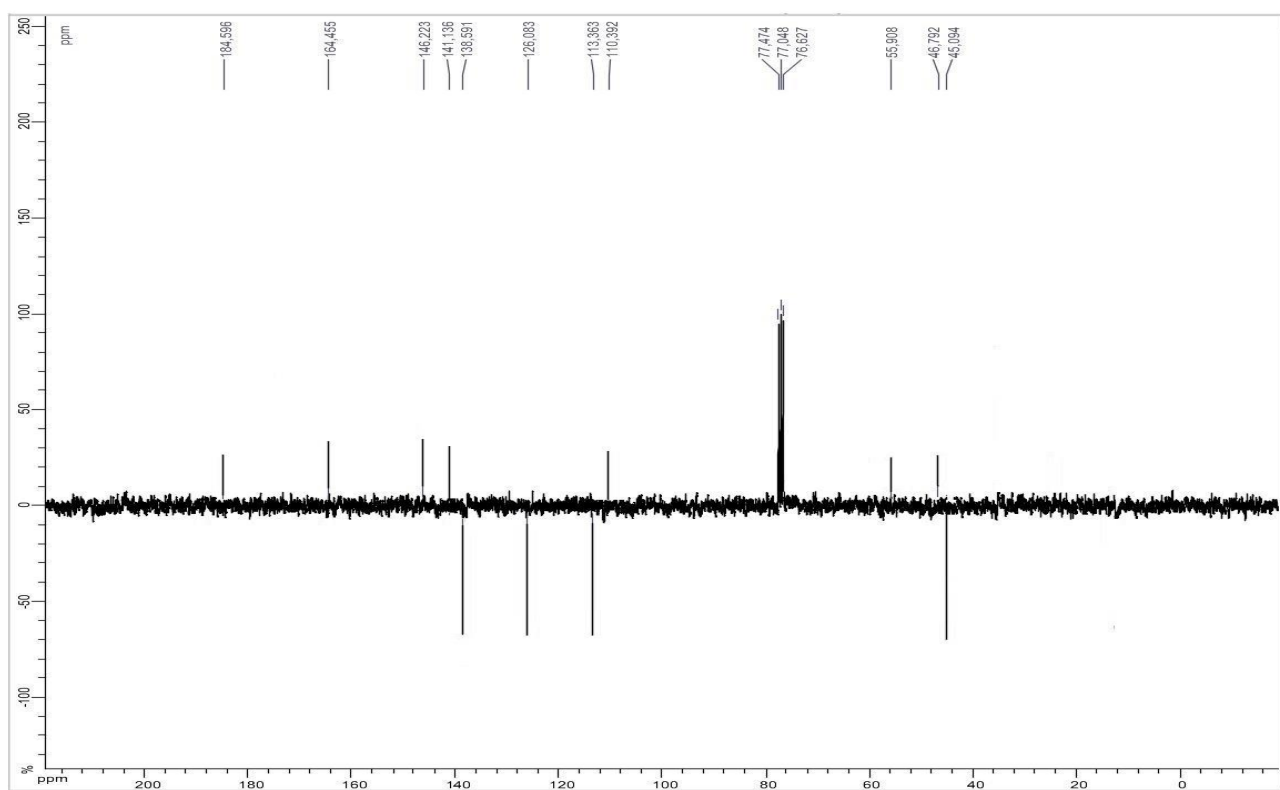
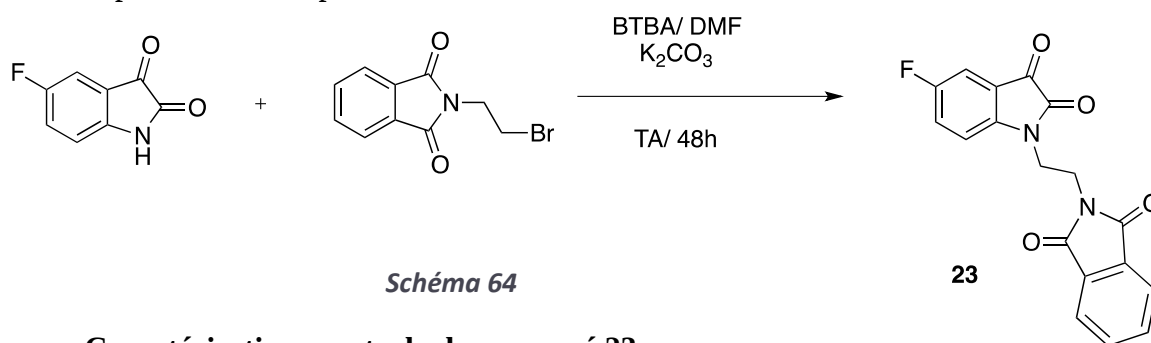


Figure 26: Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 22

De plus, le spectre RMN¹³C du composé **22** révèle, la présence d'un signal à 45.09 ppm relatif au carbone du groupe méthyle et de signaux à 184.59; 164.45 dus aux carbones des deux fonctions cétone(C=O) et amide (N-C=O) successivement.

I.9. Action de N-(2-bromoéthyl)phthalimide

En procédant de la même façon décrite auparavant, nous avons mis en réaction notre substrat 5-fluoroindoline-2,3-dione avec le N-(2-bromoéthyl)phthalimide à température ambiante pendant 48h en présence de K₂CO₃ et BTBA.



• Caractérisation spectrale du composé **23**

La structure du composé **23** a été caractérisée par les données spectrales (RMN ¹H et ¹³C). Le spectre RMN ¹H montre des signaux à 1.26 et 1.61 ppm relatifs aux protons des deux groupements CH₂ du radicale phthalimide, et des signaux entre 6.91 et 7.84 ppm relatifs aux protons aromatiques du composé **23**.

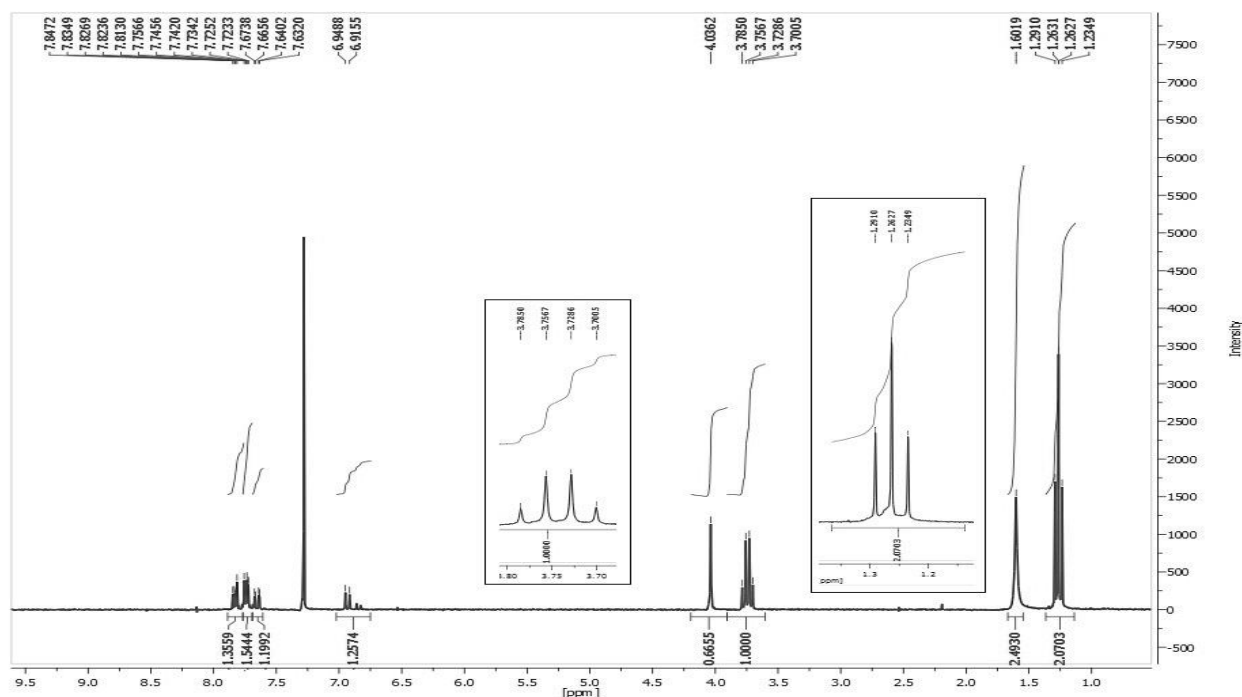


Figure 27: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **23**.

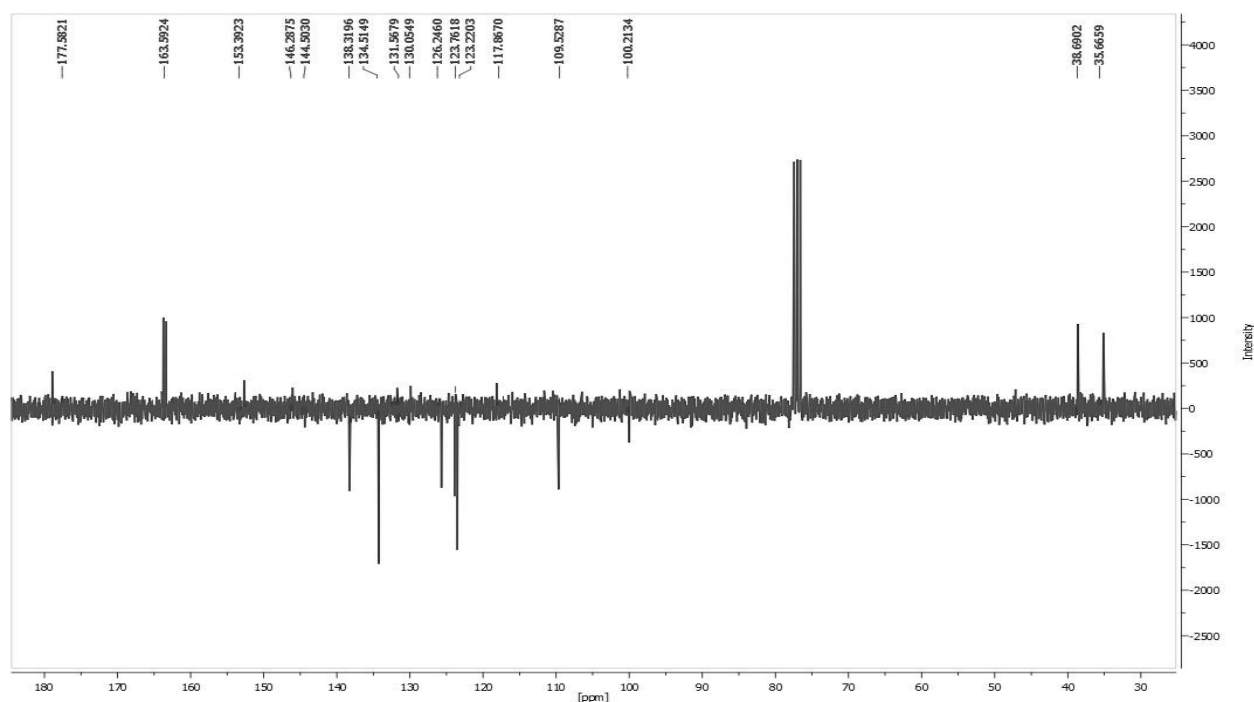


Figure 28: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 23

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 28) montre des signaux à 35.9 et 38.8 ppm relatifs aux groupements CH_2 . On observe également les carbones ($\text{C}=\text{O}$) à 177.7 ppm et 163.9 ppm.

I.10. Action d'éthane-1,2-diol

Les substances contenant un motif dioxalane sont utilisées dans une large gamme d'applications, notamment dans les produits de beauté et les médicaments, les colorants et les revêtements, les assainisseurs d'air, ainsi les piles et les textiles.

Dans cette réaction nous avons mis l'éthane-1,2-diol en contact avec 1*H*-indole-2,3-dione et nous avons porté le mélange au reflux de benzène et de l'acide *p*-toluènesulfonique.

Le composé 24 obtenu est l'analogue de quelques produits synthétisés de la famille des dioxane-indole [4,5] qui ont des activités pharmaceutiques potentiels.

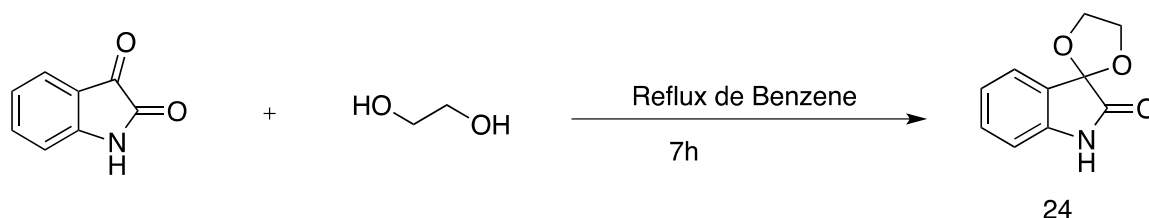


Schéma 65

- Caractérisation cristallographique du composé 24**

Nous avons pu isoler les cristaux utilisés pour réaliser une étude cristallographique, après la recristallisation du composé obtenu dans l'éthanol à température ambiante, nous avons trouvé

des cristaux jaunes sous forme de prismes qui cristallisent dans un système orthorhombique (figure 29).

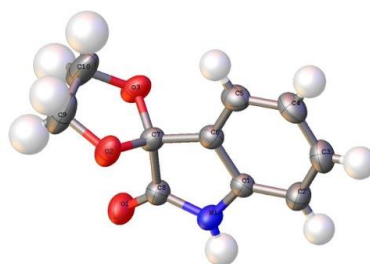


Figure 29: ORTEP du composé 24

$C_{10}H_9NO_3$	$Z = 4$
$M_r = 191.18$	$F(000) = 400$
Triclinique, $P1$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 7.4760 (3) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.27 \times 0.15 \times 0.10$
$b = 5.6558 (2) (\text{\AA})$	$D_x = 1.449 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 20.9453 (9) (\text{\AA})$	$\theta = 5.4\text{--}73.6^\circ$
$\beta = 97.989 (2)^\circ$	Prism, yellow
$\mu = 0.89 (\text{mm}^{-1})$	Température = 296 K
$V = 998.50 (11) (\text{\AA}^3)$	1827 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	1638 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.05$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 73.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 5.2^\circ$
2081 measured reflections	$h = -10$ to 10
$T_{\text{min}} = 0.968$, $T_{\text{max}} = 0.977$	$k = -7$ to 7
Refinement on F^2	$l = -29$ to 29
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0503$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.1521$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0549P)^2 + 0.2993P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.033$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2549 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
131 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 11: Données cristallographiques du composé 24.

I.11. Action de 2,3-diamino-5-bromopyridine

Cette réaction repose sur la condensation de la 1-octylindoline-2,3-dione avec le 2,3-diamino-5-Bromopyridine au reflux de xylène durant 18h ; elle permet d'avoir le composé 25 que nous avons purifié et recristallisé à température ambiante dans l'éthanol (Schéma 66).

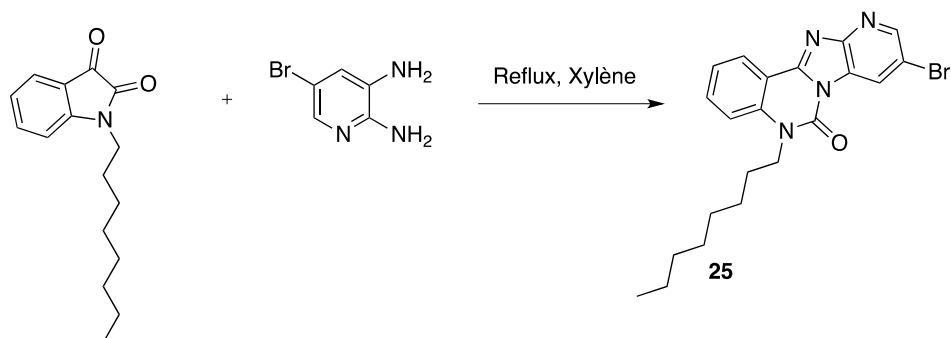


Schéma 66

- Etude cristallographique du composé 25



Figure 30: ORTEP du composé 25

$C_{21}H_{23}BrN_4O$	$Z = 4$
$M_r = 427.34$	$F(000) = 880$
Monoclinic, $P2_1/c$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 20.1086 (18) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.30 \times 0.09 \times 0.07$
$b = 5.8689 (6) (\text{\AA})$	$D_x = 1.488 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 18.0645 (15) (\text{\AA})$	$\theta = 2.3\text{--}27.5^\circ$, Needle, colourless
$\mu = 2.17 (\text{mm}^{-1})$, $\beta = 116.490 (6)^\circ$	Température = 100 K
$V = 1908.1 (13) (\text{\AA}^3)$	4443 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	3283 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.063$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.1^\circ$
16093 measured reflections	$h = -25$ to 26
$T_{\text{min}} = 0.538$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -6$ to 7
Refinement on F^2	$l = -24$ to 23
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.047$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0533P)^2 + 2.5883P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
4443 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.78 \text{ e \AA}^{-3}$
245 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.83 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 12 : Données cristallographiques du composé 25.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons synthétisé de nouveaux composés dérivés de la 5-*fluoroindoline-2,3-dione* et la 1*H-indole-2,3-dione* à travers des réactions d'alkylation en position d'azote, en procédant par la méthode de la catalyse par transfert de phase solide-liquide. En suivant un mode opératoire bien précis, que nous avons décrit précédemment, et sous l'action de différents agents alkylants de choix (des chaînes carbonées de différentes tailles ; cinnamyle; benzyle; propionitrile; N,N-diéthyleéthylamine et de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine; N-dimethylethylamine; phthalimide) en fonction de l'intérêt de leurs applications, nous avons ainsi synthétisé une série des dérivés de l'isatine alkylé

Nous avons également procédé à des réactions de condensation de l'isatine alkylé avec le 2,3-*diamino-5-bromopyridine* et l'*éthane-1,2-diol*.

Par la suite en vue de synthétiser de nouvelles structures hétérocycliques nous avons examiné l'action de l'allyle et du propargyle pour préparer des dérivés de l'isatine comme agent de départ dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

La majorité des produits synthétisés ont été recristallisés et confirmés par une méthode sans ambiguïté qui est la résolution structurale par diffraction des rayons X et aussi sur la base des données spectrales de RMN^1H et $RMN^{13}C$.

Partie expérimentale

Notes Techniques :

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F 254 (épaisseur 0,2mm). La révélation est effectuée par un champ ultra-violet à 254 nm.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil électrothermal (banc kofler).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont effectués sur un appareil Bruker AC 300 et 400.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (**TMS**), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré **CDCl₃** ou le **DMSO-*d*₆** deutéré. Les constantes de couplage (**J**) sont exprimées en Hertz (**Hz**).

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux **s**: singulet; **d**: doublet; **dd**: doublet de doublet; **t**: triplet; **q**: quadruplet; **m**: multiplet.

Les notations utilisées sont : **Cq**: carbone quaternaire; **C_{arom}**: Carbones aromatiques; **éq**: Équivalent.

Les structures RX ont été réalisées sur un diffractomètre X8 APEX II (Bruker-AXS) à Lille 1.

Alkylation de 1H-indole-2,3-dione et de 5-Fluoroindoline-2,3-dione

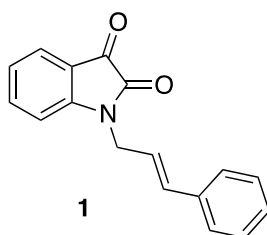
Action de bromure de cinnamyle

Mode opératoire :

Le mélange de 0,3 g de 1H-indole-2,3-dione (2,04 mmol) avec 0,33g de carbonate de potassium (2,39 mmol) et 0,06g de bromure de tétra-n-butylammonium (0,2 mmol) dans 20ml de solvant N, N-diméthylformamide a été mis sous agitation magnétique, puis le bromure de cinnamyle (2,44 mmol) a été ajouté goutte à goutte, à température ambiante pendant 48h. la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince.

Après filtration des sels, le solvant est éliminé sous pression réduite, et le mélange repris par le dichlorométhane pour précipiter les sels restants. Après une deuxième filtration et évaporation du solvant le résidu obtenu est purifié en utilisant la chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)). Le produit final a été recristallisé dans l'éthanol.

1-cinnamylindoline-2,3-dione



C₁₇H₁₃NO₂ [M=263,28 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=87 ; F (°C) =139 ; Rf= 0.68
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.71-7.79(m, 2H, H_{Ar}); 7.54-7.62 (m, 2H, H_{Ar}); 7.48 (d, 2H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =3Hz); 7.38-7.43 (m, 2H, H_{Ar}) ; 6.91(d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =12Hz); 3.75-3.80(m, H, CH) ; 3.58-3.62 (m, H, CH) ; 1.10-1.18 (m, 2H, CH₂) .
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) : δ (ppm) 188.01(C=O); 165.12 (N-C=O); 148.67, 136.19, 128.85, 116.52 (Cq); 134.2, 130.12, 125.56, 124.52, 124.01, 122.12 (CH_{Ar}); 131.43, 128.51 (CH) ; 45.16(CH₂).

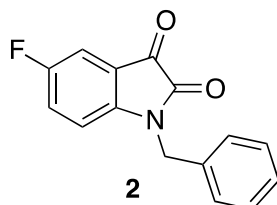
Action de chlorure de benzyle

A un mélange de 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmol), nous avons ajouté 0,3g de carbonate de potassium (2,18 mmol), 0,08g de bromure de tétra-n-butylammonium (0,18 mmol) et 2,27g de chlorure de benzyle (2.1 mmol) dans 20ml de DMF.

Le mélange a été mis sous agitation magnétique durant 48h à température ambiante.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : (acétate d'éthyle / hexane : 1/2)).

1-benzyl-5-fluoroindoline-2,3-dione



$C_{15}H_{10}FNO_2$ [M=255,24 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

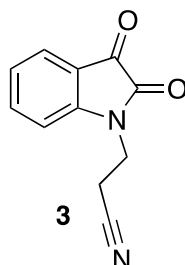
- Rdt (%)=61 ; F (°C) =148 ; R_f = 0.70
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 7.70 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.53 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.47 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.46-7.48 (m, 5H, H_{Ar}) ; 4.98(s, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$;75MHz) : δ (ppm) 183.45(C=O) ; 164.69 (N-C=O) ; 144.69, 141.98, 118.24 (Cq) ; 138.77, 137.44, 129.38, 128.40, 127.98, 125.54, 112.45 (CH_{Ar}) ; 44.37 (CH_2).

Action de bromure de propionitrile

A une solution de 0,3g de 1H-indole-2,3-dione (2,04 mmoles) dans 20ml de DMF, nous avons ajouté 0,33g du K_2CO_3 (2,39 mmoles), 0.06g du BTBA (0,2 mmol) et le réactif alkylant qui est le bromure de propionitrile (2.44 mmoles). Le mélange a été agité durant 48h à température ambiante.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de silice.

3-(2,3-dioxindolin-1-yl)propanenitrile



$C_{11}H_8N_2O_2$ [M=200,19 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

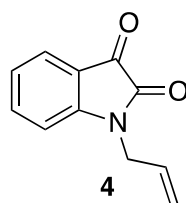
- Rdt (%)= 52 ; F (°C)= 99 ; R_f = 0.65

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 7.78 (1H, d, $^4J = 2.0$ Hz); 7.70 (1H, d, $^4J = 2.01$ Hz); 7.21 (1H, d, $^3J = 9$ Hz); 3.98 (2H, t, $^3J = 6.98\text{Hz}$); 3.58 (2H, t, $^3J = 12.12$ Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 177.28 (-C=O); 148.7 (N-C=O); 139.57 (Cq); 132.52 (CH_{Ar}); 119.94 (CH_{Ar}); 117.88 (Cq); 116.63 (CH_{Ar}); 108.41 (CH_{Ar}); 49.79 (CH_2); 21.54(CH_2).

Action du bromure d'allyle

A une solution de 0,3g de 1*H*-indole-2,3-dione (2,04 mmoles) ou de 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmole), on a ajouté K_2CO_3 (2,39 mmoles), BTBA (0,2 mmol) avec 1.2 équivalent de bromure d'allyle dans 20ml de DMF à T.A pendant 48h par CTP solide-liquide. Les réactions ont été traitées suivant le protocole expérimental décrit précédemment.

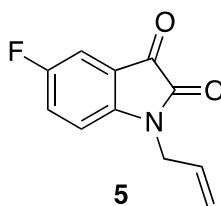
1-allylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ [$M=187,19$ g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%) = 87 ; F ($^{\circ}\text{C}$) = 159 ; $R_f = 0.67$
- RMN ^1H δ ppm: 6.9-7.3 (m, 4H, CH_{Ar}); 5.854-5.912 (m, 1H, -CH =); 5.20-5.32 (m, 2H, =CH₂); 4.35 (d, 2H, -N-CH₂)
- RMN ^{13}C δ ppm: 157.91, 150.83 (C=O); 143.189, 130.692, 110.89 (-CH =); 118.66 (=CH₂), 42.52 (N-CH₂).

1-allyl-5-fluoroindoline-2,3-dione



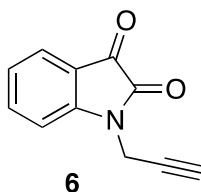
$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_2$ [$M=205,19$ g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%) = 78%; F ($^{\circ}\text{C}$) = 169 ; $R_f = 0.76$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δ ppm 7.59-7.62 (m, 2H, H_{Ar}); 6.93 (d, H, H_{Ar} , $^3J_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$); 5.82-5.94 (m, 1H, CH); 5.29-5.38 (m, 2H, CH₂); 4.45 (d, 2H, CH₂, $^4J_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) δ ppm: 183.20 (C=O); 157.31 (N-C=O); 148.11, 131.07, 118.98 (Cq); 138.68, 130.56, 112.82 (CH_{Ar}); 125.72 (C=CH); 118.78 (C=CH₂); 44.33 (CH₂).

Action du bromure de propargyle

A 0,3g de 1*H*-indole-2,3-dione (2,04 mmoles) on a ajouté 0,33g du K₂CO₃ (2,39 mmoles), 0,06g du BTBA (0,2 mmol) et 2,44 mmoles du bromure de propargyle, l'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le mélange est agité à T.A durant 48heurs. Après l'élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est lavé à l'eau distillée puis filtré. On a utilisé la chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane) pour purifier le résidu obtenu.

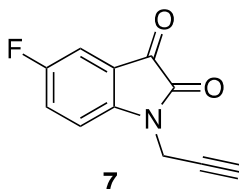
1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione



C₁₁H₇NO₂ [M=185,18 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=92%; F (°C)=160 ; R_f= 0.70
- RMN ¹H: 4.321 (d, 2H, CH₂, J=2.55 Hz); 2.32 (t, 1H, ≡CH, J=2.5 Hz); 7.608-7.679(C_{Ar})
- RMN ¹³C: 158.80,142.62 (C=O); 29.46(CH₂); 73.34(≡CH);, 110.15-138.28(C_{Ar})

5-fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione



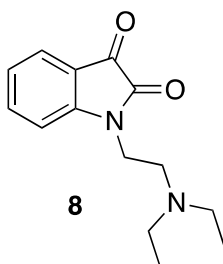
C₁₁H₆FNO₂ [M=203,17 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=72%; F (°C)=168 ; R_f= 0.62
- RMN ¹H: 4.478 (d, 2H, CH₂, J=2.6 Hz); 2.53 (t, 1H, ≡CH, J=2.8 Hz); 7.650-7.890(C_{Ar})
- RMN ¹³C:157.12 ,152.02(C=O); 29.55(CH₂); 74.23(≡CH); 112.21-142.18(C_{Ar})

Action de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine

On met dans un ballon de 100 ml 0,3g de 1*H*-indole-2,3-dione (2,04 mmoles) ou 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmole), 2,39 mmoles de K₂CO₃, 0,2 mmoles de BTBA dans 20 ml de DMF, et on introduit lentement 2,44 mmoles de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine sous agitation pendant 48h. Lorsque la réaction est terminée on va suivre le même protocole expérimental décrit auparavant.

1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione

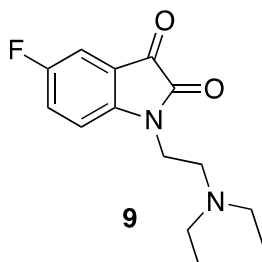


C₁₄H₁₈N₂O₂ [M=246,30 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=77 ; R_f= 0.72
- ¹H NMR (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.71 (1H, td, J³ = 7.31, J³ = 8.3, J⁴ = 1.42 Hz); 7.68 (1H, dd, J³ = 7.93, J⁴ = 1.44); 7.52 (1H, dd, J³ = 8.7, J⁴ = 1.38); 7.31 (1H, td, J³ = 7.31, J³ = 7.91, J⁴ = 1.39); 4.3 (2H, t, J³ = 7.28); 3.1 (2H, t, J³ = 7.28); 2.68 (4H, q, J³ = 7.22), 1.02 (6H, t, J³ = 7.2).
- ¹³C NMR (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 183.5 (-C=O); 158.9 (N-C=O); 144.1 (Cq); 130 (CH_{Ar}); 125.01 (CH_{Ar}); 121 (CH_{Ar}); 120.2 (Cq); 113.4 (CH_{Ar}); 53.62 (CH₂); 51.4 (CH₂); 48.3 (CH₂, CH₂); 12 (CH₃, CH₃).

1-(2-(diethylamino)ethyl)-5-fluoroindoline-2,3-dione



C₁₄H₁₇FN₂O₂ [M=264,30 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

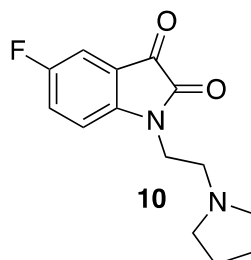
- Rdt (%)=74 ; R_f= 0.64
- NMR ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.77 (1H, d, J⁴ = 1.52 Hz); 7.23 (1H, dd, J³ = 8.41, J⁴ = 1.49); 7.15 (1H, d, J³ = 8.38); 4.16 (2H, t, J³ = 7.25); 3.11 (2H, t, J³ = 7.2); 2.65 (4H, q, J³ = 7.21), 1.02 (6H, t, J³ = 7.22).
- NMR ¹³C (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 185.02 (-C=O); 160 (N-C=O); 159 (C-F); 145.21 (Cq); 121.1 (Cq); 119 (CH_{Ar}); 115.9 (CH_{Ar}); 113.04 (CH_{Ar}); 53.98 (CH₂); 51.87 (CH₂); 49.43 (CH₂, CH₂); 13.2 (CH₃, CH₃).

Action de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine

A un mélange de 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmole), on a ajouté 0,3g de carbonate de potassium (2,18 mmoles), 0,08g de bromure de tétra-n-butylammonium (0,18 mmole) et 0,37g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine (2,1 mmoles) dans 20ml de DMF. Le mélange a été mis sous agitation magnétique durant 48h à température ambiante.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : (acétate d'éthyle / hexane : 1/2)).

5-fluoro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)indoline-2,3-dione



$C_{14}H_{15}FN_2O_2$ [M=262,28 g/mol]

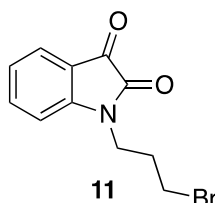
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=69 ; F (°C) = 129 ; R_f = 0.70
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.76 (1H, d, 4J = 2.72 Hz); 7.7 (1H, dd, 3J = 8, 4J = 2.62 Hz); 6.81 (1H, d, 3J = 10.72 Hz); 3.42 (2H, t, 3J = 8.50 Hz) ; 2.23 (4H, s), 1.45 (2H, q, 3J = 10 Hz, 4J = 3.51 Hz), 1.28 (4H, s).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 176.43 (-C=O); 149.24 (N-C=O); 139.76 (Cq); 128.50 (CH_{Ar}); 119.82 (CH_{Ar}); 117.93 (Cq); 116.86 (CH_{Ar}); 109.54 (C-Br); 59.2 (CH_2); 23.75 ($2CH_2$) ; 19.97 ($2CH_2$); 13.83 (CH_2).

Action des chaines carbonées halogénées

2,04 mmoles de 1H-indole-2,3-dione ou 1,81 mmoles de 5-Fluoroindoline-2,3-dione sont dissoutes dans une solution de 20 ml de N, N-diméthylformamide dans un ballon bicol de 100 ml, on introduit 2,39 mmoles de K_2CO_3 , 0,2 mmoles de BTBA avec 1,2 éq de la chaîne carbonée halogénée. Les réactions ont été portées sous agitation magnétique pendant 48h à température ambiante en utilisant la CTP. En suivant le même protocole expérimental décrit précédemment, pour l'évaporation des solvants et l'élimination des sels, puis on a chromatographie les produits obtenus sur une colonne de gel de silice (éluant (acétate d'éthyle /Hexane)). Le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.

1-(3-bromopropyl)indoline-2,3-dione

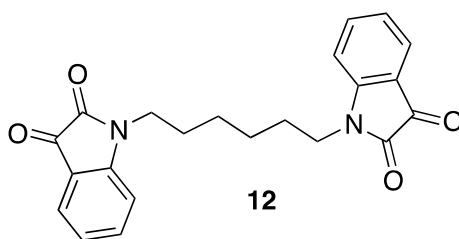


$C_{11}H_{10}BrNO_2$ [M=268,11 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=90 ; F (°C) = 65 ; R_f= 0.61
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.67-7.69 (dd, H, CH_{Arom}, J⁴_{H-H}= 1.5 Hz, J³_{H-H} = 4.3 Hz) ; 7.66 (d, H, CH_{Arom}, J⁴_{H-H} = 1.9 Hz) ; 6.98 (d, H, CH_{Arom}, J³_{H-H} = 6.2 Hz) ; 3.84 (t, 2H, CH₂, J³_{H-H} = 5.3 Hz) ; 3.50 (t, 2H, CH₂, J³_{H-H} = 5.0 Hz) ; 1.91-1.98 (m, 2H, CH₂).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm): 181.58 (C=O) ; 160.72 (N-C=O) ; 145.36, 131.72, 118.99(C_q); 134.35, 130.53, 124.17(CH_{Arom}); 38.16, 33.58, 31.04(CH₂).

1,1'-(hexane-1,6-diyl)bis(indoline-2,3-dione)



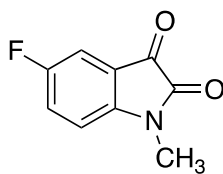
12

$C_{22}H_{20}N_2O_4$ [M=376,41 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=86 ; F (°C) = 97 ; R_f= 0.69
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.31-7.72 (m, 8H, CH_{Arom}) ; 3.67 (t, 4H, 2CH₂-N, J⁴ = 7.2 Hz) ; 1.54 (m, 4H, 2CH₂) ; 1.34 (m, 4H, 2CH₂)
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm): 182.42 (2C=O) ; 158.56 (2N-C=O) ; 144.21 (2C_q), 131.02 (2C_q); 124.19 (2CH_{Ar}), 121.27 (2CH_{Ar}); 118.97 (2C_q) ; 112.56 (2CH_{Ar}) ; 26.91, 28.50, 28.52, 49.6 (6CH₂).

5-fluoro-1-methylindoline-2,3-dione



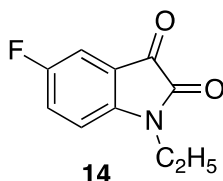
13

$C_9H_6FNO_2$ [M=179,15 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=71 ; F (°C) = 65 ; R_f= 0.71
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.67 (d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} = 3Hz); 7.65 (d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} = 3Hz); 6.92 (d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} = 6Hz); 3.86 (s, CH₃) .
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 186.28(C=O); 164.69 (N-C=O); 143.89, 131.95, 121.77 (C_q); 138.69, 126.45, 112.45 (CH_{Ar}); 35.17 (CH₃).

1-ethyl-5-fluoroindoline-2,3-dione

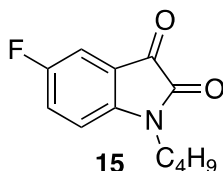


$C_{10}H_8FNO_2$ [M=193,17 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=86 ; F (°C) = 70 ; R_f= 0.69
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.56-7.59 (m, 3H, H_{Ar}) ; 3.72-7.79(m,2H, CH₂.); 1.28 (t, CH₃, $^3J_{H-H}$ = 6Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 186.65 (C=O); 163.38 (N-C=O); 142.86, 129.49, 122.96 (Cq); 137.78, 125.47, 111.39 (CH_{Ar}); 35.18 (CH₂); 12.47 (CH₃).

1-butyl-5-fluoroindoline-2,3-dione

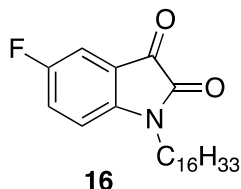


$C_{12}H_{12}FNO_2$ [M=221,23 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=73 ; F (°C) = 78 ; R_f= 0.72
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.10-7.61 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 4.01 (t, 2H, CH₂-N; J = 7.2Hz); 1.67 (m, 2H, CH₂); 1.42 (h, 2H, CH₂, J_{H-H} =6.8Hz); 0.91 (t, CH₃, J= 7.2Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 182.90 (C=O); 158.01 (N-C=O); 144.11, 119.57, 117.98 (Cq); 114.77, 111.58 (CH_{Ar}); 50.10 (CH₂-N); 30.51 (CH₂) ; 20.33 (CH₂) ; 15.21(CH₃).

5-fluoro-1-hexadecylindoline-2,3-dione



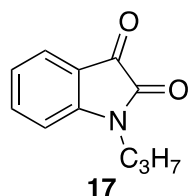
$C_{24}H_{36}FNO_2$ [M=389,55 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt = 57 ; F(°C) = 73 ; R_f : 0.68
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.95 (1H, d, 4J = 1.74 Hz); 7.43 (1H, dd, 3J = 8.47 Hz, 4J = 1.75 Hz); 7.11 (1H, d, 3J = 8.46 Hz); 3.92 (2H, t, 3J = 6.97 Hz) ; 1.64 (2H, q, 3J = 7.16 Hz, 4J = 6.97 Hz), 1.32 (26H, m), 0.86 (3H, t, 3J = 7 Hz).

- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 185.6 (-C=O); 159.1 (N-C=O); 145.6 (Cq); 133.1 (CH_{Ar}); 125 (CH_{Ar}); 120.3 (Cq); 119.1 (CH_{Ar}); 111.2 (C-Br); 52.6 (CH_2); 36.1; 32.2; 31.8; 30.4; 30.1; 29.6; 29.2; 28.9; 28.5; 28.1; 27.8; 24.9; 24.5 (CH_2 , CH_2); 20.4 (CH_3).

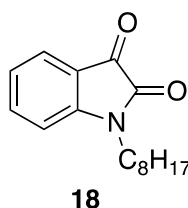
1-propylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [M=189,21 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt = 80 ; F($^{\circ}\text{C}$) = 67 ; R_f : 0.72
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.13-7.51 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 3.67 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, J = 7.2); 1.47 (h, 2H, CH_2 , J = 6.8Hz); 0.95 (t, 3H, CH_3 , J = 7.2Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 183.02 (C=O); 157.11 (N-C=O); 144.13, 119.62 (Cq); 114.77, 113.56, 112.96, 111.58 (CH_{Ar}); 51.13 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 29.11 (CH_2) ; 13.23(CH_3).

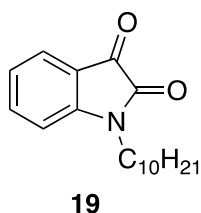
1-octylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [M=259,34 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt = 82 ; F($^{\circ}\text{C}$) = 70 ; R_f : 0.74
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.23-7.77 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 4.02 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, J = 7Hz); 1.86 (q, 2H, CH_2) ; 1.26(m, 10H, 5 CH_2); 0.98 (t, CH_3 , J = 6.9Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 182.05 (C=O); 157.88 (N-C=O); 144.16, 119.44 (Cq); 138.66, 125.75, 112.98, 111.58(CH_{Ar}); 50.16 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 32.76 (CH_2); 31.26 (CH_2); 29.37 (CH_2); 27.03 (CH_2) ; 24.54 (CH_2) ; 22.54 (CH_2) ; 14.47 (CH_3).

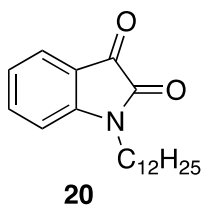
1-decylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M=287,40 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt = 80 ; F(°C) = 75 ; R_f : 0.74
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) : δ (ppm) 7.25-7.75 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 4.10 (t, 2H, CH₂-N, J = 6.9Hz) ; 1.75 (q, 2H, CH₂) ; 1.32 (m, 14H, 7CH₂) ; 0.98 (t, CH₃, J= 7.2Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75MHz): δ(ppm) 182.45 (C=O) ; 158.02 (N-C=O) ; 144.126, 119.32 (Cq) ; 139.41, 125.89, 113.07, 111.58(CH_{Ar}) ; 49.12 (CH₂-N) ; 32.86 (CH₂) ; 31.45 (CH₂) ; 29.52 (CH₂) ; 27.27 (CH₂) ; 24.86 (CH₂) ; 24.98 (CH₂) ; 22.32 (CH₂) ; 22.74 (CH₂) 15.02 (CH₃).

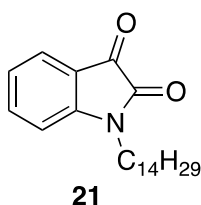
1-dodecylindoline-2,3-dione



C₂₀H₂₉NO₂ [M=315,45 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt = 74 ; F(°C) = 80 ; R_f : 0.78
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) : δ (ppm) 7.35-7.78 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 4.12 (t, 2H, CH₂-N, J = 7Hz) ; 1.79 (m, 4H, 2CH₂) ; 1.29 (m, 16H, 8CH₂) ; 0.95 (t, CH₃, J= 7.2Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75MHz): δ(ppm) 182.35 (C=O) ; 157.11 (N-C=O) ; 144.21, 119.55 (Cq) ; 138.47, 124.92, 113.27, 112.92(CH_{Ar}) ; 50.16 (CH₂-N) ; 32.91 (CH₂) ; 31.57 (CH₂) ; 29.67 (CH₂) ; 27.52 (CH₂) ; 25.22 (CH₂) ; 24.97 (CH₂) ; 23.02 (CH₂) ; 22.54 (CH₂) ; 22.74 (CH₂) ; 20.13 (CH₂) 15.02 (CH₃).

1-tetradecylindoline-2,3-dione



C₂₂H₃₃NO₂ [M=343,5 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

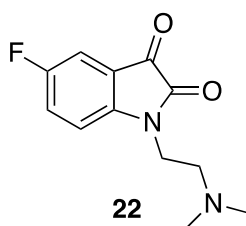
- Rdt = 69 ; F(°C) = 86 ; R_f : 0.8
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) : δ (ppm) 7.32-7.71 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 4.15 (t, 2H, CH₂-N, J = 7.2Hz) ; 1.83 (m, 4H, 2CH₂) ; 1.31 (m, 20H, 10CH₂) ; 0.89 (t, CH₃, J= 7.2Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75MHz): δ(ppm) 182.12 (C=O) ; 157.01 (N-C=O) ; 144.04, 119.71 (Cq) ; 138.51, 125.01, 112.28, 111.98(CH_{Ar}) ; 50.74 (CH₂-N) ; 32.91 (CH₂) ; 31.64 (CH₂) ; 29.78 (CH₂) ; 27.52 (CH₂) ; 25.33 (CH₂) ; 24.99 (CH₂) ; 23.02 (CH₂) ; 22.54 (CH₂) ; 22.81 (CH₂) ; 20.13 (CH₂) ; 19.45 (CH₂) ; 19.00 (CH₂) ; 15.02 (CH₃).

Action de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-dimethylethylamine

On introduit dans un ballon de 100 ml 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmole), 0,3g de carbonate de potassium (2,18 mmoles), 0,08g de bromure de tétra-n-butylammonium (0,18 mmole) et 0,31g de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-dimethylethylamine (2,18 mmoles) dans 20ml de DMF. La réaction a été portée sous agitation magnétique pendant 48h à température ambiante en suivant la catalyse par transfert de phase solide-liquide.

Lorsque la réaction est terminée on va suivre le même protocole expérimental décrit avant pour le traitement et la purification du résidu.

1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-fluoroindoline-2,3-dione



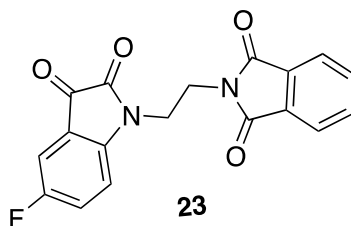
C₁₂H₁₃FN₂O₂ [M=236,24 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt = 69 ; F(°C) = 92 ; R_f : 0.8
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) 7.83-7.56 (m, 2H, H_{Ar}) ; 6.90 (d, H, H_{Ar}, J=9Hz); 3.81(t, 2H, CH₂, J=9Hz); 2.75(t, 2H, CH₂, J=9Hz); 2.51(m, 6H, CH₃).
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm :184.76(C=O); 164.62(N-C=O); 146.45, 141.12, 110.18(C_q); 138.77, 126.45, 113.62(CH_{Ar}); 55.59, 46.62 (CH₂); 45.47(CH₃).

Action de N-(2-bromoéthyl)phthalimide

A une solution de 0,3g de 5-Fluoroindoline-2,3-dione (1,81 mmole), et du DMF en présence de 0,3g de carbonate de potassium (2,18 mmoles), 0,08g de bromure de tétra-n-butylammonium (0,18 mmole), on ajoute lentement en quantité stoechiométrique le N-(2-bromoéthyl) phthalimide (0,55g, 2,18 mmoles). La réaction a été suivie par CCM, puis la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-5-fluoroindoline-2,3-dione



C₁₈H₁₁FN₂O₄ [M=338,29 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

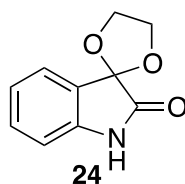
- Rdt = 79 ; F(°C) = 92 ; R_f : 0.66
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.84 (1H, d, ⁴J= 3.7 Hz); 7.75 (2H, dd, 3J= 5.64, ⁴J= 2.4); 7.67 (2H, dd, ³J= 12.5 Hz, 4J= 2.5 Hz); 6.91 (1H, d, ³J= 9.8 Hz); 4.00 (1H, s) ; 3.72 (1H, q, ³J= 12.7 Hz); 1.61 (2H, s); 1.26 (2H, t, ³J= 8.5 Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 177.5 (-C=O); 163.5 (-C=O); 153.3 (N-C=O); 146.2 (C_q); 138.3 (CH_{Ar}); 134.5 (2 CH_{Ar}); 131.5, 130.1 (2C_q); 126.2, 123.2 (2 CH_{Ar}); 117.8 (C-Br); 109.5 (CH_{Ar}); 38.6, 35.6 (CH₂, CH₂).

Action d'éthane-1,2-diol

Dans un mélange de 0,3g de 1H-indole-2,3-dione (2,04 mmoles) et 20 ml du benzène en présence de l'acide *p*-toluènesulfonique APTS (quantités catalytiques), on a ajouté 0,15 ml de l'éthane-1,2-diol (2,45 mmol) lentement puis la réaction a été portée au reflux sous agitation durant 8h.

La réaction a été suivie par CCM, puis la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle) et le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.

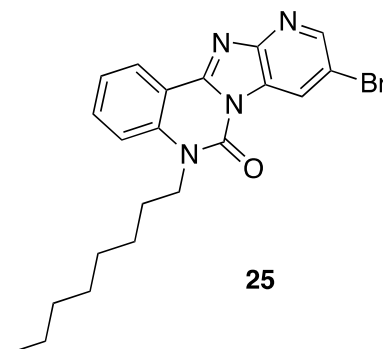
spiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one



C₁₀H₉NO₃ [M=191,18 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt =89 ; F(°C) = 183 ; R_f : 0.68
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.23-7.52 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 3.89 (dd, 4H, 2CH₂).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ(ppm) 167.15 (C=O); 147.11, 130.72 (C_q); 110.68, 127.45, 129.31 (CH_{Ar}); 105.73 (C_q) ; 65.16 (2CH₂)

9-bromo-5-octylpyrido[2',3':4,5]imidazo[1,2-c]quinazolin-6(5H)-one



C₂₁H₂₃BrN₄O [M=426,11 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/8)

- Rdt =32 ; F(°C) >250 ; R_f : 0.30
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.32-7.91 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 4.12 (t, 2H, CH₂-N, J= 6.9) ; 1.23-1.4(m, 10H, CH₂) ;0.92(t, 3H, CH₃)
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ(ppm) 152.42 (C=O); 150.21, 141.92, 140.71, 130.82 (C_q); 149.01, 131.93, 127.93, 128.02,(C_{Ar}) ; 50.11(CH₂-N) ;32.78, 29.51, 29.3, 27.8, 27. 87, 21.93 (CH₂) ; 14.21 (CH₃)

Références

- [1] M. Makosza, *Mod. Synthetic. method. waked*, **7** (1976).
- [2] W. Weber, G.W. Gokel. Phase transfer catalysis in organic synthesis. *Springer Science & Business Media*. **4** (2012).
- [3] N.H. Ahabchane, E.M. Essassi. *J. Soc. Chem.Tun.*, **8**, 753 (2000).
- [4] F.D. Popp. *In Anticonvulsants*, edited by J. A. VtDA. New York: Academic Press (1977).
- [5] F.D. Popp. *Heterocycl. Chem.* **21**, 1641-1643 (1984).

***Chapitre 3 : Synthèse de nouveaux
systèmes hétérocycliques par la
cycloaddition 1,3-dipolaire***

Introduction

La littérature montre un nombre élevé d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 [1-2], mais puisque nos réactions se limitent à la cycloaddition des azides sur les alcynes, et les nitriles oxydes sur des allyles nous nous sommes intéressés et limités dans notre mise au point bibliographique, à ce type de réactions.

I- Cycloaddition 1.3-dipolaire par l'oxime

I.1.Généralités sur les 2-isoxazolines

Les 2-isoxazolines sont des hétérocycles à 5 atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Elles sont apparentées aux oxazoles qui sont les hétérocycles de base de cette famille. Les 2-isoxazolines ont deux propriétés intéressantes au niveau synthétique : elles sont un point d'arrivée intéressant, puisque plusieurs molécules d'intérêt biologique comportent un cycle 2-isoxazoline. Elles servent aussi d'intermédiaire clé de synthèse où leur formation est un point tournant pour la transformation de l'hétérocycle en d'autres fonctions. Au cours des années, Les potentialités synthétiques des 2-isoxazolines sont considérables et font de ces composés des intermédiaires dans la synthèse de nombreux produits naturels [3-5] et pharmacophores importants dans la chimie médicinale.

I.2. Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile constituent une classe de dipôle-1,3 très réactif dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Ils peuvent réagir aisément avec les liaisons multiples : carbone-carbone, carbone-azote, carbone-soufre, carbone-oxygène. Etant donné leur forte aptitude à se dimériser, voire même à se polymériser [6-7], en absence de toute forme acétylénique ou oléfinique, ils sont directement générés « in-situ » en présence d'une base forte, l'hypochlorite de sodium en milieu biphasique : eau /dichlorométhane. Cette base présente l'avantage de combiner, à la fois, la chloration du précurseur, ainsi que sa déshydro-halogénéation sans toutefois affecter les doubles liaisons [8].

Les oxydes de nitrile se condensent très facilement et d'une façon hautement régiosélective sur les dipôlarophiles éthyléniques et acétyliniques monosubstitués conduisant respectivement aux isoxazolines et aux isoxazoles [9-10] avec de bon rendements (*Schéma 67*).



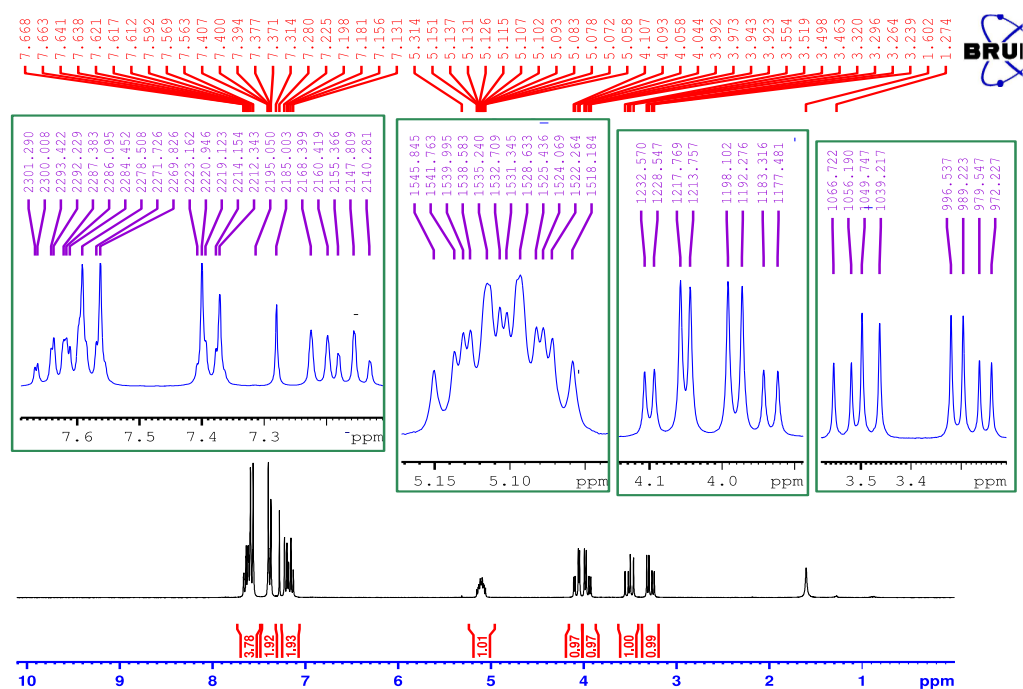


Figure 31: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 1

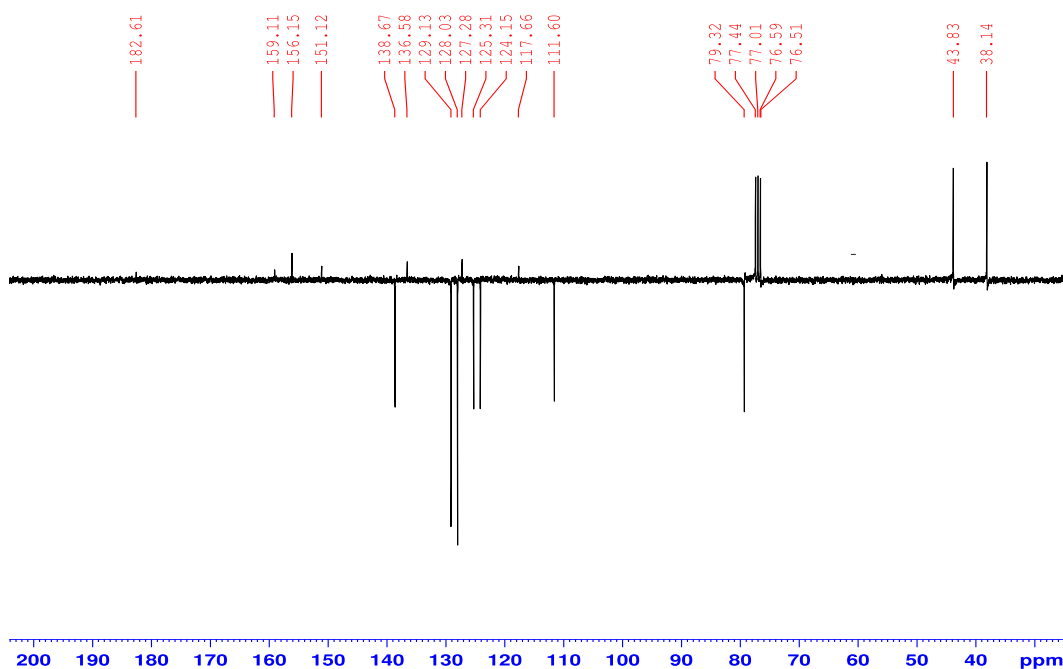


Figure 32: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 1

• Caractéristiques spectrales du composé 2

Le spectre RMN1H du composé 2 montre l'existence d'un massif attribuable au groupe CH_2 isoxazoline entre 3.23 et 3.54 ppm, et un massif intégrant les protons aromatiques entre 7.15 et 7.81 ppm.

II.2. Action de 4-nitrobenzaldehyde d'oxime

La condensation de la 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione avec 4-nitrobenzaldehyde d'oxime, dans le chloroforme à 0 °C durant 4h en présence de l'eau de javel, conduit à l'obtention du produit **3** (Schéma 69).

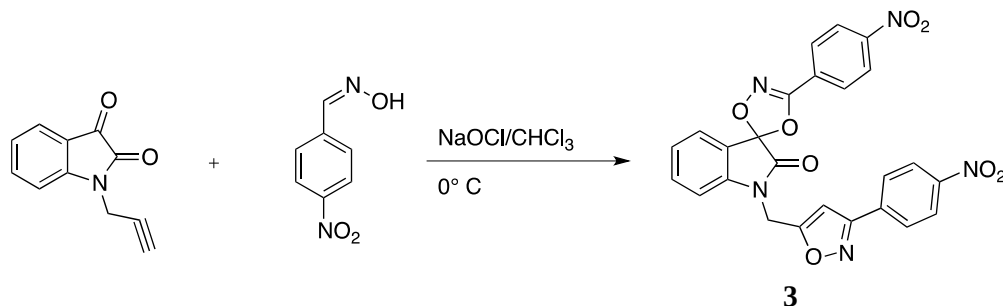


Schéma 69

• Caractéristiques spectrales du composé **3**

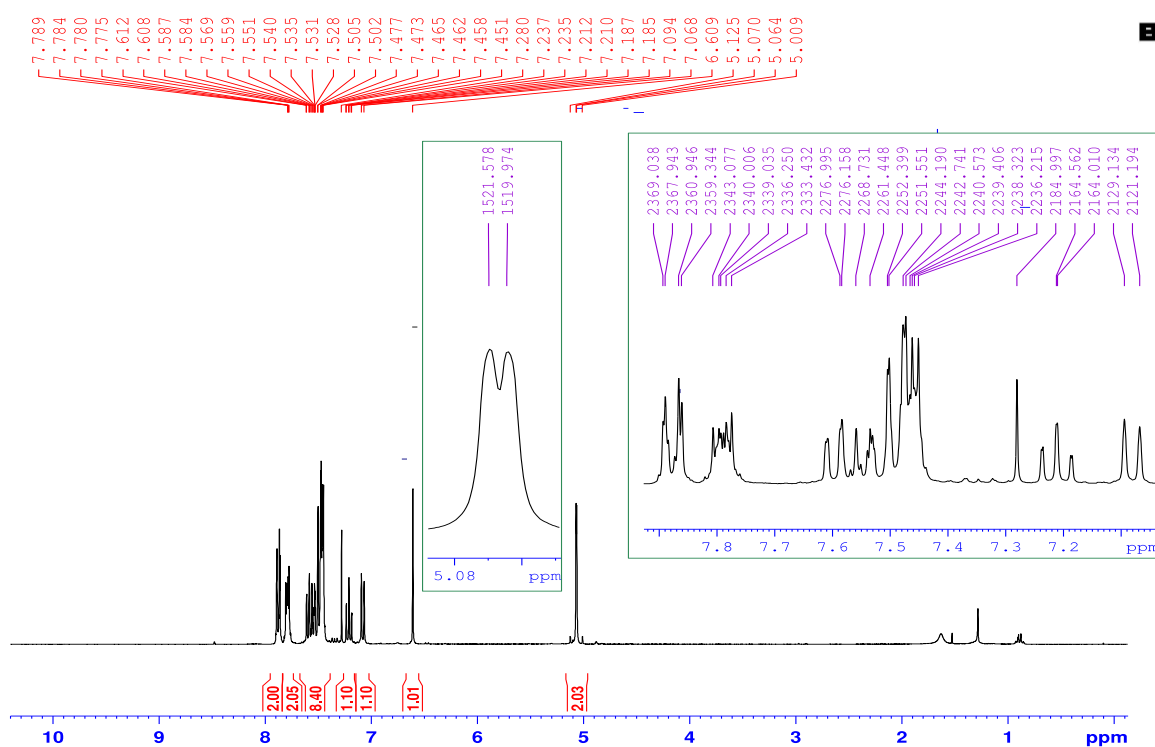


Figure 35: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **3**

Sur le spectre RMN du proton du composé **3**, on remarque la présence d'un doublet correspond au proton CH_2 à 5.06 ppm et un signal sous forme d'un singulet correspond au proton CH à 6.6 ppm.

Le spectre RMN¹³C du composé **3**, révèle la présence d'un signal à 35.71 ppm attribué au carbone CH₂ et des signaux à 168.71 et 159.67 ppm des C=O.

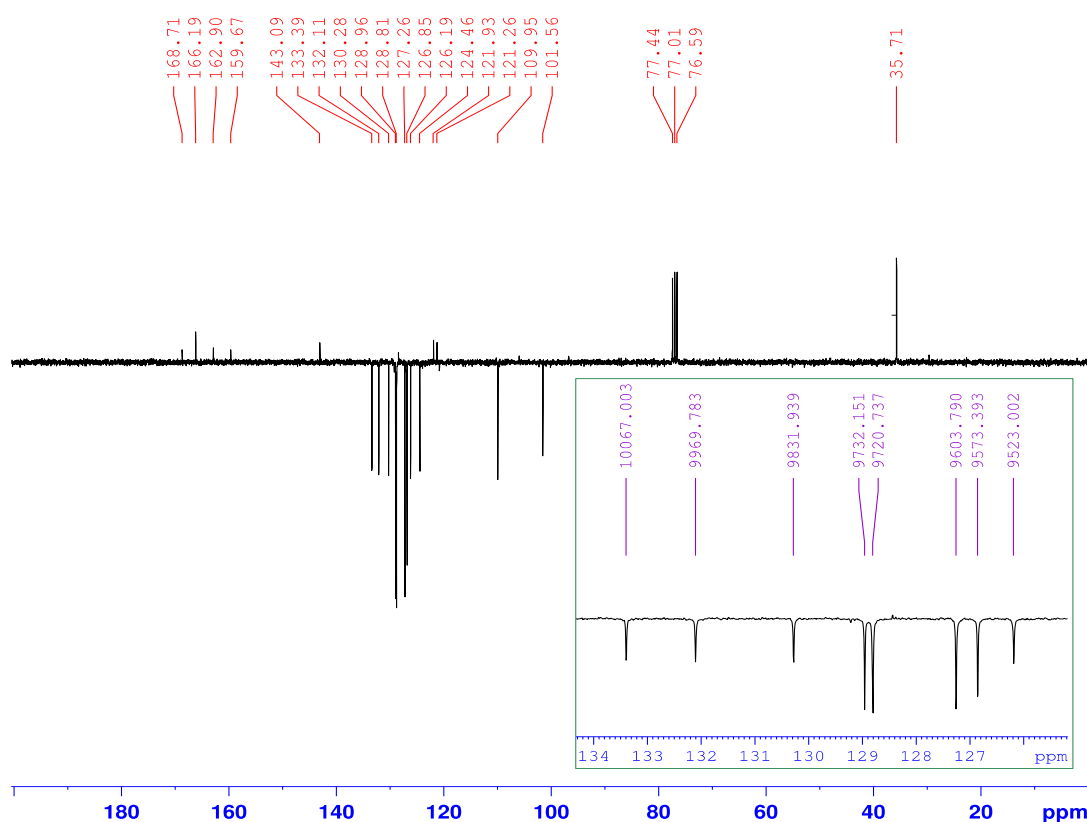


Figure 36: Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé **3**

II.3. Action de 9-anthraldehyde d'oxime

La condensation de la 1-allyl-5-fluoroindoline-2,3-dione avec 9-anthraldehyde d'oxime, dans le chloroforme à 0 °C en présence de l'eau de javel pendant 4h, conduit à l'obtention de deux cycloadduits **4**, **5** (Schéma 70).

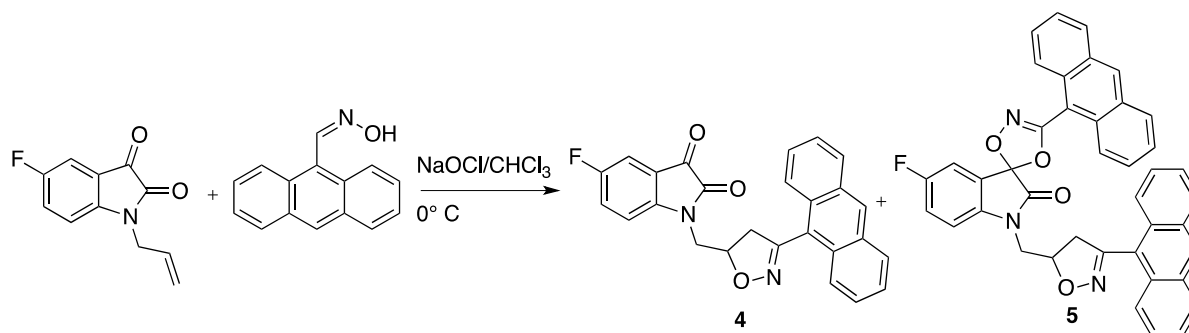


Schéma 70

- **Caractéristiques spectrales du composé 4**

Le spectre RMN du proton du composé **4**, montre la présence d'un multiplet correspond au proton aromatique entre 7.67 et 7.69 ppm et un signal correspond au proton isoxazolinique CH entre 5.04 ppm.

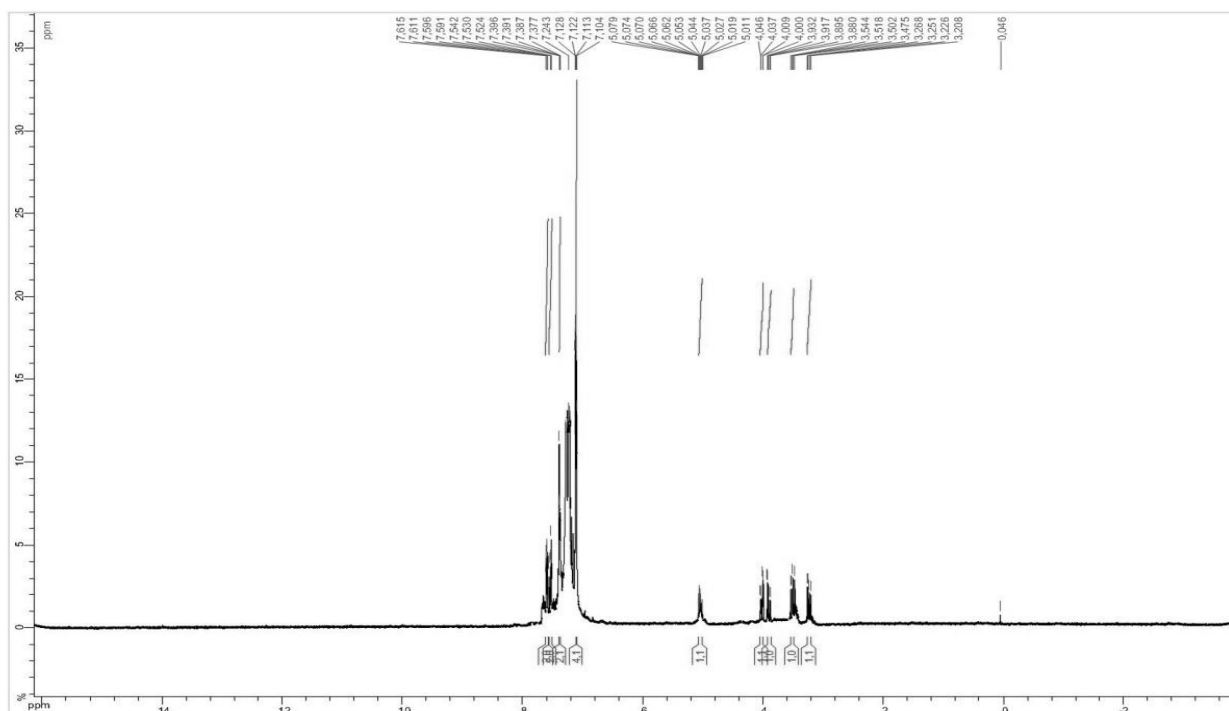


Figure 37 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 4

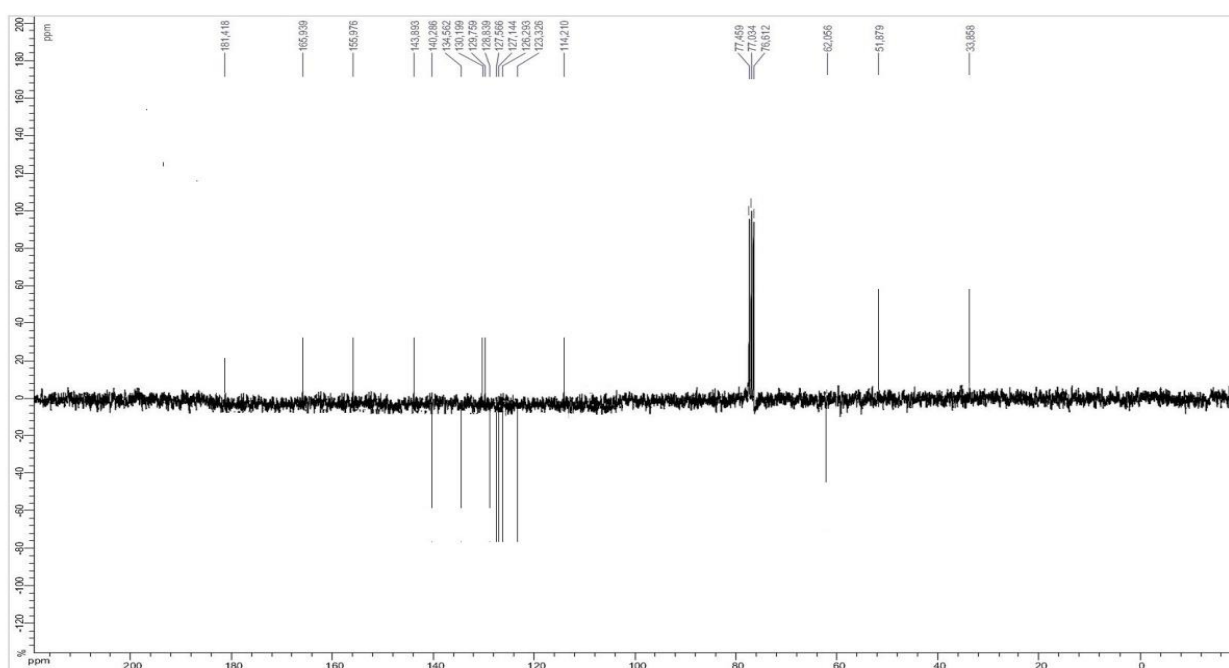


Figure 38: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 4

Le spectre RMN¹³C, du composé **4**, révèle la présence d'un signal à 181.41 ppm attribué au carbone quaternaire de la fonction C=O et les massifs des carbones aromatiques apparaissent à 128.93 à 123.42 ppm.

- **Caractéristiques spectrales du composé 5**

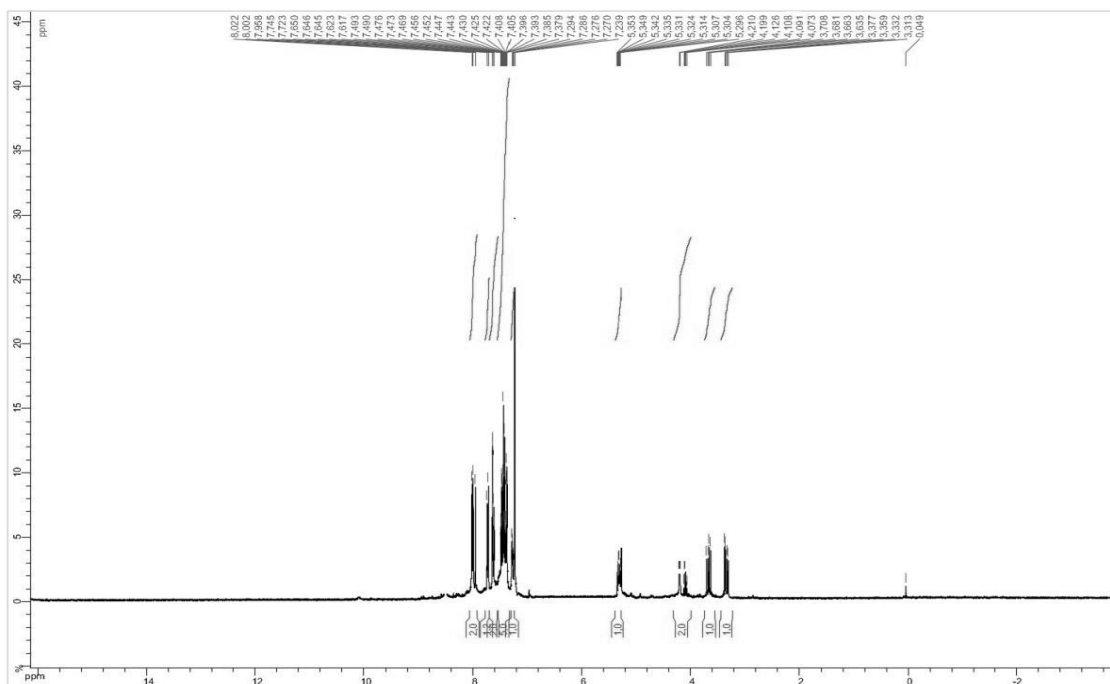


Figure 39 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 5

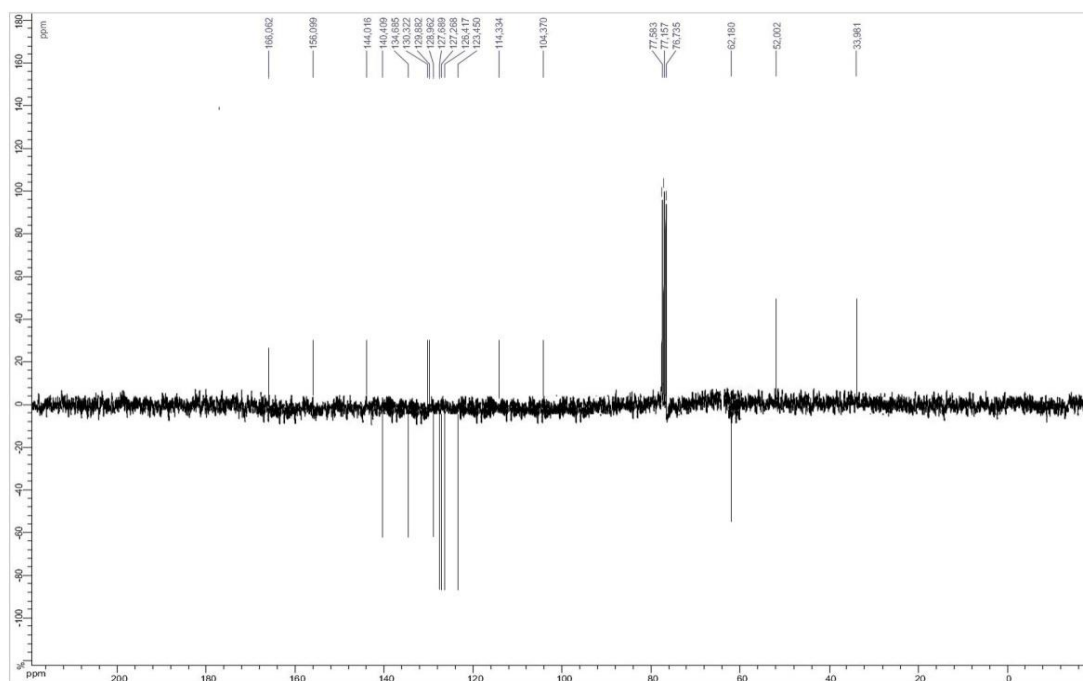


Figure 40 Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 5

Le spectre RMN¹H du composé 5 révèle un multiplet entre 5.3 et 5.40 ppm attribuable aux protons isoxazoliniques. Les protons aromatiques des groupements phényles apparaissent sous forme des multiples entre 7.37 et 8 ppm.

Le spectre RMN¹³C, affiche les déplacements chimiques du carbone CH isoxazolinique à 62.18 ppm. Les signaux des groupes méthylènes sont situés à 52.02 et 34 ppm.

III. Cycloaddition par l'azide : 2-1- Généralités sur les triazoles

Les cycles triazoles appartient à la famille des azoles, substrats hétérocycliques à cinq atomes, contenant obligatoirement un ou plusieurs hétéroatomes. Les cycles 1,2,3-triazoles peuvent présenter des propriétés biologiques potentielles. En effet, ils possèdent un moment dipolaire plus élevé que celui des liaisons amides ; ce qui leur confèrent des propriétés électrophile et nucléophile proches de celle des liaisons peptidiques. En effet, les atomes d'azotes du triazole sont accepteurs de liaison d'hydrogène, tandis que le proton du triazole, très polarisé, peut jouer le rôle de donneur de liaison hydrogène, au même titre que le proton d'une fonction amide. Par conséquent, l'unité 1,2,3 triazole est souvent utilisée en remplacement d'une liaison peptidique. Ce sont des composés très recherchés du fait de leurs diverses applications, dans le domaine thérapeutique (agents antiviraux [11], anticonvulsants [12], antiinflammatoire [13-14], anticancéreuse [15]), dans l'industrie (régulateurs de croissance chez les végétaux et inhibiteurs de corrosion [16]), et en agriculture (fongicide, herbicide [17]). Le tazobactam est un inhibiteur triazolique de bêtalactamase, il est utilisé en association avec la pipéracilline comme médicament (Tazocilline) dans le traitement de certaines infections respiratoires, urinaires, intra-abdominales et biliaires [18].

III.1 Synthèse des 1,2,3-triazoles (sans catalyseur)

La formation d'un cycle 1,2,3-triazole [19-21], peut se faire de diverses manières. Il s'agit d'une condensation entre un composé porteur d'un groupe méthylène activé et un azide. Cette synthèse a été rapportée pour la première fois par O. Dimroth [22] et développée par d'autres par la suite [23]. Une autre stratégie consiste à faire réagir un azide sur un alcène portant un groupe partant, selon un mécanisme de type "push-pull" [24].

Mais la stratégie la plus utilisée est celle introduite par Huisgen [25-27], elle consiste à former cet hétérocycle par cycloaddition 1,3 dipolaire entre un dipôle 1,3 et un dipôlarophile. Les dipôles 1,3 sont des systèmes qui contiennent 4 électrons répartis sur 3 atomes, ici, le

dipôle considéré est un azide. Le dipôlarophile, quant à lui, est un composé comportant une double ou une triple liaison substituée préférentiellement par des groupements attracteurs. Le dipôlarophile considéré dans notre cas est un alcyne.

III.2. Cycloaddition d'alcyne-azoture catalysée par le cuivre (CuAAC)

Cette réaction consiste en l'utilisation des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne, elle permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement le temps de la réaction. L'utilisation du cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) qui répond à un grand nombre de critères énoncés par Sharpless [28, 29].

III.3. Préparation des dérivés azidés à partir des composés bromés

La préparation de ces dérivés a été réalisée par déplacement nucléophile du bromure correspondant à l'aide de l'azoture de sodium pendant 12 heures dans l'acétone.

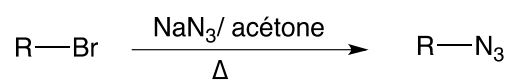


Schéma 71

Nous avons synthétisé les trois composés suivants : (azidométhyl)benzene, 1-azidobutane et le 1-azidooctane selon le même protocole décrit en *schéma 71*.

La substitution du brome par l'azoture a été réalisée au reflux de l'acétone durant 12 heures. Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne, avec des rendements entre 86 et 92%.

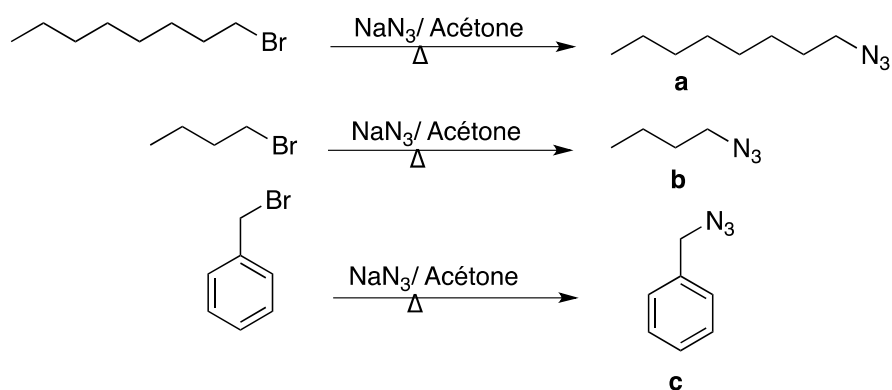


Schéma 72

Le composé **a** a été identifié par la RMN ^1H , nous avons examiné l'existence de :

- un triplet à 0.9 ppm correspondant aux protons CH_3
- un multiplet vers 1.26 ppm correspondant aux protons des cinq méthyles
- un multiplet à 1.51 ppm attribué aux protons du méthyle en deuxième position
- un triplet à 3.20 ppm correspondant aux protons CH_2N_3

Le composé **b** a été caractérisé par la RMN ^1H , nous avons examiné la présence de :

- un triplet à 0.95 ppm correspondant aux protons CH_3
- un multiplet entre 1.29 et 2.18 ppm correspondant aux protons des deux méthyles
- un triplet à 4.3 ppm correspondant aux protons CH_2N_3

Le composé **c** a été caractérisé par la RMN ^1H , nous avons montré la présence de :

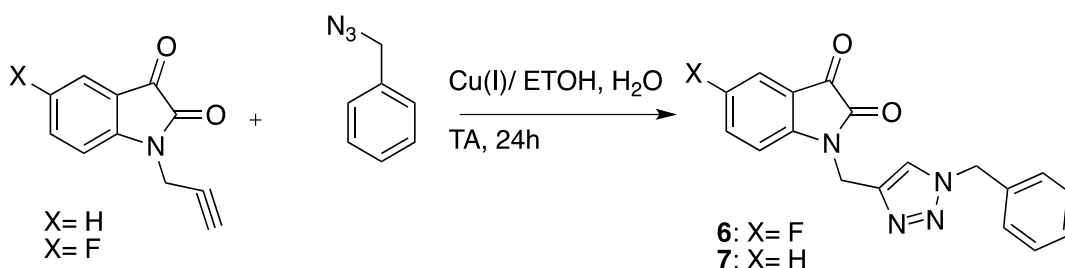
- un singulet à 4.99 ppm attribué aux deux protons CH_2N_3
- un multiplet entre 7.25 et 7.31 ppm correspondant aux cinq protons aromatiques

IV. Condensation de l'isatine avec l'azide

IV.1. Action de benzylazide

Les azotures réagissent majoritairement avec les composés acétyléniques pour aboutir à des 1, 2, 3 triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Nous avons fait réagir la 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione et la 5-fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione avec le benzylazide en présence du catalyseur Cu (I) dans un mélange d'éthanol et d'eau. La réaction catalysée permet de cibler le régioisomère triazole-1,4 disubstitué avec un bon rendement (*Schéma 73*).



- **Caractéristiques spectrales du composé 6**

L'identification du composé synthétisé a été effectuée par la méthode spectroscopique de RMN¹H, ¹³C.

En effet, l'analyse du spectre RMN ¹H du produit **6** nous a permis de constater la présence de deux singulets successifs à 4.99 et 5.49 ppm correspondants aux quatre protons de type (CH₂-N), ainsi on remarque la présence des massifs entre 7.25 et 7.39 ppm qui sont dus aux protons aromatiques, on note aussi la présence d'un singulet à 7.53 relatif au proton adjacent de l'atome de fluor.

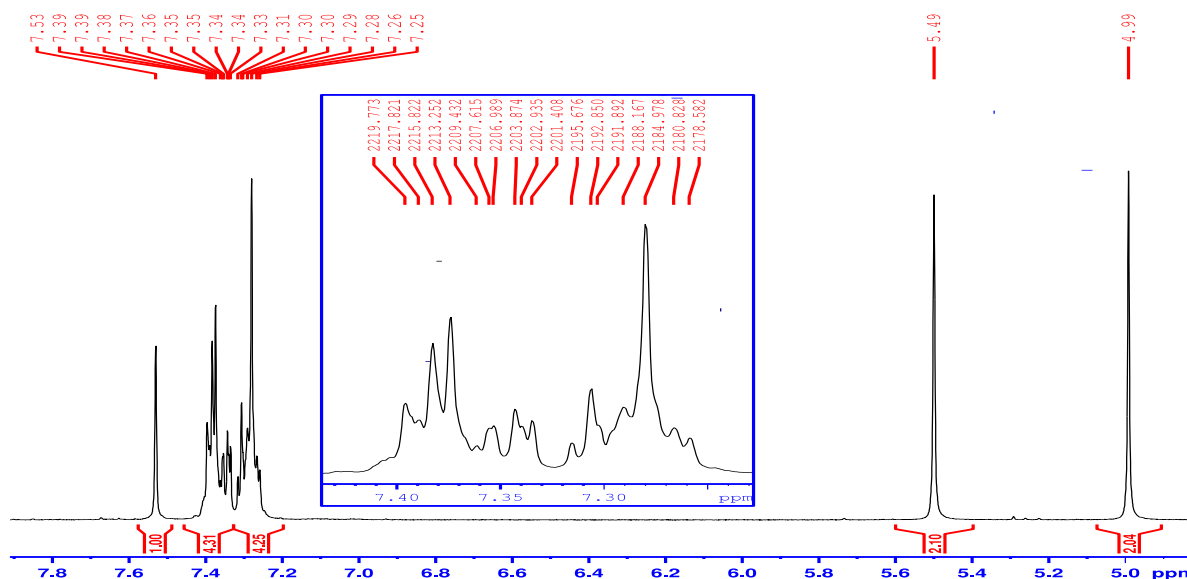


Figure 41: Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 6

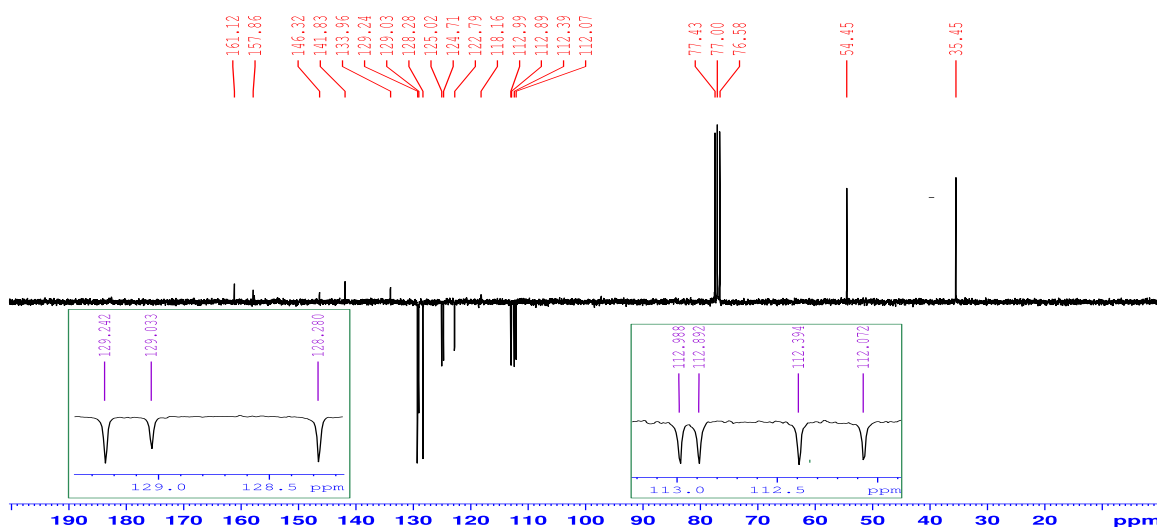


Figure 42 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 6

De même, l'analyse du spectre RMN ^{13}C , note la présence des signaux des deux groupes méthylènes adjacents de l'atome d'azote à 35.45 et 54.45 ppm, un signal vers 125.02 ppm relatif au CH triazolique, un signal résonnant à 161.12 ppm correspond au C=O et un autre à 157.86 correspond au N- C=O.

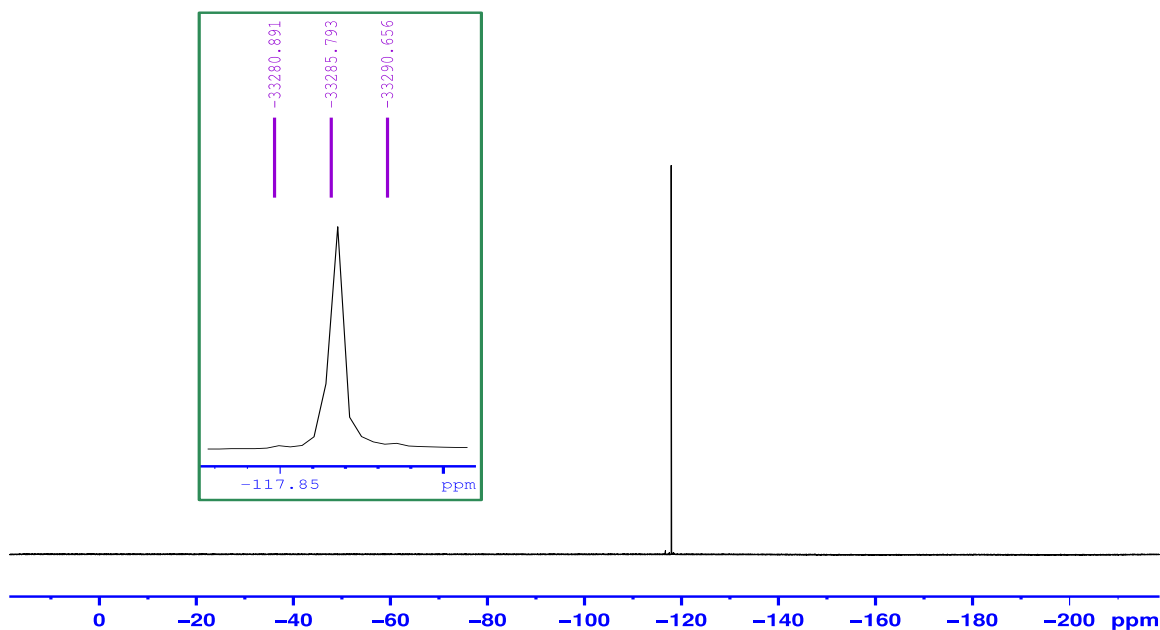


Figure 43: Spectre RMN ^{19}F du composé 6

Le spectre de fluor montre la présence d'un pic attribué à l'atome de fluor en position 5 de l'isatine du composé 6.

- Etude cristallographique du composé 7

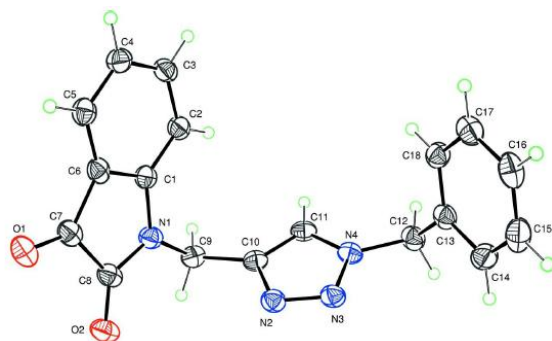


Figure 44: ORTEP du composé 7

$C_{18}H_{14}N_4O_2$	$Z = 4$
$M_r = 318.33$	$F(000) = 664$
Monoclinique, $P2_1/c$	Radiation type : Cu $K\alpha$, $\lambda = 0.54178 \text{ \AA}$
$a = 11.53860 (18) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.20 \times 0.04 \times 0.02$
$b = 5.38700 (9) (\text{\AA})$	$D_x = 1.464 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 23.2433 (4) (\text{\AA})$	$\theta = 3.8\text{--}73.3^\circ$
$\beta = 92.1048 (16)^\circ$	Rod, yellow
$\mu = 0.81 (\text{mm}^{-1})$	Température = 123 K
$V = 1443.79 (4) (\text{\AA}^3)$	2882 independent reflections
Agilent SuperNova, Single source at offset, Atlas diffractometer	2480 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: SuperNova (Cu) X-ray source	$R_{\text{int}} = 0.032$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 73.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.8^\circ$
11043 measured reflections	$h = -14$ to 11
$T_{\text{min}} = 0.722$, $T_{\text{max}} = 1.00$	$k = -6$ to 6
Refinement on F^2	$l = -28$ to 27
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.123$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0677P)^2 + 0.6175P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
2882 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.44 \text{ e \AA}^{-3}$
217 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.22 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

Tableau 13 : Données cristallographiques du composé 7

IV.2. Action de 1-azidobutane

Nous avons fait réagir la 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione avec le 1-azidobutane en présence de catalyseur Cu (I) dans un mélange (1:1) d'eau et d'éthanol. Cette réaction a permis l'obtention sélective du régioisomère triazole-1,4 disubstitué (Schéma 74).

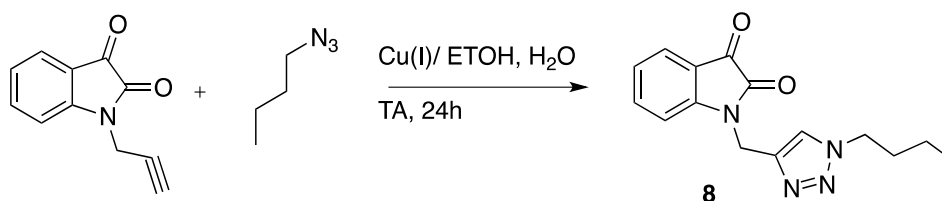


Schéma 74

Caractéristiques spectrales du composé 8

Après avoir purifié le dérivé 1,2,3-triazoles **8**, il a été caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C . L'analyse de son spectre RMN du proton révèle la présence de :

- Un triplet à 0.95 ppm dû aux protons du groupement méthyle extrême
- Des signaux entre 1.25 et 4.36 ppm relatifs aux protons de la chaîne aliphatique

- Un singlet à 5.03 ppm correspond aux protons CH₂-N
- Un singlet à 7.15 ppm correspond au proton triazolique
- Un massif entre 7.28 et 7.62 ppm relatifs aux protons aromatiques.

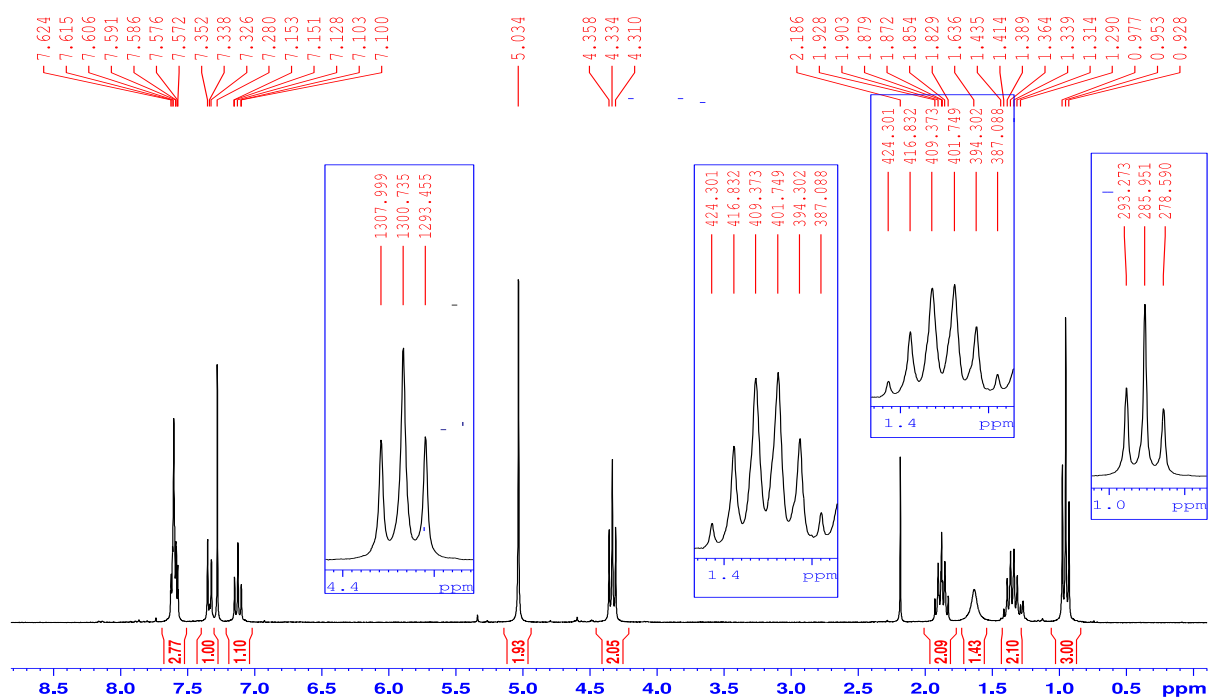


Figure 45 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 8

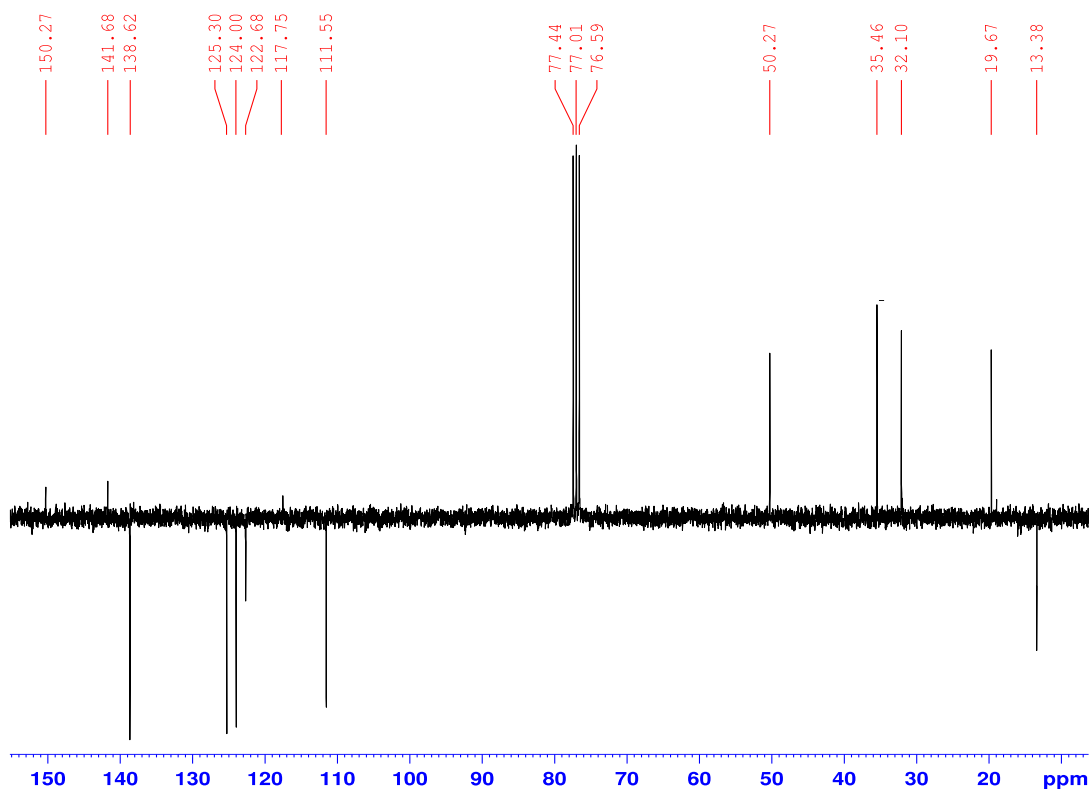


Figure 46: Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 8

Pour le spectre RMN ^{13}C , on peut relever les signaux des carbones du composé **8** :

- Un signal dû au carbone du groupement méthyle extrême à 13.38 ppm,
- Deux signaux relatifs aux CH_2 de la chaîne aliphatique à 19.67 et 32.10 ppm
- Deux signaux avoisinant à 35.46 et 50.27 ppm correspondant aux $\text{CH}_2\text{-N}$
- Des signaux entre 111.55 et 138.62 ppm correspondant aux CH aromatiques.

IV.3. Action de 1-azidooctane

L'une des méthodes les plus utilisées pour l'obtention des 1.2.3-triazoles, consiste à la réduction des sels de cuivre (II) apportés de $\text{CuSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ et l'ajout d'un réducteur en excès qui est l'ascorbate de sodium dans un mélange ETOH/ H_2O . Dans ces conditions on a fait réagir la 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione et la 5-fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione avec le 1-azidooctane (Schéma 75).

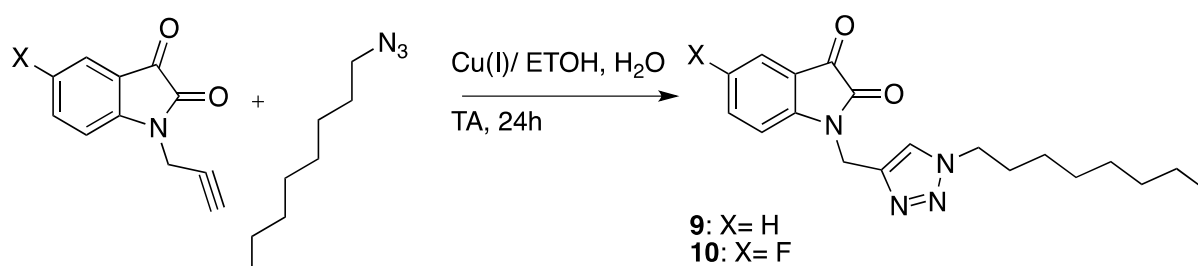


Schéma 75

• Caractéristiques spectrales du composé **9**

L'identification du composé synthétisé a été effectuée par la méthode spectroscopique de RMN ^1H , ^{13}C .

En effet, l'analyse du spectre RMN ^1H du produit **9** nous a permis de voir :

- Un triplet à 0.85 ppm dû aux protons du groupement méthyle terminal
- un multiplet entre 1.23 et 1.95 ppm correspond aux 12 protons de la chaîne aliphatique
- Un triplet à 4.31 ppm relatif aux protons $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triazole}}$
- Un singulet à 5.25 ppm dû aux deux protons $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$
- Un singulet à 7.28 ppm correspond au proton triazolique
- Un massif entre 7.29 et 7.85 ppm relatifs aux protons aromatiques

Pour le spectre RMN ^{13}C , on peut relever les signaux des carbones du composé **9** :

- Un signal dû au carbone du groupement méthyle extrême à 14.03 ppm
- Des signaux relatifs aux CH_2 de la chaîne aliphatique entre 22.55 et 35.48 ppm
- Un signal à 50.57 ppm correspondant au $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$
- Des signaux entre 111.56 et 138.61 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Un signal à 183.14 ppm relatif à C=O
- Un signal à 157.95 ppm relatif à N-C=O

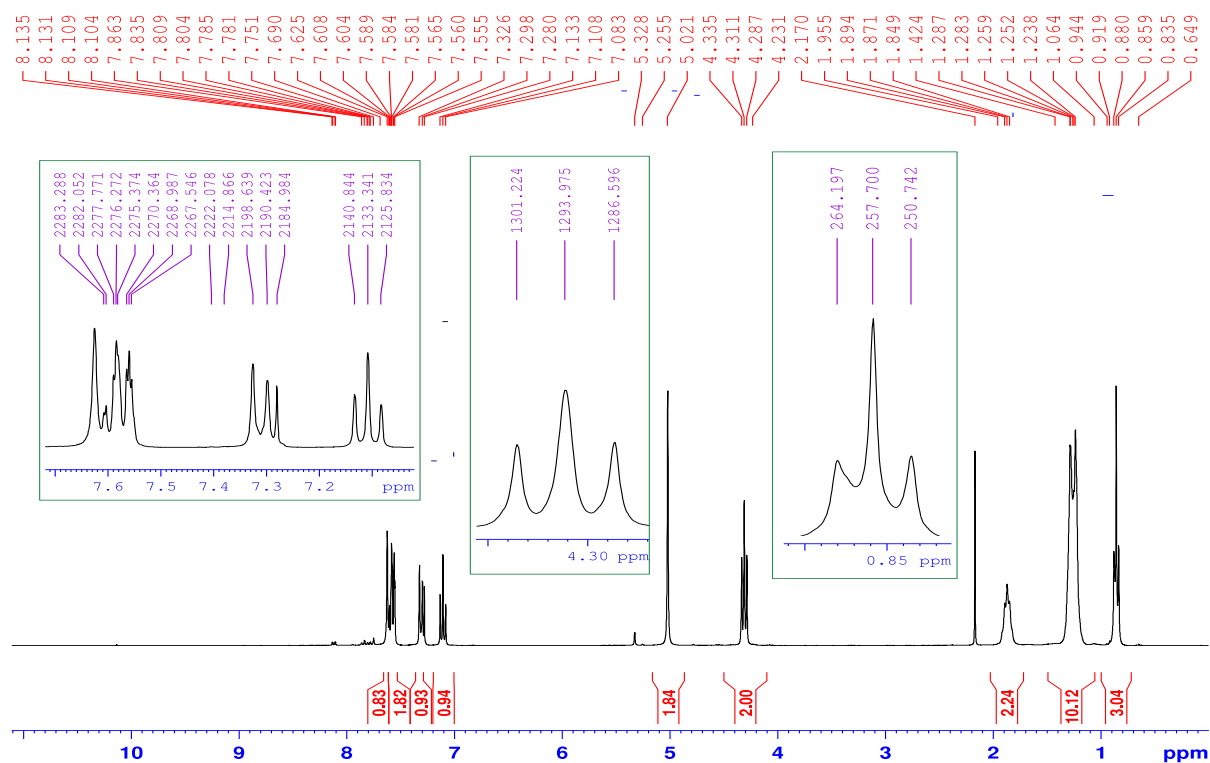


Figure 47: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 9

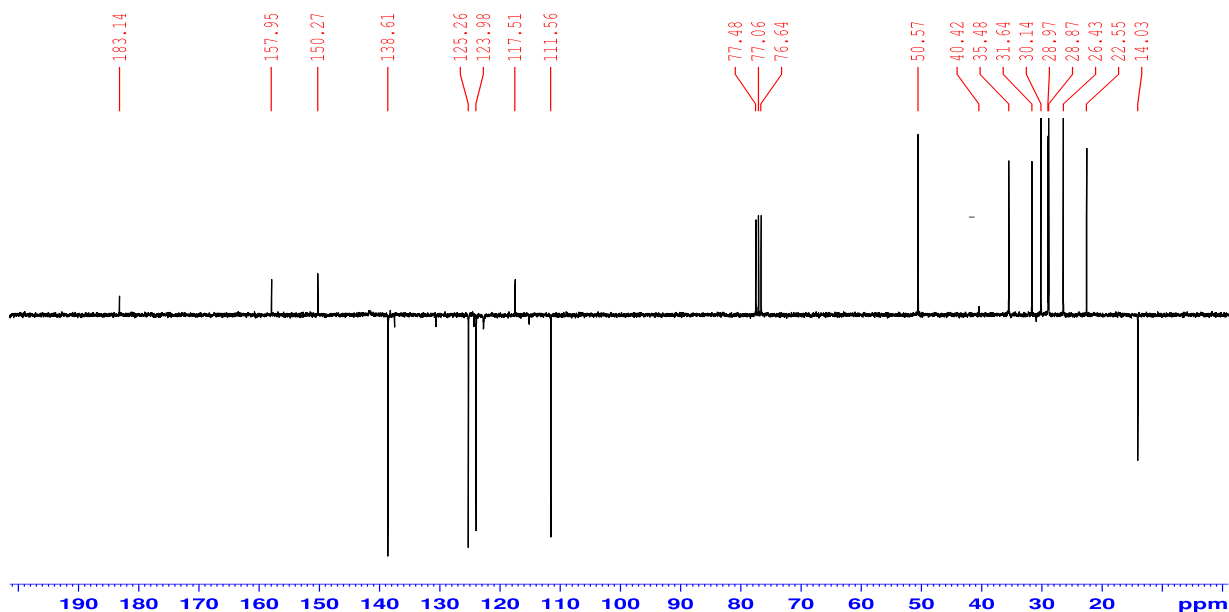


Figure 48: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 9

- Caractéristiques spectrales du composé 10

La caractérisation du composé synthétisé a été réalisée par la méthode spectroscopique de RMN ^1H , ^{13}C .

L'analyse du spectre RMN ^1H du produit **10** nous a permis de détecter la présence de :

- Un triplet à 0.88 ppm dû aux protons du groupement méthyle terminal
- Un multiplet entre 1.25 et 1.91 ppm correspond aux 12 protons de la chaîne aliphatique
- Un triplet à 4.32 ppm relatif aux protons $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triazole}}$
- Un singulet à 5.25 ppm dû aux deux protons $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$
- Un massif entre 7.28 et 7.92 ppm relatif aux protons aromatiques et au proton triazolique.

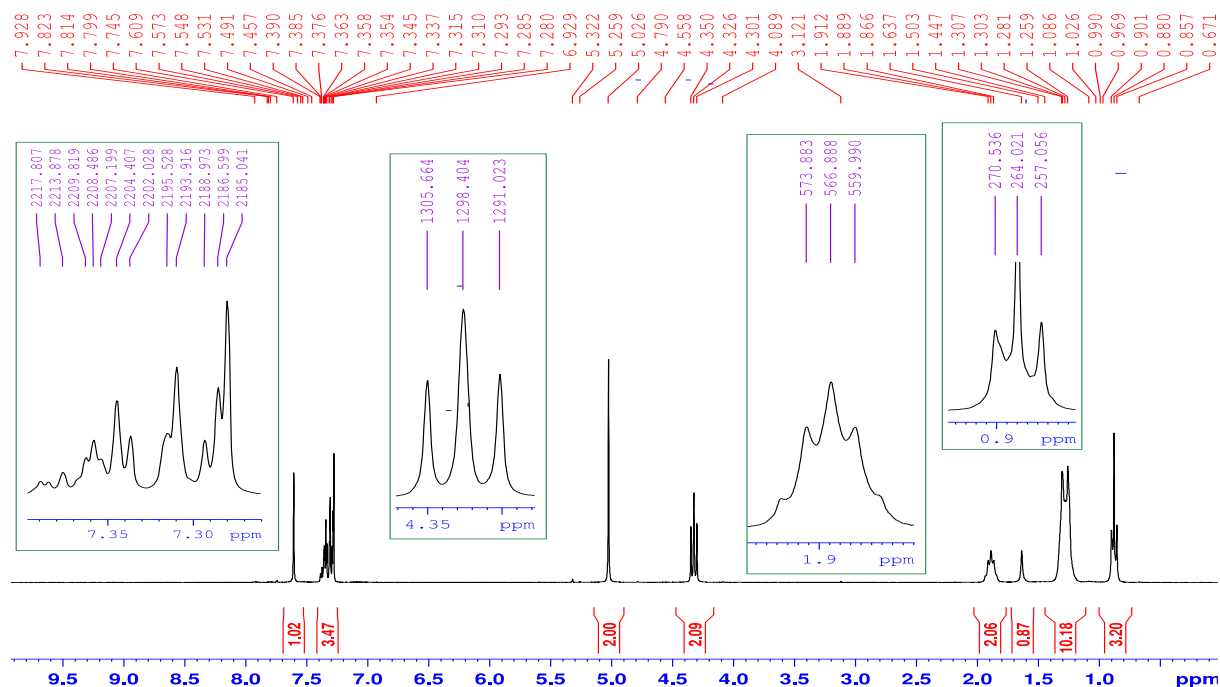


Figure 49 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **10**

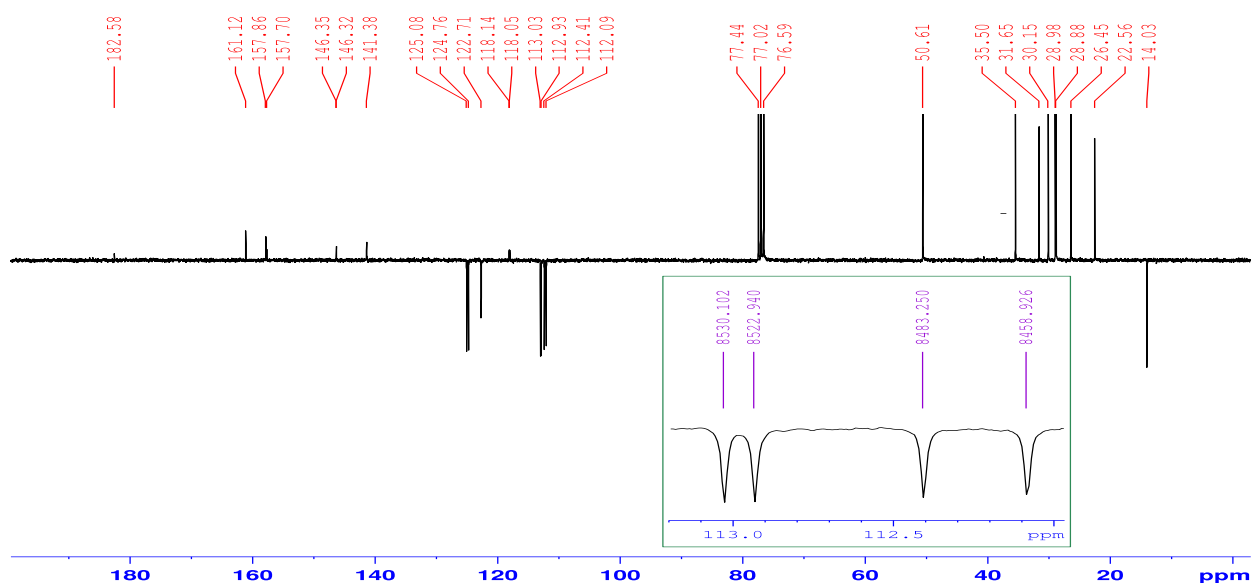


Figure 50 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **10**

Pour le spectre RMN ^{13}C , on peut relever les signaux des carbones du composé **10** :

- Un signal attribué au carbone du groupement méthyle à 14.03 ppm,
- Des signaux relatifs aux CH_2 de la chaîne aliphatique entre 22.56 et 35.50 ppm
- Un signal à 50.61 ppm relatif au carbone $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$
- Des signaux entre 112.09 et 125.08 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Un signal à 182.58 ppm relatif à C=O
- Un signal à 161.12 ppm relatif à N-C=O

V. protection des sucres

À température ambiante sous action de l'acétone et une quantité catalytique de l'acide sulfurique concentré pendant 24 heures, nous avons effectué la protection des fonctions hydroxyles des deux sucres suivants : le D-galactose et D- glucose.

V.1. Galactose

À partir du D-galactose nous avons préparé le 1,2:3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose **d**, nous avons extrait le produit obtenu après sa purification sur une colonne de gel de silice sous forme d'huile, avec un rendement de 75%.

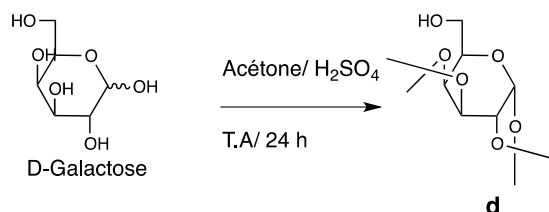


Schéma 76

Le spectre RMN ^1H de 1,2:3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose **d** montre la présence de : -quatre singulets des protons des méthyles protecteurs entre 1.24 et 1.53 ppm.

- un large singulet relatif au proton OH à 2.60 ppm
- un doublet du proton anomérique à 5.56 ppm

V.1.1. Préparation de 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranoside

On ajoute à 0°C le chlorure de tosyle (TsCl) sur le 1,2:3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose, dans la pyridine durant 4 heures. Nous avons obtenu le composé 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)-galactopyranoside **e**, avec un rendement de

72%, après sa recrystallisation dans le dichlorométhane et l'hexane. Ce dernier a subi des modifications en position C-6, par l'ajout de l'azoture de sodium durant 24 heures dans le DMF. Nous avons ensuite utilisé la chromatographie sur colonne de gel de silice pour purifier notre dérivé azidé, qui est le 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranoside **f**. Il a été obtenu avec un rendement satisfaisant.

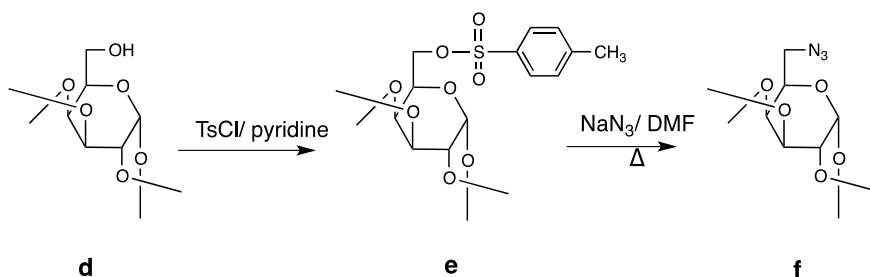


Schéma 77

Sur le spectre RMN ^1H du composé 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)-galactopyranoside **e** nous avons noté la présence de :

- Quatre singulets relatifs aux protons des méthyles entre 1.27 et 1.45 ppm
- Un signal sous forme d'un singulet relatif au méthyle tosylique vers 2.44 ppm
- Les protons de sucre entre 4 et 4.45 ppm sous forme de massifs
- deux doublets résonnent aux CH aromatiques entre 7.3 et 7.8 ppm

Et pour le 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranoside **f**, nous avons relevé sur le spectre RMN ^1H la présence:

- des quatre méthyles du groupement protecteur sous forme des singulets entre 1.3 et 1.53 ppm
- des protons de galactose entre 3.33 et 5.5 ppm.

V.2. Glucose

En présence d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique à reflux, un effet « anomère thermodynamique » est prépondérant, et l'acétate est majoritairement isolé après cristallisation dans l'éthanol absolu. Il est aussi possible d'accélérer ces réactions en utilisant la chaleur conventionnelle, ou l'activation micro-ondes, ou des catalyseurs par exemple l'acide perchlorique.

Des procédures β -sélectives, dérivées de la méthode Wolfrom et Thompson, ont ainsi été adaptées pour préparer, le **1,2, 3,4, 6 -penta-O-acétyl- (D) -glucopyranose** (Schéma 78).

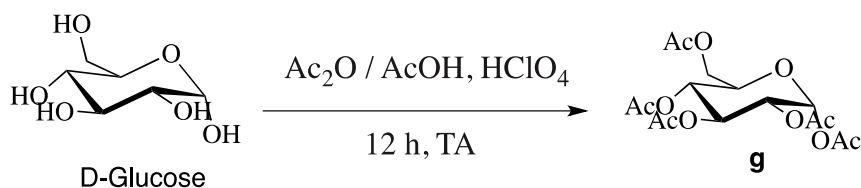


Schéma 78

Le produit est identifié par RMN, son spectre RMN du proton révèle :

- Quatre singulets entre 1.3 et 1.6 ppm présentent les groupements méthyles
- Un doublet à 5,94 ppm attribué au proton anomérique

V.2.1. Préparation de l'azoture de 2,3, 4,6 -tétra-O-acétyl-(D) - glucopyranosyle

L'action de l'azoture de triméthylsilyle (TMSN₃) sur le glucose protégé en présence de SnCl₄ dans le DCM à température ambiante, conduit à l'azoture de 2,3, 4,6 -tétra-O-acétyl-(D) -glucopyranosyle **h** avec un rendement de 76%, cette réaction stéréocontrôlée au niveau de l'attaque de l'espèce oxycarbénium, conduit exclusivement au produit désiré. Le composé **h** a été purifié par chromatographie, recristallisé dans l'éthanol, et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C).

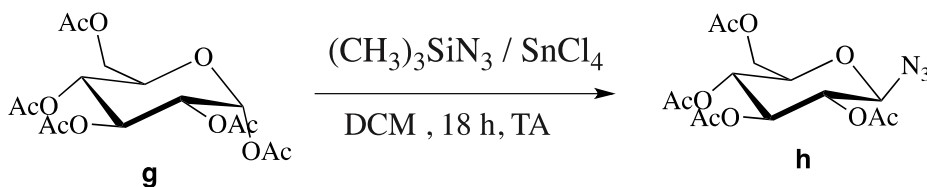


Schéma 79

Le produit final **h** est identifié par RMN du proton, on a remarqué la présence de :

- Quatre singulets entre 3.2 et 3.32 ppm présentent les méthyles du groupement protecteur.
- Un doublet à 3,54 ppm attribué aux protons CH₂
- Des massifs résonnent aux proton du sucre entre 3.74 et 3.94 ppm
- Un doublet à 4.65 ppm relatif au proton anomérique

V.3. Action de galactose N₃

En suivant le même protocole décrit précédemment, cette réaction est catalysée par le cuivre, sous l'action de 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranoside **f** sur

l'isatine et son analogue fluoré, alkylé avec le propargile, nous avons obtenu les deux produits **11** et **12** qui sont des dérivés triazoliques avec des bons rendments (*Schéma 80*).

Après la purification et la recrystallisation du composé **11**, nous avons réussi à l'identifier par la méthode spectroscopique de RMN¹H, ¹³C et par la cristallographie aux rayons x.

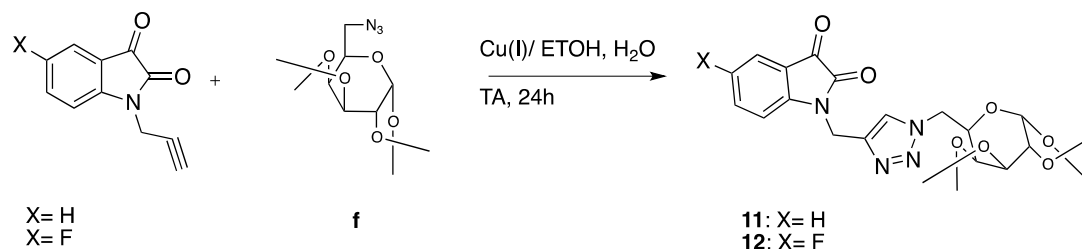


Schéma 80

- Etude cristallographique du composé **11**

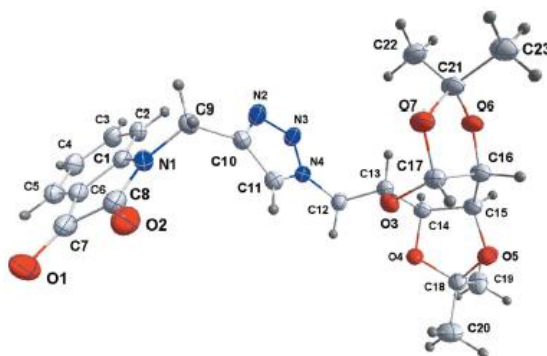


Figure 51: ORTEP du composé 11

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$	$Z = 4$
$M_r = 470.48$	$F(000) = 992$
Monoclinique, $C2$	Radiation type : $\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 0.54178 \text{ \AA}$
$a = 25.6622 (8) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.18 \times 0.18 \times 0.09$
$b = 8.7731 (3) (\text{\AA})$	$D_x = 1.365 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 10.3928 (3) (\text{\AA})$	$\theta = 3.5\text{--}72.5^\circ$
$\beta = 101.847 (4)^\circ$	Thick plate, yellow
$\mu = 0.86 (\text{mm}^{-1})$	Température = 150 K
$V = 2289.96 (13) (\text{\AA}^3)$	4250 independent reflections
Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS diffractometer	4142 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.028$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 72.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.5^\circ$
13935 measured reflections	$h = -31$ to 31
$T_{\text{min}} = 0.86$, $T_{\text{max}} = 0.92$	$k = -10$ to 10
Refinement on F^2	$l = -12$ to 12
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.064$	H-atom parameters constrained

$wR(F^2) = 0.074$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0367P)^2 + 0.4737P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
4250 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
312 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.12 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure parameter: -0.06 (5)

Tableau 14: Données cristallographiques du composé 11

• Caractéristiques spectrales du composé 11

Sur le spectre RMN ^1H du composé **11**, on note la présence des signaux suivants :

- Quatre singulets apparaissent entre 1.27 et 1.47 ppm correspondant aux 12 protons des méthyles protecteurs
- L'existence des signaux entre 4.12 et 5.06 ppm résonnent aux protons du sucre,
- L'apparition d'un doublet à 5.49 ppm dû au proton anomérique
- Des signaux attribués aux protons aromatiques entre 7.08 et 7.60 ppm
- Le dernier signal c'est un singulet correspond au proton triazolique à 7.79 ppm
- Un signal à 157.86 ppm relatif à N-C=O

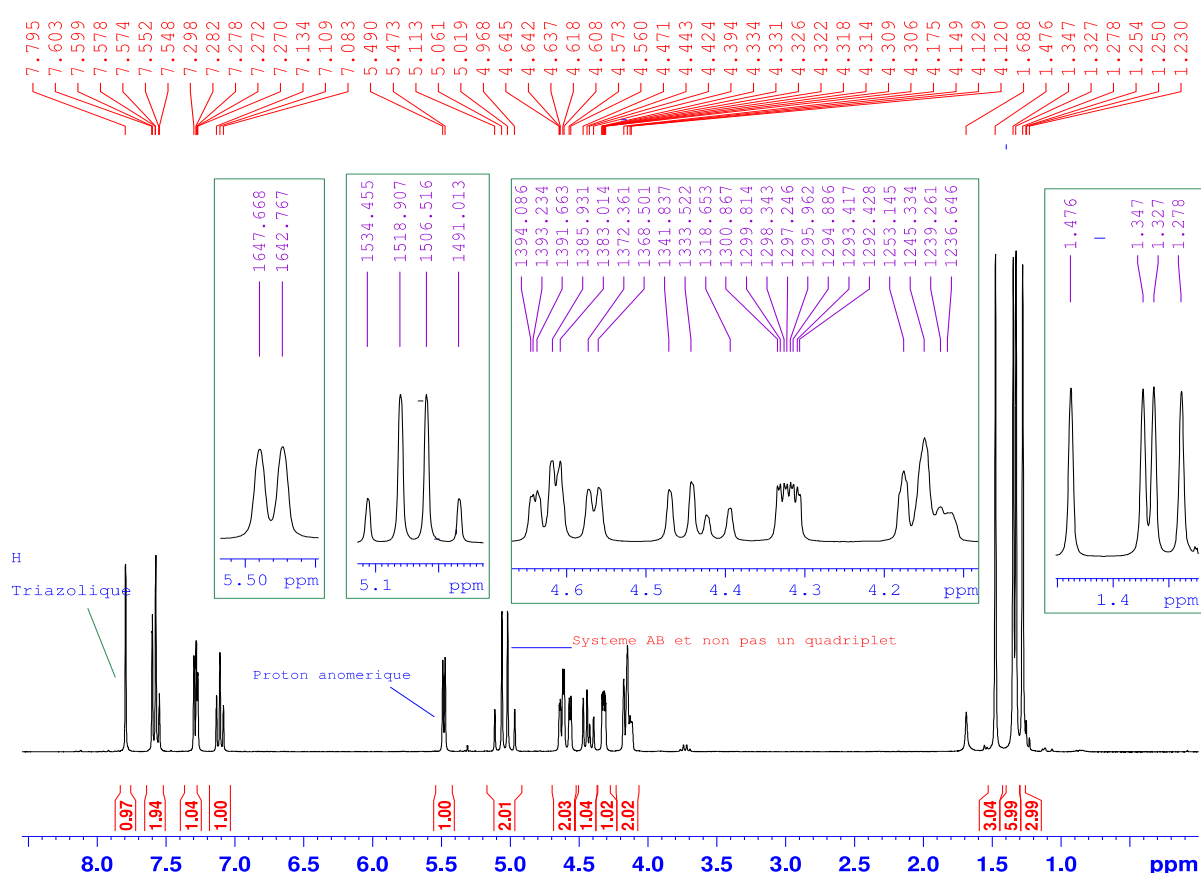


Figure 52 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 11

Sur le spectre RMN ^{13}C , on peut relever les signaux des carbones du composé **11** :

- Quatre signaux résonnent aux carbones des groupements méthyles protecteurs entre 24.39 et 25.92 ppm,
- Des signaux relatifs aux CH₂-N à 35.51 et 50.63 ppm
- Des signaux entre 67.03 et 96.20 ppm correspondant aux CHO
- Des signaux entre 123.83 et 138.48 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Un signal à 183.48 ppm relatif à C=O

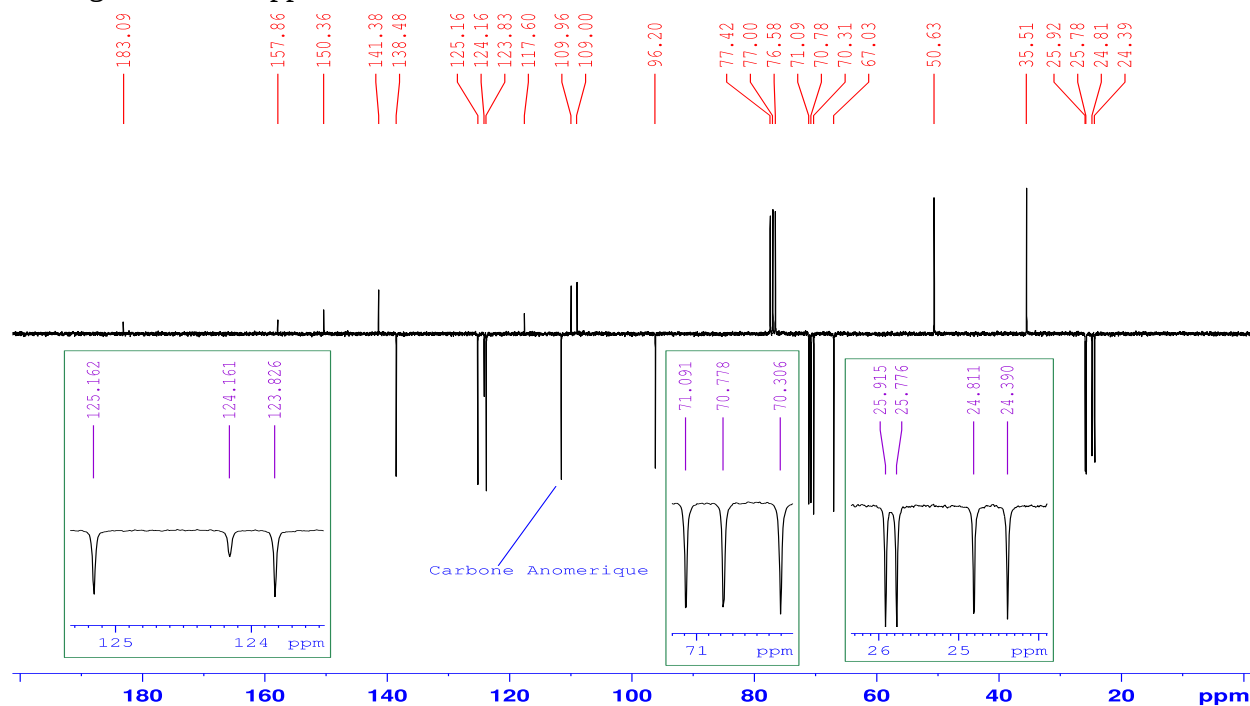


Figure 53 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 11

Nous avons confirmé la structure du composé **11** avec l'étude du spectre 2D homonucléaire (¹H, ¹H) (figure 54).

Spectre 2D Homonucléaire de FZ62 (CDCl₃) OUAZZANI

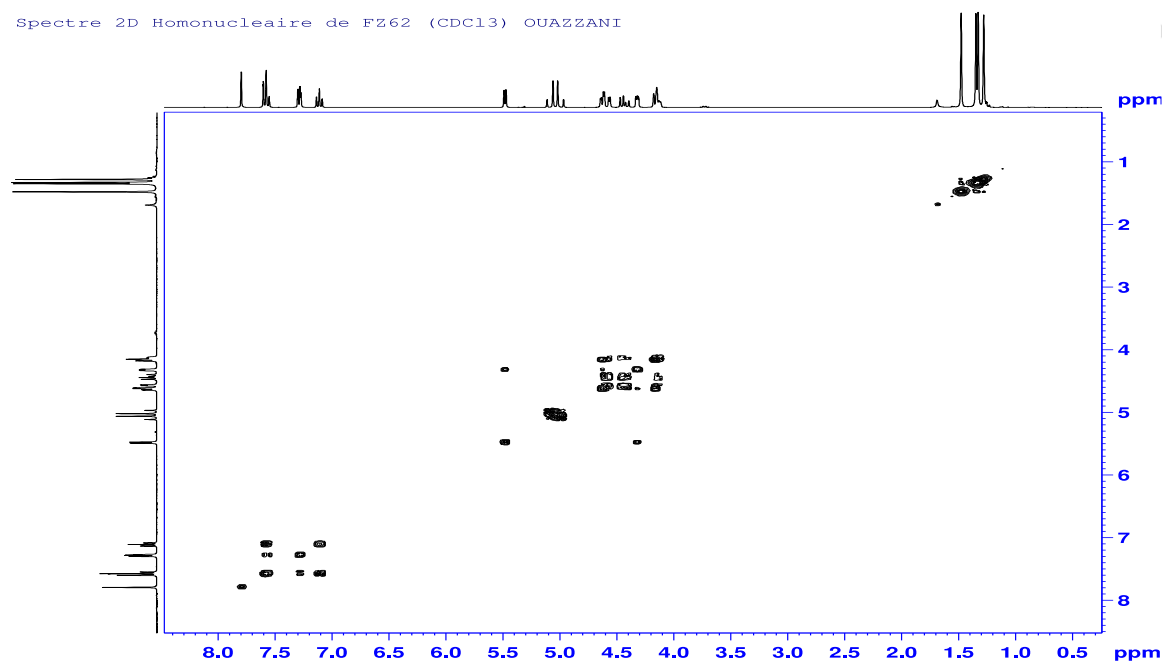


Figure 54 : Spectre RMN 2D COSY de la corrélation homonucléaire ¹H-¹H du composé 11

- Etude cristallographique du composé 12

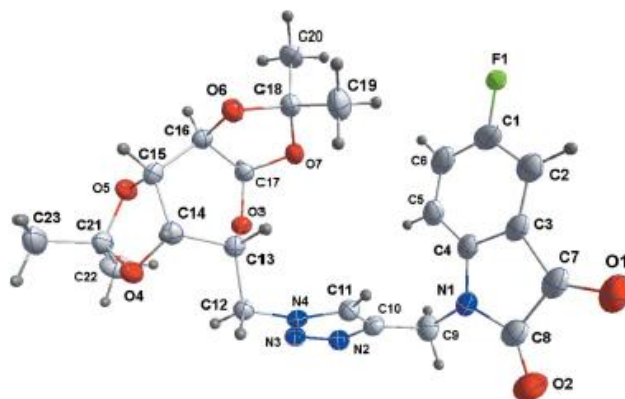


Figure 55 : ORTEP du composé 12

$C_{23}H_{25}FN_4O_7$	$Z = 2$
$M_r = 488.47$	$F(000) = 512$
Monoclinique, $P2_1$	Radiation type : Cu $K\alpha$, $\lambda = 0.54178 \text{ \AA}$
$a = 11.1688 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.22 \times 0.14 \times 0.12$
$b = 9.0576 (2) (\text{\AA})$	$D_x = 1.405 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 11.9237 (2) (\text{\AA})$	$\theta = 3.9\text{--}72.4^\circ$
$\beta = 106.770 (4)^\circ$	Block, yellow
$\mu = 0.94 (\text{mm}^{-1})$	Température = 150 K
$V = 1154.93 (4) (\text{\AA}^3)$	4238 independent reflections
Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS diffractometer	4039 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.024$
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 72.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.9^\circ$
8944 measured reflections	$h = -13$ to 11
$T_{\text{min}} = 0.85$, $T_{\text{max}} = 0.90$	$k = -10$ to 10
Refinement on F^2	$l = -14$ to 14
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.030$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.074$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0396P)^2 + 0.124P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.07$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
4238 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.16 \text{ e \AA}^{-3}$
320 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure parameter: -0.16 (7)

Tableau 15: Données cristallographiques du composé 12

- Caractéristiques spectrales du composé 12

Pour l'analogue fluoré de la structure précédente le spectre RMN ^{13}C , on peut relever le spectre RMN ^1H du composé **12** montre :

- Quatre singulets apparaissent entre 1.28 et 1.48 ppm correspondant aux 12 protons des méthyles protecteurs
- L'existence des signaux entre 4.12 et 5.49 ppm résonnent aux protons du sucre et aux protons $\text{CH}_2\text{N}_{\text{isa}}$
- L'apparition d'un doublet à 5.49 ppm dû au proton anomérique
- Des signaux attribués aux protons aromatiques entre 7.28 et 7.30 ppm
- Le dernier signal c'est un singlet correspond au proton triazolique à 7.79 ppm

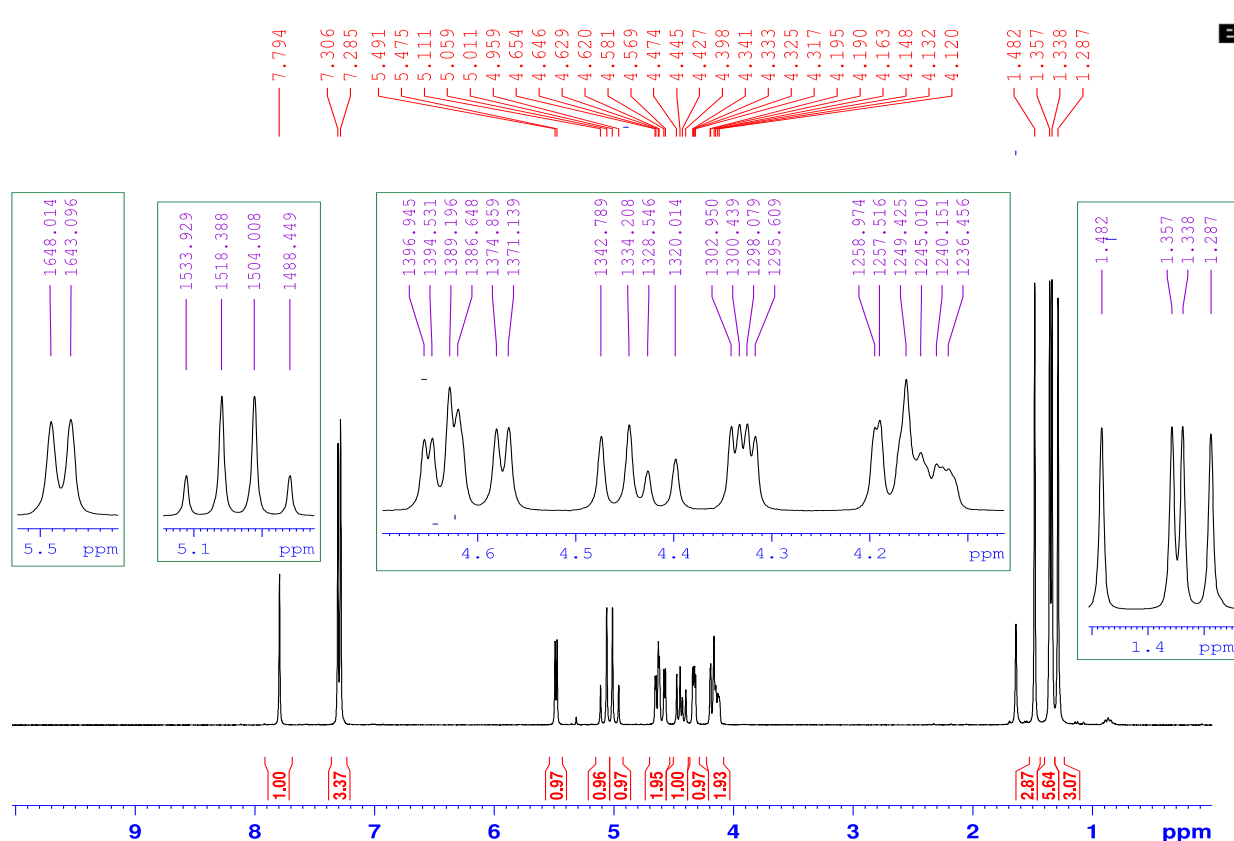


Figure 526: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 12

Sur le spectre RMN ^{13}C , on peut relever les signaux des carbones du composé 12 :

- Quatre signaux résonnent aux carbones des groupements méthyles protecteurs entre 24.39 et 25.92 ppm,
- Des signaux relatifs aux $\text{CH}_2\text{-N}$ à 35.57 et 50.68 ppm
- Des signaux entre 67.05 et 96.20 ppm correspondant aux CHO
- Des signaux entre 111.93 et 124.94 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Un signal à 182.57 ppm relatif à C=O
- Un signal à 157.80 ppm relatif à N-C=O

Sur le spectre de fluor nous avons remarqué la présence d'un pic attribué à l'atome de fluor du composé 12.

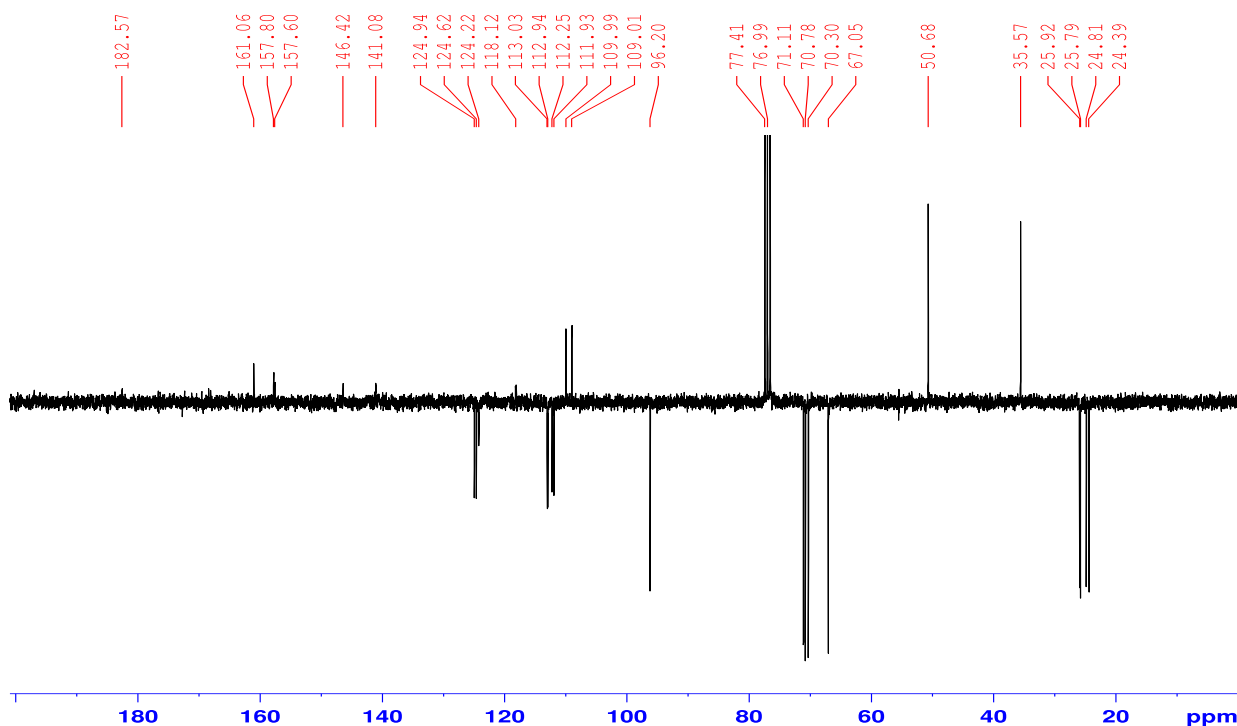


Figure 57 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 12

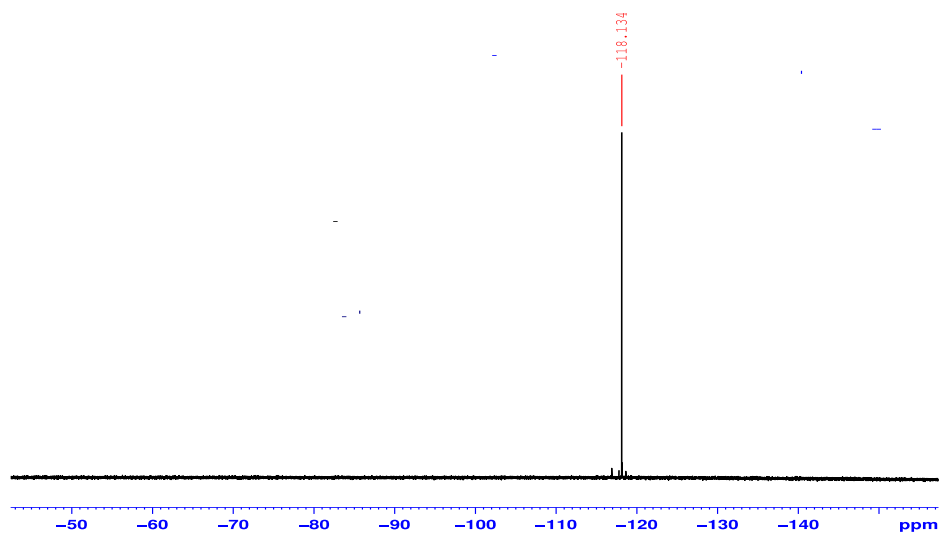
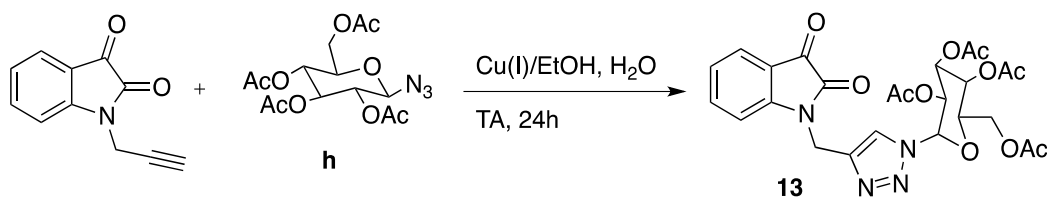


Figure 58 : Spectre RMN ^{19}F du composé 12

V.4. Action de glucose N_3

Nous avons fait réagir le 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione avec le produit **h** en présence de catalyseur Cu (I) dans un mélange (1:1) d'eau et d'éthanol. Cette réaction a permis l'obtention sélective du régioisomère triazole-1,4 disubstitué (Schéma 81).



• **Caractéristiques spectrales du composé 13**

- Trois singulets entre 1.75 et 2.08 ppm relatifs aux protons des méthyles protecteurs
- Des signaux résonnent aux protons du sucre entre 4.10 et 4.33 ppm
- Des signaux entre 5.04 et 5.44 ppm relatifs aux protons de sucre et (CH₂-N)
- Un doublet relatif au proton anomérique à 5.81 ppm
- Un massif entre 7.10 et 7.62 ppm correspondant aux protons aromatiques
- Un singulet relatif au proton triazolique à 7.89 ppm

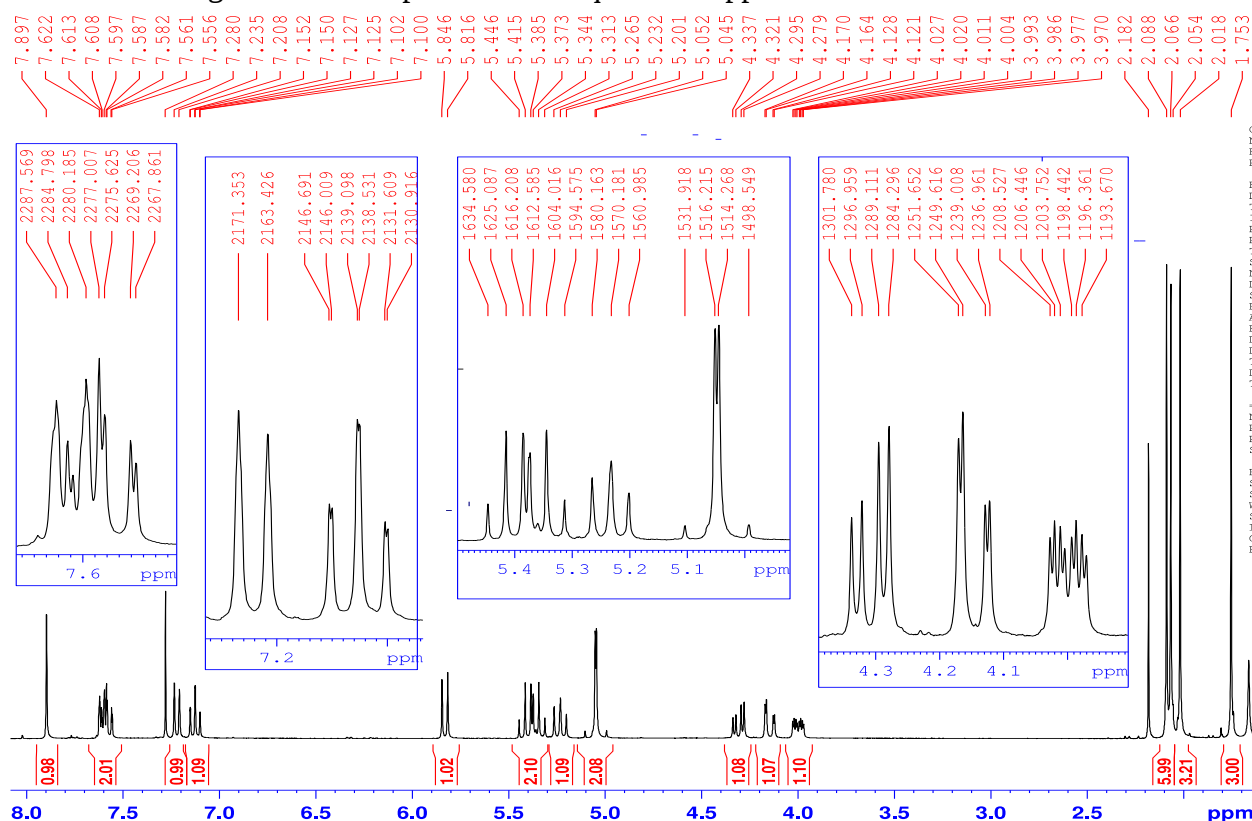


Figure 59: Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 13

Sur le spectre RMN ¹³C, on peut observer les signaux des carbones du composé **13** :

- Quatre signaux résonnent aux carbones CH₃ du groupement protecteur à 19.94, 20.48, 20.51, et 20.69 ppm
- Un signal relatif au carbone du groupement CH₂-sucre à 35.28 ppm
- Un signal relatif au carbone du groupement CH₂-N à 61.38 ppm
- Des signaux entre 67.57 et 85.88 ppm correspondants aux CHO du sucre
- Des signaux entre 117.66 et 150.07 ppm résonnent aux carbones quaternaires
- Des signaux entre 111.36 et 138.43 ppm attribués aux carbones aromatiques

- Un signal à 182.91 ppm relatif à C=O de l'isatine
- Un signal à 157.98 ppm relatif à N-C=O de l'isatine

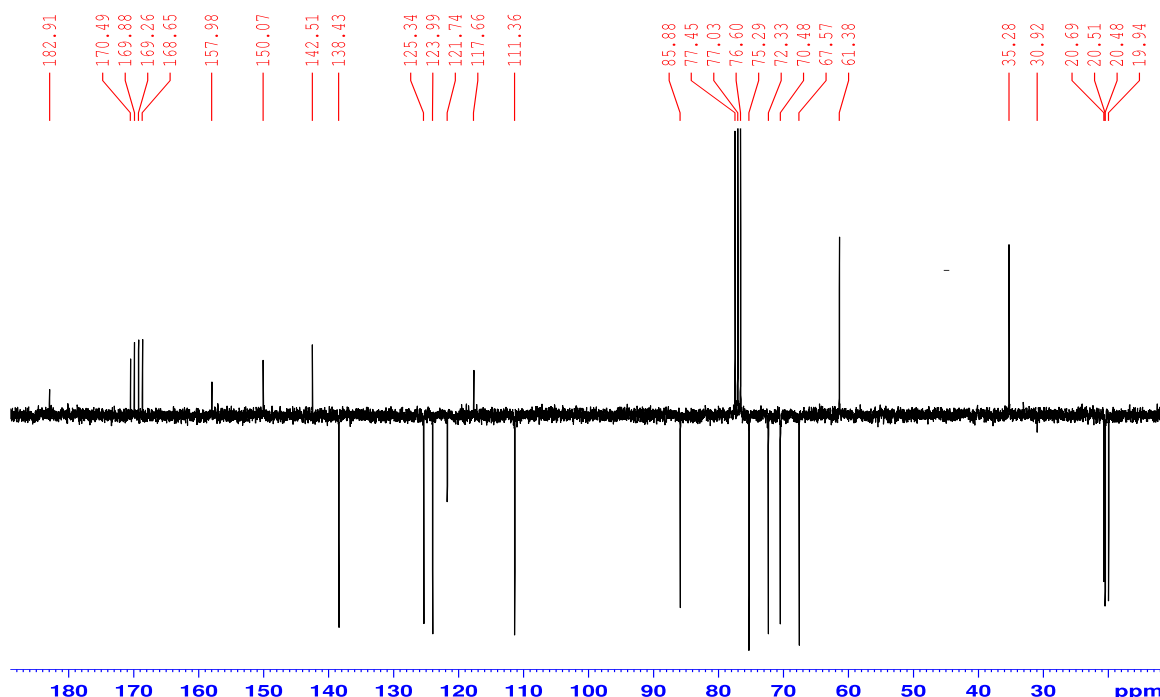


Figure 60 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 13

VI. La synthèse de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

Nous avons synthétisé l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé **m** à partir de la glycine **i**, selon un protocole chimique, qui repose premièrement sur la protection de la fonction acide, sous action du chlorure de thionyle sur la glycine dans le MeOH anhydre, et deuxièmement sur la saturation du MeOH par HCl gazeux.

En suivant les différentes étapes illustrées sur le schéma nous avons obtenu l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé **m** purifié et confirmé par RMN.

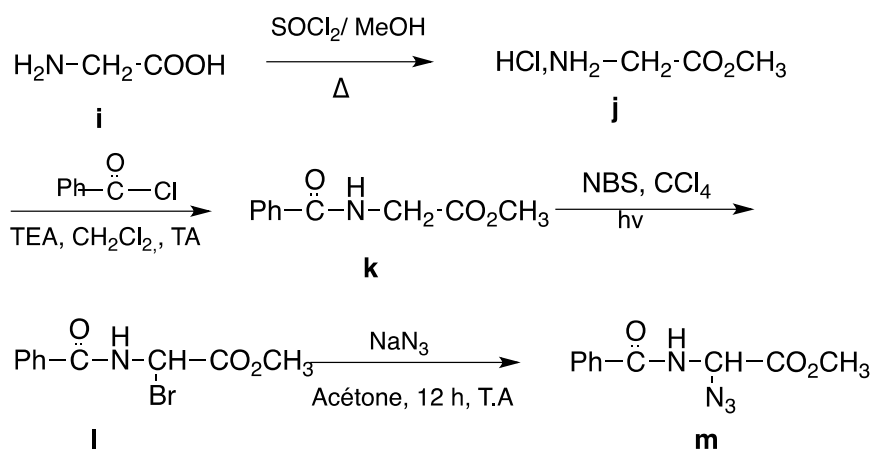


Schéma 82

VI.1. Action de l'α-azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

Sous action de l'α-azidoglycinate de méthyle N-benzoylé **m** sur le 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione et le 5-fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione dans les conditions de la cycloaddition dipolaire 1,3 avec l'utilisation du catalyseur Cu(I) pendant 24 heures dans un mélange d'éthanol et d'eau, nous avons obtenu les deux produits **14** et **15**.

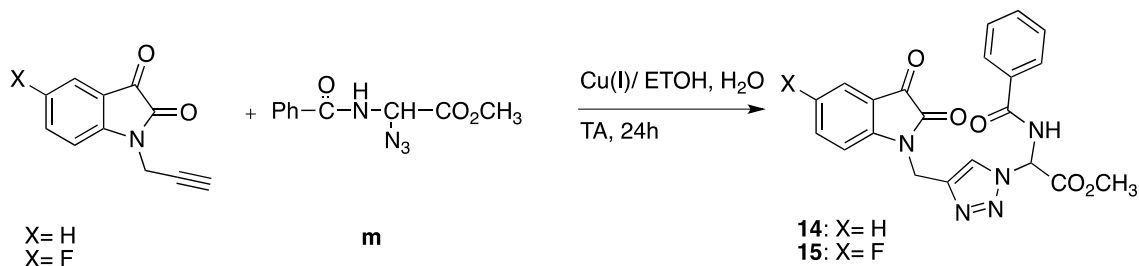


Schéma 83

• Caractéristiques spectrales du composé **14**

Après la séparation et la purification du composé triazolique **14**, il a été caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C . Le spectre RMN ^1H révèle :

- Un singulet à 3.72 ppm relatif au trois protons du méthoxy,
- Un singulet à 5.00 ppm correspond aux protons $\text{CH}_2\text{-N}$
- Un massif entre 7.10 et 7.91 ppm relatif aux protons aromatiques et au proton (CH-N)
- Un singulet à 8.29 ppm relatif au proton triazolique
- Un doublet à 10.24 ppm relatif au proton du NH.

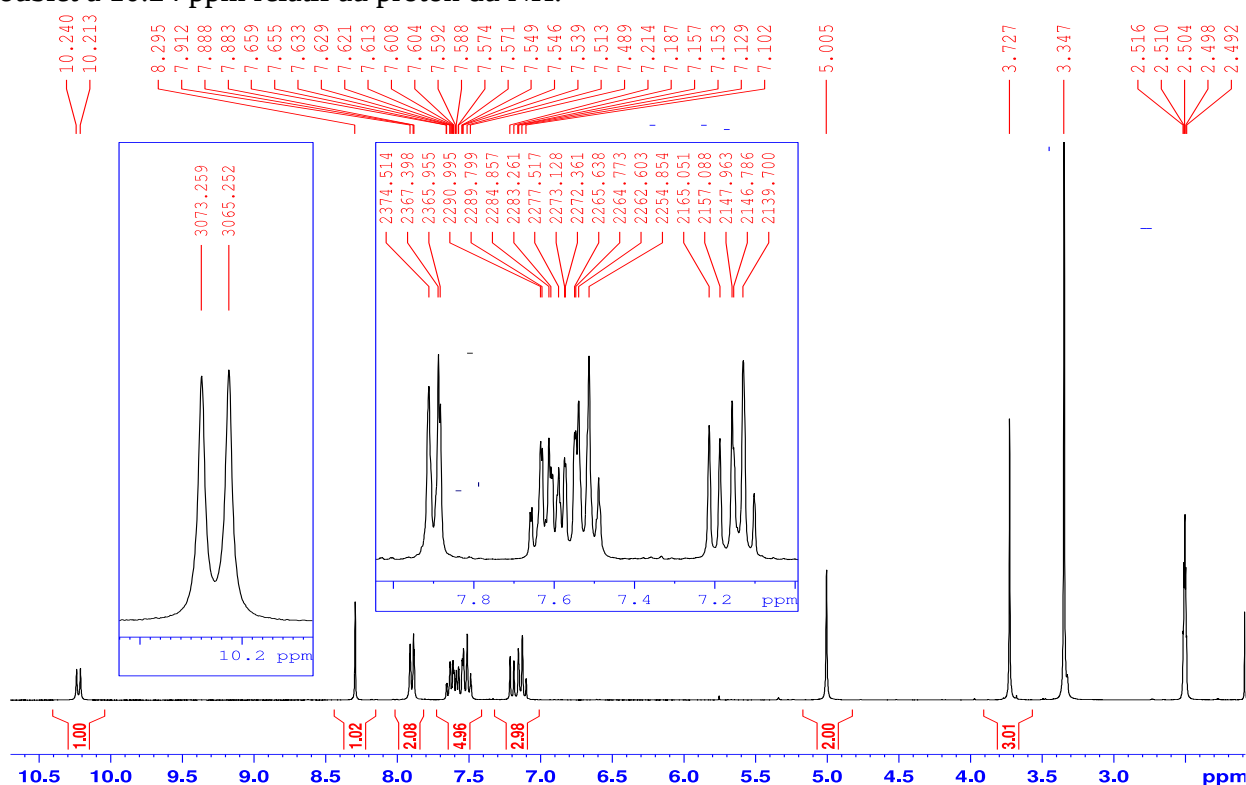


Figure 61: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **14**

Dans le spectre RMN ^{13}C , on peut observer les signaux des carbones du composé **14**, dont :

- Un signal résonne au carbone du $\text{CH}_2\text{-N}$ à 38.00 ppm,
- Un signal relatif au carbone du groupement métoxy à 53.83 ppm
- Un signal relatif au carbone du groupement CH à 65.25 ppm
- Des signaux entre 111.66 et 142.00 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Des signaux entre 118.07 et 150.66 ppm correspondant aux carbones quaternaires
- Un signal à 183.45 ppm relatif à C=O de l'isatine
- Un signal à 158.34 ppm relatif à N-C=O de l'isatine
- Deux signaux adjacents à 166.92 et 166.73 ppm correspondants au (C=O)

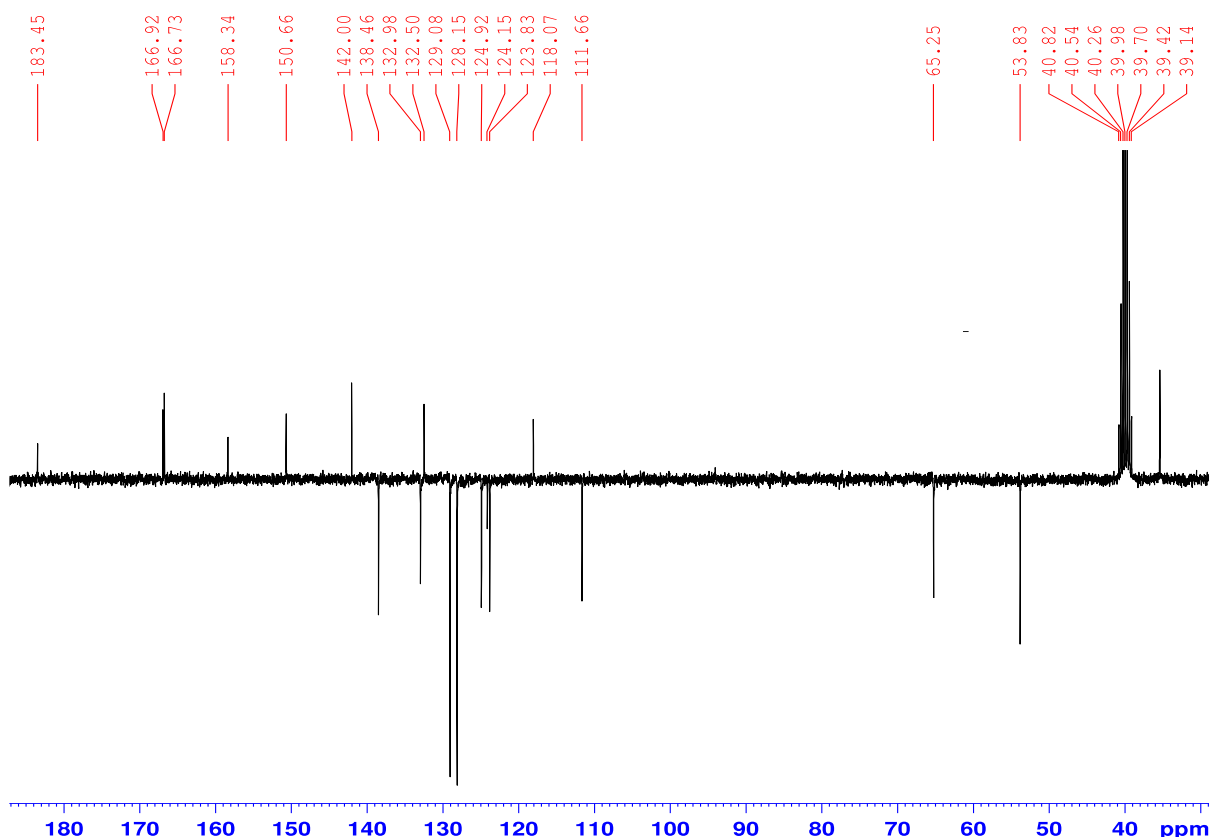


Figure 62: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **14**

• Caractéristiques spectrales du composé **15**

Après avoir purifié le composé triazolique **15**, il a été caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C . Le spectre RMN ^1H révèle :

- Un singulet à 3.89 ppm relatif au trois protons du métoxy,
- Un singulet à 5.03 ppm correspond aux protons $\text{CH}_2\text{-N}$
- Un massif entre 7.28 et 7.61 ppm relatif aux protons aromatiques
- Un doublet à 7.82 ppm relatif au proton NH,
- Un singulet à 8.09 ppm relatif au proton triazolique

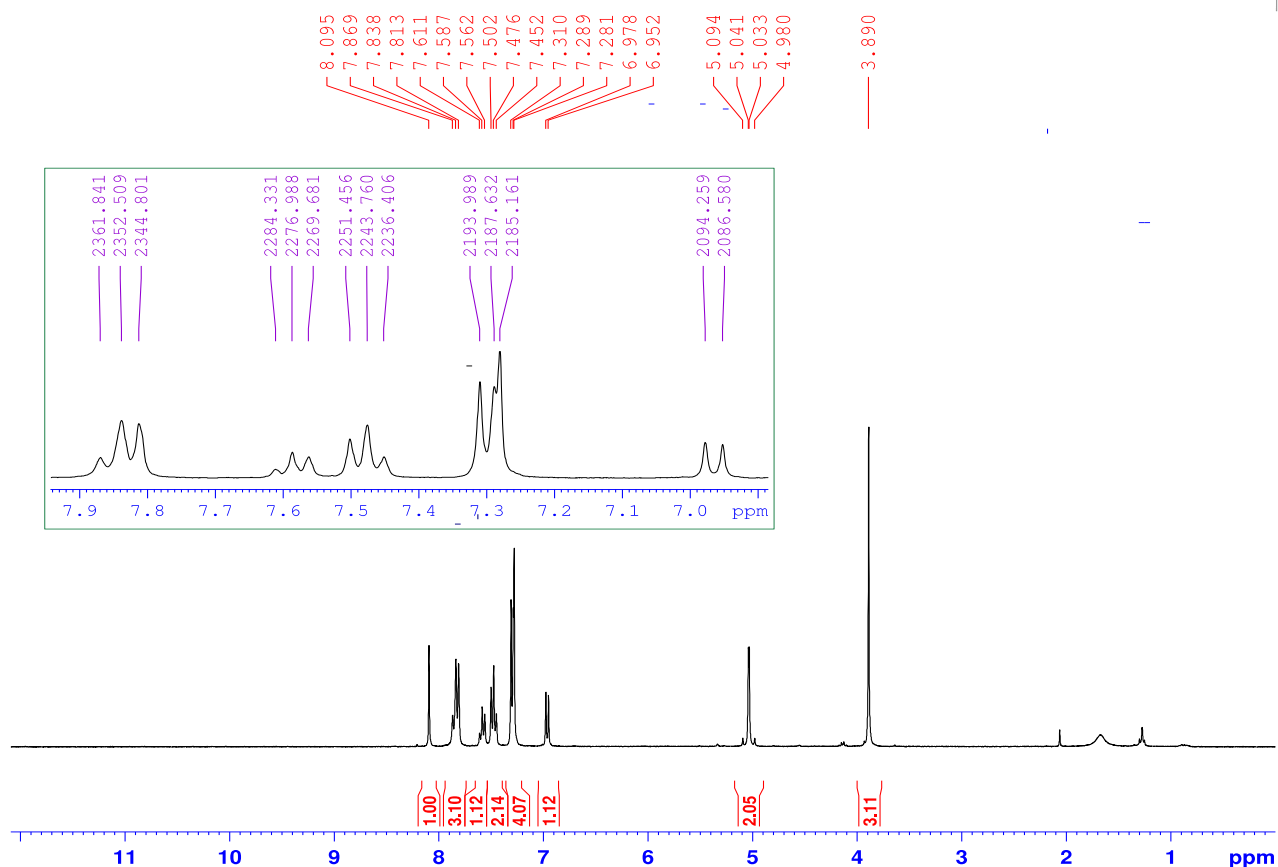


Figure 63: Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 15

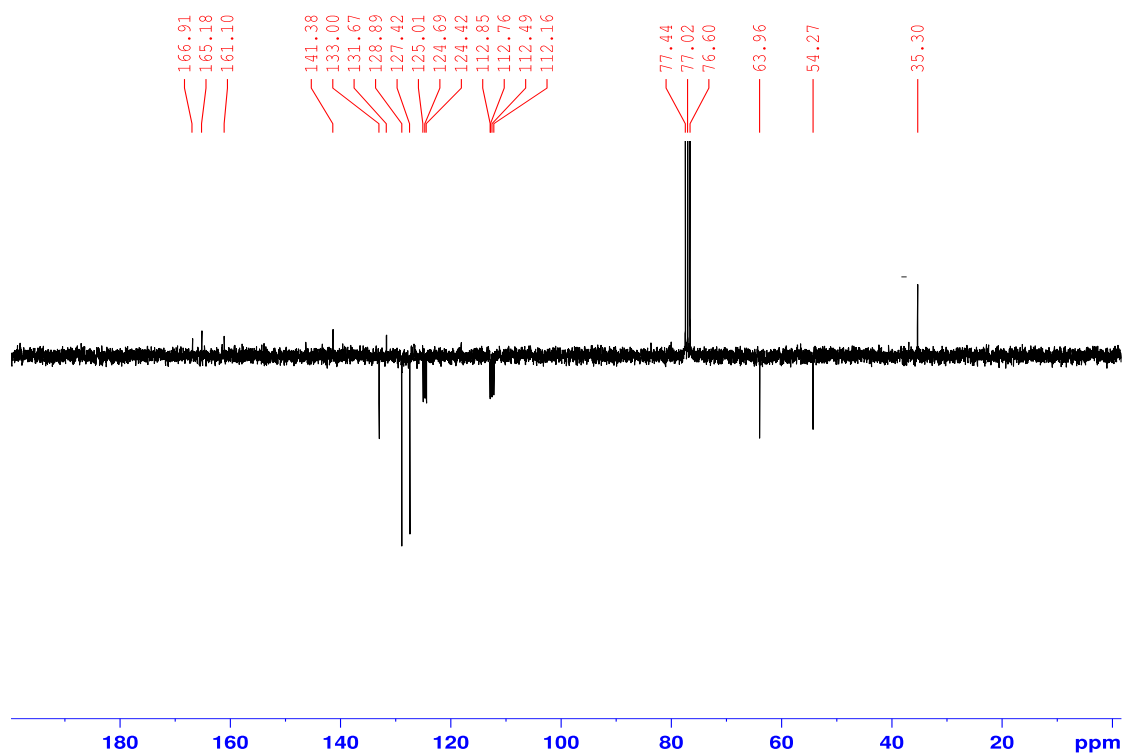


Figure 64: Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 15

Dans le spectre RMN ^{13}C , on peut observer les signaux des carbones du composé **15**,
dont :

- Un signal résonne au carbone du $\text{CH}_2\text{-N}$ à 35.30 ppm,
- Un signal relatif au carbone du groupement méthoxy à 54.27 ppm
- Un signal relatif au carbone du groupement CH à 63.96 ppm
- Des signaux entre 112.35 et 133.00 ppm correspondant aux CH aromatiques
- Des signaux entre 131.67 et 141.38 ppm correspondant aux carbones quaternaires
- Un signal à 183.00 ppm relatif à C=O de l'isatine
- Un signal à 161.10 ppm relatif à N-C=O de l'isatine
- Deux signaux adjacents à 166.91 et 165.18 ppm correspondant au (C=O)

Sur le spectre de fluor nous avons révélé la présence d'un pic attribué à l'atome de fluor du composé **15**.

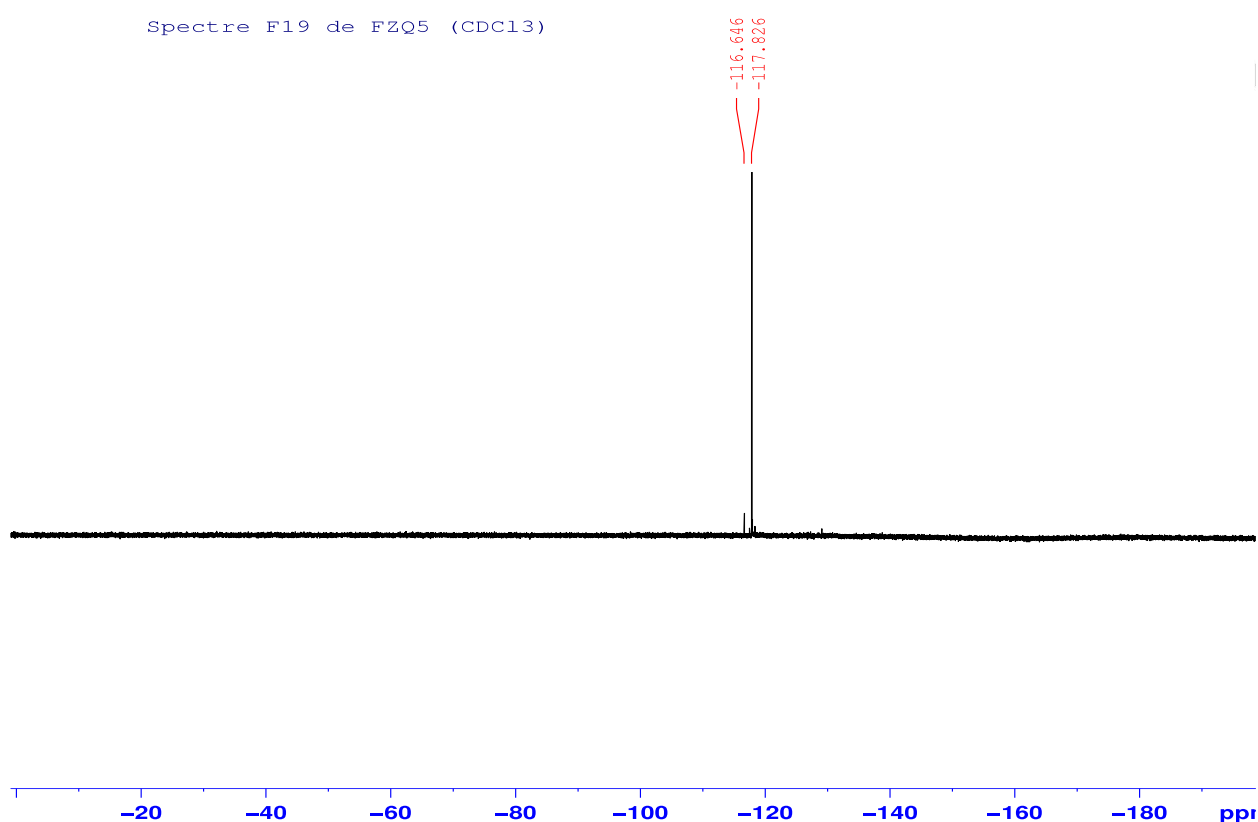


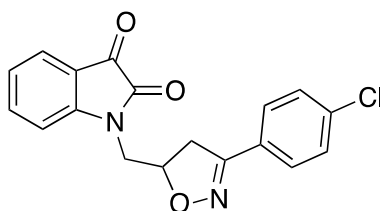
Figure 65: Spectre RMN ^{19}F du composé **15**

Partie expérimentale

Condensation de la N-allylchloroisatine avec les oxides de nitile :

Dans un ballon de 100mL, on insère 0,2g (0,903 mmoles) de dipolarophile 1-propylindoline-2,3-dione et 1.2 équiv de l'oxyde de nitrite dans 10 mL de chloroforme (CHCl₃) quand le mélange atteint 0°C on ajout 5 ml de l'eau de javel (NaOCl) et on laisse le mélange sous agitation pendant 4 heures, la réaction est suivie par CCM et le composé obtenu purifié et recristallisé dans l'éthanol.

1-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione



1

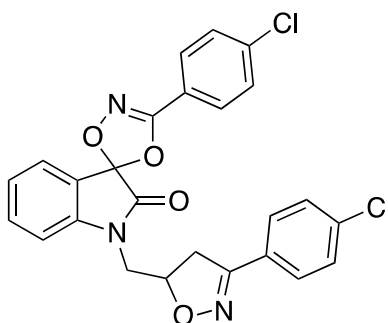
C₁₈H₁₃ClN₂O₃

[M=340.76 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=56 ; F (°C) =204 ; R_f=0.54.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.23- 3.55 (m, 2H, CH₂ isox); 4.04 (m, 2H, CH₂-N_{isatine}); 5.10 (m, 1H, CHO) ;7.13- 7.66 (m, 8H, CH_{Ar}).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 182.61 (C=O); 159,11 (N-C=O); 156.15 (C_q); 151.12 (C_q) 138.67 (CH_{Ar}); 136.58 (C_q); 129.13 (2CH_{Ar}); 128.03 (2CH_{Ar}); 127.28 (C_q); 125.31 (CH_{Ar}) ; 124.15 (CH_{Ar}) ; 117.66 (C_q) ; 111.60 (CH_{Ar}) ; 79.32 (CHO) ; 43.83 (CH₂) ; 38.14 (CH₂).

3-(4-chlorophenyl)-1'-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[1,4,2]dioxazole-5,3'-indolin]-2'-one



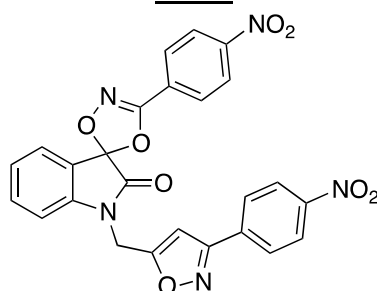
2

C₂₅H₁₇Cl₂N₃O₄ [M=494.33g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=40; F(°C)=221; R_f=0.50
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.23- 3.53 (m, 2H, CH₂ isox); 3.90-4.07 (m, 2H, CH₂-N_{isatine}); 5.1 (m, 1H, CHO) ;7.15- 7.81 (m, 12H, CH_{Ar}).
- RMN¹³C(CDCl₃;75MHz) δppm: 169.89(OCO); 158.96 (N-C=O); 156.16, 144.37, 138.33, 136.50 (C_q); 133.46 (CH_{Ar}); 129.21 (2CH_{Ar}); 129.09 (2CH_{Ar}); 128.47 (2CH_{Ar}) ;128.07 (2CH_{Ar}); 127.36 (C_q) ;125.78 (CH_{Ar}) ;124.20 (CH_{Ar}) ;120.92 (C_q) ;120.52 (2C_q);110.85 (CH_{Ar}); 79.31 (CHO) ; 43.87 (CH₂) , 38.10 (CH₂) .

3-(4-nitrophenyl)-1'-((3-(4-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)spiro[[1,4,2]dioxazole-5,3'-indolin]-2'-one



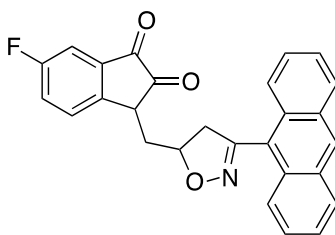
3

C₂₅H₁₅N₅O₈ [M= 513,42 /mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=38 ; F(°C) =232 ; R_f=0.78
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 5.06 (d, 2H, CH₂N, ⁴J_{H-H}=1.6 Hz); 6.6 (s, 1H, CH_{isox}); 7.6- 7.78 (m, 12H, CH_{Ar}).
- RMN¹³C(CDCl₃;75MHz) δppm: 168.71 (OCO); 166.19 (2C_q); 162.90 (C_q), 159.67 (N-C=O), 143.09 (C_q); 133.39 (CH_{Ar}); 132.11 (CH_{Ar}); 130.28 (CH_{Ar}); 128.96 (2CH_{Ar}) ;128.81 (2CH_{Ar}); 128.01 (C_q) ;127.26 (2CH_{Ar}) ;126.85 (2CH_{Ar}) ;126.19 (CH_{Ar}) ;124.46 (CH_{Ar}); 121.93 (2C_q); 121.26 (C_q); 109.95 (CH_{Ar}); 101.56 (CH_{isox});, 35.71 (CH₂) .

3-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-6-fluoro-1H-indene-1,2(3H)-dione



4

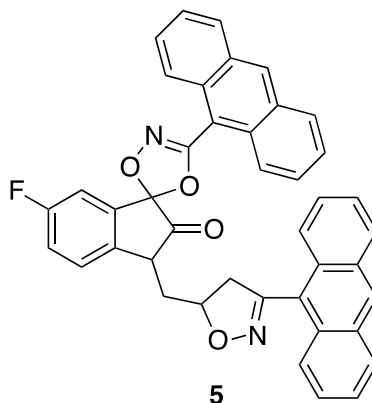
C₂₇H₁₈FNO₃ [M=423.44g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/6)

- Rdt (%)= 30 ; F (°C) = 169 ; R_f= 0.50.

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δppm : 3.20-3.54 (qd, 2H, CH_2 , $^3\text{J}=18\text{Hz}$, $^4\text{J}=9\text{Hz}$). ; 3.88-4.04 (qd, 2H, CH_2 , $^3\text{J}=12\text{Hz}$, $^4\text{J}=6\text{Hz}$) ; 5.01-5.07 (m, 1H, CH) ; 7.10-7.12 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 7.37-7.39 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 7.52-7.54 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 7.59- 7.61 (m, 2H, CH_{Ar})
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) δppm : 181.41 (C=O) ;165.93 (N-C=O) ;155.97, 143.89, 130.19, 129.75, 114.21(Cq); 140.28, 134.56, 128.83, 127.56, 127.14, 126.29 (CH_{Ar}); 62.05(CH) ; 51.87, 33.85(CH_2) .

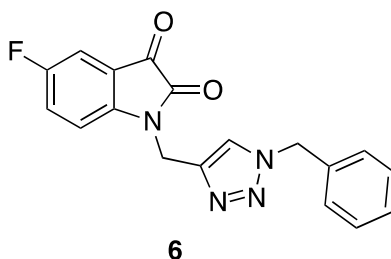
3-(anthracen-9-yl)-3'-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-6' fluorospiro[[1,4,2]dioxazole-5,1'-inden]-2'(3'H)-one



$\text{C}_{42}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ [M=642.67g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/6)

- Rdt (%)=36 ; F ($^\circ\text{C}$) =171 ; R_f =0.52.
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δppm : 3.31-3.70(qd, 2H, $^3\text{J}=9\text{Hz}$, $^4\text{J}=6\text{Hz}$) . 4.07-4.21(m, 2H, CH_2); 5.29-5.35 (m, 1H, CH); 7.27-7.29 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.37-7.49 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 7.72-7.74(d, 1H, CH_{Ar}); 7.95-8.02(m, 2H, CH_{Ar});
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) δppm : 166.06 (N-C=O); 156.09, 144.06, 130.32, 129.96, 114.73, 104.37(Cq); 140.40, 134.68, 128.96, 127.68, 127.26, 126.41, 123.45 (CH_{Ar}); 62.18 (CH); 52.00, 33.98 (CH_2).

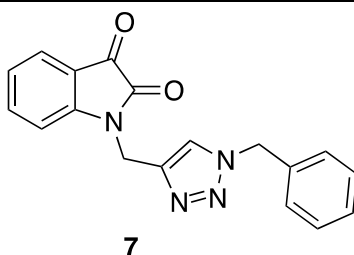
1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-fluoroindoline-2,3-dione



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2$ [M=336.32g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=76 ; F (°C) =170 ; R_f=0.63.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 4.99 (s, 2H, CH₂-N_{isa}); 5.49 (s, 2H, CH₂-N_{triazole}); 7.25- 7.31 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.33- 7.39 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.53 (s, 1H, CH_{triazole})
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 161.12 (C=O); 157.86 (N-C=O); 146.32 (C_q); 141.83 (C_q); 133.96 (C_q); 129.03 (CH_{Ar}); 129.24 (CH_{Ar}); 128.28 (CH_{Ar}); 125.02 (CH_{triazolique}); 124.71 (CH_{Ar}); 122.79 (CH_{Ar}) ; 118.16 (C_q) ; 112.99 (CH_{Ar}) ; 112.89 (CH_{Ar}) ; 112.07 (CH_{Ar}) ; 54.45 (CH₂-N_{triazole}) ; 35.45 (CH₂- N_{isatine}).
- RMN ¹⁹F (CDCl₃; 282Hz): -118.9.

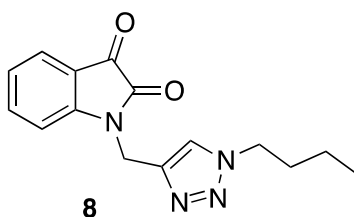
1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



C₁₈H₁₄N₄O₂ [M=318.33g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=88 ; F (°C) =166 ; R_f=0.60
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 4.82 (s, 2H, CH₂-N_{isa}); 5.39 (s, 2H, CH₂-N_{triazole}); 7.19- 7.21 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.24- 7.33 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.41 (s, 1H, CH_{triazole})
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 161.01 (C=O); 157.16 (N-C=O); 146.01 (C_q); 141.52 (C_q); 133.15 (C_q); 128.84 (CH_{Ar}); 129.11 (CH_{Ar}); 127.96 (CH_{Ar}); 125.00 (CH_{triazolique}); 124.69 (CH_{Ar}); 122.26 (CH_{Ar}) ; 122.13 (CH_{Ar}) ; 117.83 (C_q) ; 112.96 (CH_{Ar}) ; 112.82 (CH_{Ar}) ; 112.01 (CH_{Ar}) ; 54.45 (CH₂-N_{triazole}) ; 35.45 (CH₂-N_{isatine}).

1-((1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione

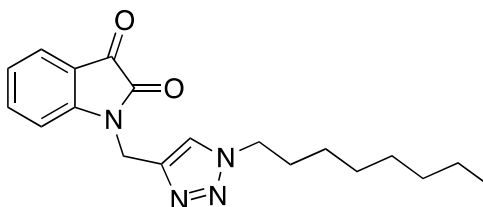


C₁₅H₁₆N₄O₂ [M=284.31g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=86 ; F (°C) =124 ; R_f=0.57
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 0.95 (t, 3H, CH₃, J=7.2); 1.29-1.43 (h, 2H, CH₂, J=7.5); 1.85-1.92 (q, 4H, CH₂, J=7.5); 4.33 (t, 2H, CH₂-N, J=7.2); 5.03 (s, 2H, CH₂-N) ; 7.15 (s, 1H, CH_{triazole}) ; 7.28-7.62 (m, 4H, CH_{Ar}).

- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 150.27 (C_q); 141.68 (C_q); 138.62 (CH_{Ar}); 125.30 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 124.00 (CH_{Ar}); 122.68 (CH_{Ar}); 117.75 (C_q); 111.55 (CH_{Ar}); 50.27 ($\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triazole}}$) ; 35.46 ($\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$) ; 32.10 (CH_2) ; 19.67 (CH_2) ; 13.38 (CH_3).

1-((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



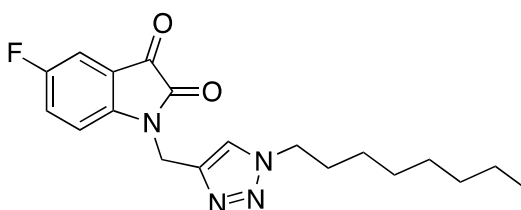
9

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ [$M=340.42\text{g/mol}$]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=84 ; F ($^{\circ}\text{C}$) =120 ; $R_f=0.60$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 0.85 (t, 3H, CH_3 , $J=7.2$); 1.23-1.42 (m, 10H, CH_2); 1.84- 1.95 (m, 2H, CH_2); 4.31 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=7.2$); 5.02 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$) ; 7.28 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$) ; 7.29-7.86 (m, 4H, CH_{Ar}).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 183.14 (C=O) ; 157.95 (N-C=O) ; 150.27 (C_q); 138.61 (CH_{Ar}); 125.26 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 123.98 (CH_{Ar}); 123.98 (C_q); 117.51 (C_q); 111.56 (CH_{Ar}); 50.57 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 35.48 (CH_2); 31.64 (CH_2) ; 30.14 (CH_2); 28.97 (CH_2) ; 28.87 (CH_2) ; 26.43 (CH_2) ; 22.55 (CH_2) ; 14.03 (CH_3).

5-fluoro-1-((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



10

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ [$M=358.41\text{g/mol}$]

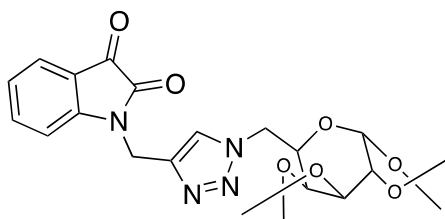
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=82 ; F ($^{\circ}\text{C}$) =123 ; $R_f=0.52$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 0.86 (t, 3H, CH_3 , $J=6.9$); 1.25-1.44 (m, 10H, 5 CH_2); 1.86- 1.91 (m, 2H, CH_2); 4.32 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triazole}}$, $J=7.2$); 5.02 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$) ; 7.28-7.49 (m, 3H, CH_{Ar}). 7.60 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 182.58 (C=O); 161.12 (N-C=O) ; 157.70 (C_q); 146.35 (C_q); 146.38 (C_q); 125.00 (d, CH_{is} , $^2J= 24\text{ Hz}$); 122.7 (CH_{triaz}); 118.05 (C_q); 113 (d, CH_{Ar} ,

$^3J=7.5$); 112.20 (d, CH_{Ar} , $^3J=24$); 50.61 ($\text{CH}_2\text{-N}_{\text{Isa}}$); 35.50 (CH_2); 31.65 (CH_2); 30.15 (CH_2); 28.98 (CH_2); 28.88 (CH_2); 26.45 (CH_2); 22.56 (CH_2); 14.03 (CH_3).

- RMN ^{19}F (CDCl_3 ; 282Hz): -119.2.

1-((1-((3,4,5,6-tetramethoxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione

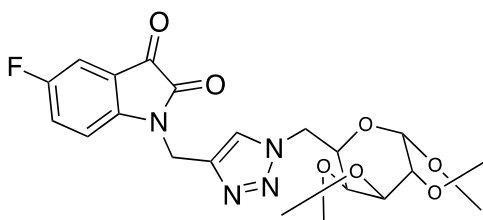


11

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ [$M=470.48\text{g/mol}$]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/5)

- Rdt (%)=76; $R_f=0.57$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): 1.27, 1.32, 1.34, 1.47 (4s, 12H, 4 CH_3); 4.12-4.17 (m, 2H, 2CHO); 4.30 (m, 1H, CHO); 4.44 (m, 1H, CHO); 4.56-4.64 (m, 2H, CH_2); 5.06 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triaz}}$, $J=15.6\text{ Hz}$); 5.49 (d, 1H, CH_{anom} , $J=4.9$); 7.55 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.79 (s, 1H, CH_{triaz}).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): 183.09 (C=O); 157.86 (N-C=O); 150.36 (C_q); 141.38 (C_q); 138.48 (CH_{Ar}); 125.16 (CH_{Ar}); 124.16 (CH_{Ar}); 123.83 (CH_{Ar}); 117.60 (C_q); 110.10 (CH_{anom}); 109.00-109.96 (2 C_q); 96.20 (CHO); 71.09 (CHO); 70.78 (CHO); 70.31 (CHO); 67.03 (CHO); 50.63 ($\text{CH}_2\text{-N}_{\text{triaz}}$); 35.51 ($\text{CH}_2\text{-N}_{\text{isatine}}$); 25.92 (CH_3); 25.78 (CH_3); 24.81 (CH_3); 24.39 (CH_3);

5-fluoro-1-((1-((3,4,5,6-tetramethoxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



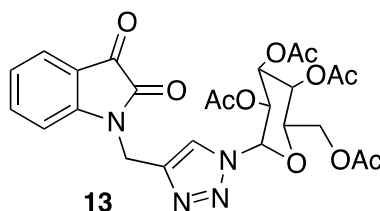
12

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_7$ [$M=488\text{ g/mol}$]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=72; $R_f=0.54$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 1.28, 1.33, 1.35, 1.48 (4s, 12H, 4CH₃); 4.12- 4.16(m, 2H, 2CHO); 4.19 (m, 1H, CHO); 4.45 (m, 1H, CH-N); 4.55-4.65 (m, 2H, CH₂-N_{isat}) ; 5.05 (q, 2H, CH₂-N_{triaz}, $J = 15.55 \text{ Hz}$) ; 5.49 (d, 1H, CHO_{Anom}, $J=4.9$) ; 7.28-7.30 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.79 (s, 1H, CH_{triazole}).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): 182.57 (C=O) ; 161.06, 157.80 (C_q, $^1J_{\text{C-F}}=244.5 \text{ Hz}$); 157.60 (C_q); 146.42 (C_q); 141.08 (C_q); 124.7 (CH_{Ar}, $^2J=24\text{Hz}$); 124.22 (CH_{Ar}); 118.12 (C_q); 113.00 (CH_{Ar}, $^3J=6.75\text{Hz}$); 112.00 (CH_{Ar}, $^2J=24\text{Hz}$); 109.99 (C_q) ; 109.01 (C_q); 96.20 (CHO_{Anom}); 71.11 (CHO); 70.78 (CHO); 70.30 (CHO); 67.05 (CHO); 50.68 (CH₂); 35.57 (CH₂); 25.95 (CH₃); 25.79 (CH₃); 24.81 (CH₃); 24.39 (CH₃);
- RMN ^{19}F (CDCl_3 ; 282Hz): -118.13.

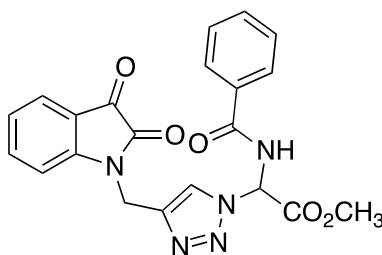
(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((2,3-dioxindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ [$M=470.48\text{g/mol}$]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt(%)=70; $R_f=0.63$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 1.75, 2.05, 2.02, 2.08 (4s, 12H, 4CH₃); 3.97- 3.99 (m, 1H, CHO); 4.00- 4.12 (dd, 1H, CHO, $^3J=12.65$, $^4J=2.04$) ; 4.27- 4.33 (dd, 1H, CHO, $^3J=12.66$, $^4J=4.8$) ; 5.04- 5.05 (d, 2H, CH₂-N_{isa}, $^4J=1.94\text{Hz}$); 5.23-5.26 (t, 1H, CHO, $^3J=9.98\text{Hz}$); 5.31- 5.44 (m, 2H, CH₂-N_{triaz}) ; 5.81(d, 1H, CHO_{Anomere}, $^3J=9\text{Hz}$) ; 7.10- 7.12 (td, 1H, CH_{Ar}, $^3J=8.18\text{Hz}$, $^4J=0.56\text{Hz}$); 7.15- 7.28 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.55-7.62 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.89 (s, 1H, CH_{triazole}).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 182.91 (C=O) ; 170.49, 169.88, 169.26, 168.65 (C=O); 157.98 (N-C=O) ; 150.07, 142.51 (C_q); 138.43, 125.34, 123.99, 121.74 (CH_{Ar}) ; 117.66 (C_q) ; 111.36 (CH_{Ar}) ; 85.88 (N-CHO) ; 75.29 (CHO) ; 72.33 (CHO) ; 70.48 (CHO) ; 67.57 (CHO) ; 61.38 (CH₂-N_{triaz}) ; 35.28 (CH₂-sucre) ; 20.69, 20.51, 20.48, 19.94 (CH₃).

methyl 2-benzamido-2-(4-((2,3-dioxindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate

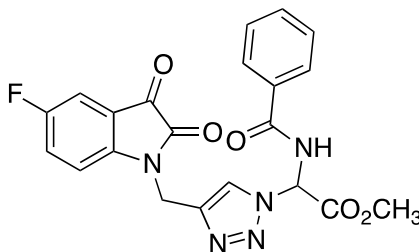


14

C₂₁H₁₇N₅O₅ [M=419.39g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=80 ; R_f=0.62
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.72 (s, 3H, CH₃); 5.00 (s, 2H, CH₂-N_{isatine}); 7.10- 7.51 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.20 (d, 1H, CH, ³J=8.1Hz); 7.51- 7.65 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.88 (m, 2H, CH_{Ar}); 8.29 (s, 1H, CH_{triazole}); 10.21 (d, 1H, NH, ³J= 8.1 Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): 183.45 (C=O_{isatine}); 166.92, 166.73 (C=O); 158.34 (N-C=O); 150.66 (C_q); 142.00 (C_q); 138.46 (CH_{Ar}); 132.98 (CH_{Ar}); 132.50 (C_q); 129.08 (2CH_{Ar}); 128.15 (2CH_{Ar}) ; 124.92 (CH_{Ar}); 124.15 (CH_{Ar}); 123.85 (CH_{Ar}); 118.07 (C_q); 111.66 (CH_{Ar}); 65.25 (CH); 53.83 (CH₃); 38.00 (CH₂-N_{isatine}).

methyl 2-benzamido-2-(4-((5-fluoro-2,3-dioxindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate



15

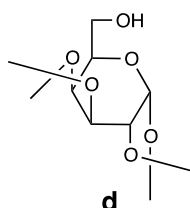
C₂₁H₁₆FN₅O₅ [M=437.38g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)=79 ; R_f=0.65
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.89 (s, 3H, CH₃); 5.03 (d, 2H, CH₂-N_{isatine}, ⁴J=2.4Hz); 6.96 (d, 1H, CH_{Ar}, ³J=7.8Hz); 7.28- 7.31 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.45- 7.50 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.56-7.61 (M, 1H, CH_{Ar}) ; 7.82 (d, 1H, NH, ³J=7.5Hz); 7.86 (s, 1H, CH_{Ar}); 8.09 (s, 1H, CH_{triazole});
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): 183.000 (C=O) ; 166.91, 165.18 (C=O); 161.10 (N-C=O); 141.38 (C_q); 133.00 (CH_{Ar}); 131.67 (C_q); 128.89 (2CH_{Ar}); 127.42 (2CH_{Ar}); 125.01 (CH_{Ar}) ; 124.59 (d, CH_{Ar}, J=20.2Hz); 112.85 (d, CH_{Ar}, ⁴J=6.75Hz); 112.35 (d, CH_{Ar}, ³J=24.57Hz); 63.96 (CH); 54.27 (CH₃). 35.30 (CH₂-N_{isatine}).

- RMN ^{19}F (CDCl_3 ; 282Hz): -117.82.

Préparation de 1,2 :3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranoside

Nous avons introduit 3.5g (19.42 mmoles) de D-galactose, avec 1 ml d'acide sulfurique concentré, dans un ballon rempli de 75 ml d'acétone anhydre. Les conditions de cette réaction sont maintenues durant 24 heures sous agitation à température ambiante. A la fin de la réaction, nous avons purifié notre sucre protégé par chromatographie sur gel de silice.

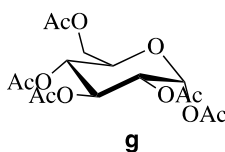


$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ [M=260 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

- Rdt (%) = 74 ; Rf : 0.5
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 1.23, 1.31, 1.43, 1.51 (4s, 12H, 4CH₃); 2.61 (s, 1H, OH); 3.7-4.3 (m, 5H, 3CHO et CH₂-O); 4.6 (dd, 1H, CHO, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$); 5.54 (d, 1H, CHO, $J = 2.4 \text{ Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 24.27 (CH₃); 24.91 (CH₃); 25.89 (CH₃); 25.98 (CH₃); 62.79 (CH₂-OH); 68.16 (CHO); 70.51(CHO); 70.68 (CHO); 71.46 (CHO); 96.25(CHO); 108.65-109.4 (2C).

Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose^{[1][SEP]}

Nous avons mis en réaction 3.5g (19.42 mmoles) de D-glucose avec 100 ml d'acétone et 1.5 ml d'anhydride acétique (AC_2O) et 18 ml d'acide acétique glaciaire (CH_3COOH), à température ambiante durant 24 heures. Après les différentes étapes de traitement de cette réaction, nous avons pu purifier le glucose protégé par chromatographie, en utilisant l'éluant hexane/ acétate d'éthyle (3/1).



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ [M=390 g/mol]
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

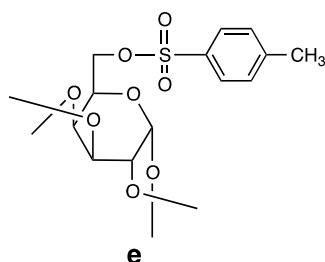
- Rdt (%)=60, Tf = 133 °C.
- RMN ^1H (CDCl_3 , 300Hz) : 6.33 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, CHO), 5.47 (t, 1 H, $^3J = 9.4$ Hz, CHO), 5.17-5.05 (m, 2 H, 2CHO), 4.29 (dd, 1 H, $^3J = 12.6$ Hz, $4J = 4.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OAc}$), 4.14-4.06 (m, 2 H, CH, $\text{CH}_2\text{-OAc}$ et CHO), 2.18-2.01 (5s, 15 H, 5 CH_3 , OAc).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300Hz): 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO), 71.10 (CHO), 70.75 (CHO), 70.07 (CHO), 67.89 (CHO), 62.83 ($\text{CH}_2\text{-OAc}$), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH_3 , OAc).

Préparation des dipôles azides

Préparation de l'azoture de α -D-galactopyranoside

- **Synthèse de 1,2: 3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D galactopyranoside**

On dissout dans un ballon 1g (3,8 mmoles) 1,2: 3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranoside dans 5 ml de pyridine à 0° C sous agitation, après la dissolution totale du sucre protégé, on ajoute petit à petit 0,73g (3,8 mmoles) de chlorure de 4-toluènesulfonyl et on laisse la réaction sous agitation en maintenant la température à 0° C pendant 4 heures. Puis on ajoute l'eau acidifié pour rendre le PH du mélange au voisinage de 4, on a fait une extraction du solide composé avec de l'eau et l'acétate d'éthyle, on a obtenu des cristaux blancs.



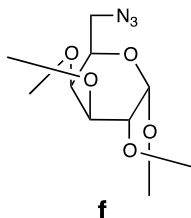
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$ [M=414 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%): 75 ; Rf: 0.68
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 1.27, 1.31, 1.34, 1.45 (4s, 12H, 4 CH_3); 2.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-tosylique}$); 4.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.2 (m, 2H, 2CHO); 4.3 (q, 1H, CHO, $J = 2.5\text{Hz}$); 4.56 (dd, 1H, CHO, $J = 3.8\text{Hz}$, $J = 2.9\text{Hz}$); 5.45 (d, 1H, CHO, $J = 5\text{Hz}$); 7.33(d, 2H, 2 CH_{Ar}) ; 7.81(d, 2H, 2 CH_{Ar}).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 21.36 ($\text{CH}_3\text{-tosylique}$); 24.33 (CH_3); 24.91(CH_3); 25.8 (CH_3); 25.97 (CH_3); 65.85 (CHO); 68.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 70.33 (CHO); 70.39 (CHO); 70.49 (CHO); 96.11 (CHO); 108.93-109.56 (2C); 128.11-129.76 (4C, 4 CH_{Ar}); 132.76 ($\text{C}_{\text{Ar-S}}$); 144.79 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$).

- **Substitution du galactose tosylé par l'azoture**

Pour rendre notre galactose tosylé en galactose azidé qu'on va utiliser dans les réactions de cycloaddition dipolaire, nous avons fait réagir 0.4g (60.38 μ moles) de l'azoture de sodium (5 équivalent) avec 0.5g (1.2 μ moles, 1 éq) de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D galactopyranoside au reflux de DMF pendant 12 heures sous agitation. Puis on a évaporé totalement le solvant, et nous avons ajouté de l'acétate d'éthyle pour la dissolution du produit, avant de faire une filtration et un lavage d'eau distillée, puis l'utilisation du desséchant Na_2SO_4 pour éliminer les traces d'eau, juste après on va passer à l'évaporation du solvant, et la purification de notre produit par chromatographie sur colonne de gel de silice.



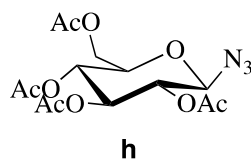
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%): 73 ; Rf : 0.49
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): 1.32; 1.33; 1.44; 1.53 (4s, 12H, 4 CH_3); 3.33 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, $J=12.7\text{Hz}$, $J=5.3\text{Hz}$); 3.49 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, $J=12.7\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$); 3.9 (m, 1H, CHO); 4.18 (dd, 1H, CHO, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$); 4.32 (dd, 1H, CHO, $J=5\text{Hz}$, $J=2.49\text{Hz}$); 4.62 (dd, 1H, CHO, $J=7.8\text{Hz}$, $J=2.48\text{Hz}$); 5.53 (d, 1H, CHO, $J=5\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75Hz): 24.38 (CH_3); 24.85 (CH_3); 25, 91 (CH_3); 25, 99 (CH_3); 50.62 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$); 66.97 (CHO); 70.34 (CHO); 70.75 (CHO); 71.13 (CHO); 96.31 (CHO); 108.77-109.57 (2C).

Préparation de :1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle

À 2 g (5,12 μ mole) de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose, on ajoute 10 ml de dichlorométhane, à température ambiante, et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 1,7 ml (12.8 μ mole) de triméthylsilyl azide ($\text{C}_3\text{H}_9\text{N}_3\text{Si}$) et 0,3 ml (2,56 μ mole) de chlorure d'étain (Cl_4Sn). Le mélange réactionnel est porté sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Après le mélange réactionnel est solubilisé dans le CH_2Cl_2 , est extrait avec l'eau saturée de NaHCO_3 deux fois, et une fois par une solution saturée en NaCl . La phase organique est séchée par Na_2SO_4 puis filtrée. Ensuite le solvant est évaporé, le

produit visqueux se solidifie immédiatement. On obtient un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 76 %.



$C_{14}H_{19}N_3O_9$ [M=373.11 g/mol]

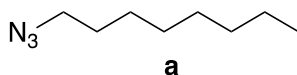
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rdt (%)= 76 ; Tf = 95 °C.
- RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 1.99, 2.02, 2.09, 2.14 (4s, 12 H, 4 CH_3 , OAc), 3.81 (ddd, 3H, $^3J=9.81Hz$, $^3J=4.63Hz$, $^4J=2.28Hz$, CHO, 2H), 4.19 (dd, 1H, $4J=2.26Hz$, $3J=12.47Hz$, 1H, CH_2-N_3), 4.3 (dd, 1 H, $^3J=12.48 Hz$, $^3J=4.68 Hz$, CH_2-OAc), 4.67 (d, 1 H, $^3J=8.83 Hz$, CHO), 4.98 (t, 1H, $^3J=9.21 Hz$, CHO), 5.13 (t, 1 H, $^3J=9.06 Hz$, CHO), 5.24 (t, 1 H, $^3J=9.39Hz$, CHO).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300Hz): 169.3-170.7 (4 C=O, 4 OAc). 87.9 (CHO), 74.0 (CHO), 72.6 (CHO), 70.6 (CHO), 67.8 (CHO), 61.6 (CH_2-OAc), 20.6-20.8 (4 CH_3 , OAc).

Préparation de 1-azidoalcane

- **1-azido-octane**

On introduit dans un ballon 1g (5,20 mmoles) de 1-bromo-octane dans 10 ml de l'acétone, puis on ajoute 1,7 g (26,15 mmoles) de NaN_3 sous agitation magnétique pendant 12 heures à température ambiante. Ensuite on passe le mélange réactionnel à l'évaporation du solvant, juste après à l'extraction de la phase organique par le dichlorométhane et on ajoute le desséchant avant l'évaporation et la purification du produit final.



$C_8H_{17}N_3$ [M=155 g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

- Rendement : 75%.
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300Hz): 0.88 (t, 3H, CH_3); 1.14-1.35 (m, 10H, $5CH_2$); 1.49 (m, 2H, CH_2); 3.19 (t, 2H, CH_2-N_3).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75Hz): 14.5 (CH_3); 22.92 (CH_2); 26.95 (CH_2); 29.47 ($2CH_2$); 30.13 (CH_2); 32.02 (CH_2); 50.31(CH_2-N_3).

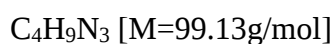
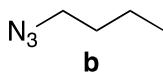
- **1-azidobutane**

En appliquant le même protocole expérimental de préparation du 1-azido-octane on a pu synthétiser le 1-azidobutane.

-1g (7.29 mmoles) du 1-bromobutane,

-2.37g (36.5 mmoles) du NaN₃,

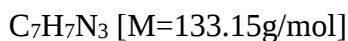
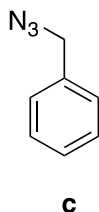
-10 ml d'acétone.



(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

- Rendement : 78%.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 0.86 (t, 3H, CH₃); 1.18-1.32 (m, 4H, 2CH₂); 3.27 (t, 2H, CH₂-N₃).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 15.2 (CH₃); 23.29 (CH₂); 25.53 (CH₂); 48.13(CH₂-N₃).

- **(azidométhyl)benzène**



(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

- Rendement : 88%.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 4.26 (s, 2H, CH₂-N); 7.18-7.21 (m, 3H, CH_{Ar}.); 7.24-7.32 (m, 2H, CH_{Ar}).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 50.02 (CH₂); 127.02 (CH_{Ar}); 127.33 (CH_{Ar}); 127.36 (CH_{Ar}); 127.63 (CH_{Ar}); 128.11 (CH_{Ar}); 138.92 (C_q)

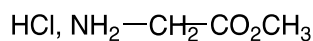
Synthèse du l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

- **Synthèse du chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine**

1 équivalent de la glycine a été ajouté lentement à un mélange de 2 équivalent du SOCl₂ dans 75 ml de méthanol anhydre à 0°C, sous agitation durant 2 heures on a laissé la

réaction à température ambiante, juste après on a passé la réaction au reflux durant 2 heures, nous avons purifié le produit par la recristallisation dans l'éther anhydre.

- 3g (0,04 moles) de la glycine,
- 5.8 ml (0,08 moles) du SOCl₂,
- 75 ml du méthanol



i



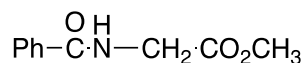
(éther éthylique/ méthanol: 10/1)

Rendement : 90%.

Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la glycine

Dans un ballon rempli de 50 ml de CH₂Cl₂ anhydre, on a introduit 1g du glycine Chlorhydrate d'ester méthylique (0,08 mole, 1 équiv), puis nous avons ajouté 2.4 ml de N(CH₂CH₃)₃ (0,017 mole, 2.2 équiv), et 1,02 ml du chlorure de benzoyle (0,088 mole, 1.1 équiv) à 0°C pendant une heure sous agitation magnétique, ensuite à température ambiante durant une nuit.

Nous avons lavé le mélange réactionnel pour une première fois avec l'acide citrique (15%), et le second lavage avec une solution saturée de (NaHCO₃), et le dernier avec de l'eau distillée. Après avoir traité la réaction, nous avons recristallisé le solide blanc obtenu dans l'hexane qui est l'ester méthylique de la glycine N-protégé.



k



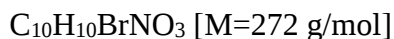
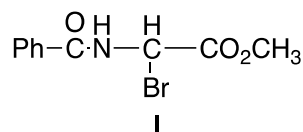
(Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)

- Rendement : 94%.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.80 (s, 3H, O-CH₃); 4.26 (d, 2H, CH₂, J= 6Hz); 7.02-7.79 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.85 (d, 1H, NH, J=3,1Hz).

Bromation au niveau de l'atome du carbone α de l'ester méthylique de la glycine N-benzoylé

Nous avons mis en réaction 0.55g (3.08 mmoles) du N-bromosuccinimide (NBS), avec 0.5g (2.59 mmoles) d'ester méthylique de la glycine N-benzoylé, dans un

ballon rempli de 20 ml du CCl₄ anhydre sous agitation magnétique et irradiation lumineuse pendant 4 heures. Nous avons obtenu un solide blanc qui est le α-bromoglycinate de méthyle N-benzoylé avec un rendement de 89%.

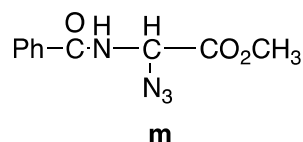


(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rendement : 89%.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.85(s, 3H, O-CH₃); 6.63 (d, 1H, CH, *J*=11Hz), 7.2-8.00 (m, 5H, CH_{Ar}), 8.80 (d, 1H, NH, *J*= 3.1Hz).

Préparation de α-azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

En suivant toujours les mêmes conditions décrites précédemment, dans 40 ml on va additionner 5 équivalent de NaN₃ 0,6g (9,2 mmoles) à 1 équivalent d'α-bromoglycinate de méthyle N-benzoylé 0,5g (1,83 mmoles), le produit obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, nous avons obtenu un solide blanc avec un rendement de 83%.



(Acétate d'éthyle/hexane: 1/4)

- Rendement : 83%.
- RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 3.92 (s, 3H, O-CH₃); 5.96 (d, 1H, CH, *J*= 8Hz); 7.27-7.62 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.86 (d, 1H, NH, *J*=2.4Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 53.00 (CH₃); 64.75 (CH-N₃); 127.70-132.85 (5CH_{Ar}); 133.22 (C_{Ar}); 166.85 (C=O); 170.75 (C=O).

Références

- [1] E. Kotali, A. Varvoglis, A. Bozopoulos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 827 (1989).
- [2] G. Maas, M. Regitz, U. Moll, R. Rahm, F. Krebs, R. Hector, P.J. Stang, C.M. Crittall, B.L. Williamson, *Tetrahedron* 48, 3527 (1992).
- [3] A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, 17, 410 (1984).
- [4] P.N. Confalone, S. S. Ko, *Tetrahedron Lett.*, 25, 947 (1984).
- [6] C.Grundman, P.Grunanger “the nitrile oxydes”, Springer Verlag, Berlin, chap IV (1973).
- [7] F. Desarlo, A. Brandi, P. Mascagni, *Gazz. Chim, Ital*, 110,341 (1980)
- [8] G.A.Lee, *Synthesis*, 508 (1982).
- [9] C. Grundmann, P. Grunanger, “the Nitrile oxydes”, Springer, Berlin (1971).
- [10] S.A.Lang Jr, Y.Lin dans, “Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, Eds. A.R. Katritzky et C.W. Rees, Pergamon, 6,1 (1984).
- [11] G. Biagi, G. Dell’Omodarme, M. Ferretti, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, *Farmaco.*, 45, 1181 (1990).
- [12] G. Biagi, O. Livi, V. Scartoni, A. Lucacchini, M. R. Mazzoni, *Farmaco.*, 41, 597 (1986).
- [13] J. L. Kelley, C. S.Koble, R. G. Davis, E. W. McLean, F. E. B. Soroko, *R. j. Cooper, J. Med. Chem.*, 38, 4131 (1995).
- [14] R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. Declercq, C. F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.*, 37,4185 (1994).
- [15] S. Danoun, G. Baziard-Mouysset, J. Stigliani, M. Payard, M. Selkti, B. Viossat, A. Tomas, *Heterocyclic Commun.*, 4, 45 (1998).
- [16] C.Tornoe, C.Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 67, 3057 (2002).
- [17] M. Mader , *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 179 (2008).
- [18] M. Anzini, L. Mennuni, F. Ferrari, F Makovec, S. Kleinrath Vomero, *J. Med Chem*, 49, 6451 ,(2006).
- [19] F. R. Benson, W. L. Savell, *Chem. Rev.*, 46, 1 (1950).
- [20] R. H. Wiley, K. F. Hussung, *J. Moffat, J. Org. Chem.*, 21, 190, (1956).
- [21] G. L’Abbe, *Chem. Rev.*, 69, 345, (1969).
- [22] O. Dimroth, *Ber.*, 35,1029 4041 (1902).
- [23] G. L’Abbé, A. Hassner, *J. Heterocyclic Chem.*, 7, 361 (1970).
- [24] W. Peng, S. Zhu, *Synlett*, 2, 187 (2003).
- [25] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 357 (1961).
- [26] R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 41, 403 (1976).
- [27] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 98, 863 (1998).
- [28] V.V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Scharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 41, 2596 (2002).
- [29] Q. Wang, T. R. Chan, V. V. Fokin, K. B. Scharpless, M. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 3192 (2003).

***Chapitre 4 : L'effet inhibiteur de
nouveaux dérivés de l'isatine sur la
corrosion de l'acier doux dans le milieu
HCl et L'évaluation de l'activité
antibactérienne***

I. Rappels théoriques

I.1. Introduction : Corrosion

La corrosion est une dégradation chimique d'un matériau et l'altération de ses propriétés physiques (notamment mécaniques) sous l'influence du milieu environnant. En effet, les matériaux métalliques, et plus particulièrement les aciers qui constituent les matériaux de base dans la construction de nombreuses structures, sont fortement exposés à la corrosion lorsqu'ils sont au contact d'atmosphères humides, immergés en eau douce ou saline, implantés dans les sols ou en présence de solutions plus ou moins agressives.

Les processus de corrosion dans ces milieux dépendent d'un grand nombre de facteurs (la nature et la composition du matériau, l'environnement et ses caractéristiques chimiques, sa température, etc..) qui interviennent non pas individuellement, mais en relation plus ou moins complexe les uns avec les autres. De ce fait, la corrosion a donné et donne toujours lieu à de nombreuses études car les phénomènes de corrosion rencontrés quotidiennement sont complexes et souvent spécifiques. C'est un phénomène naturel qui tend à faire retourner les métaux et alliages vers leur état original d'oxyde, de sulfure, de carbonate ou de tout autre sel plus stables dans le milieu ambiant [1].

En matière de protection contre la corrosion, il est possible d'agir sur le matériau lui-même, sur la surface du matériau ou sur l'environnement avec lequel le matériau est en contact (inhibiteurs de corrosion). Les inhibiteurs de corrosion constituent un moyen de lutte original contre la corrosion des métaux. L'originalité vient du fait que le traitement anticorrosion ne se fait pas sur le métal lui-même mais par l'intermédiaire du milieu corrosif.

I. 2. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion

I.2.1. Définition

Un inhibiteur de corrosion est « une substance chimique qui, ajoutée à faible concentration au milieu corrosif, ralentit ou stoppe le processus de corrosion d'un métal placé au contact de ce milieu » [2].

I.2.2. Conditions d'utilisation

Un inhibiteur (ou un mélange d'inhibiteurs) peut être utilisé comme unique moyen de protection :

-Soit comme protection permanente [3].

-Soit comme protection temporaire pendant la période de stockage, de décapage ou de nettoyage). Un inhibiteur peut être combiné à un autre moyen de protection : protection supplémentaire d'un alliage à haute résistance à la corrosion, addition à un revêtement de surface tel que peinture, graisse, huile, etc.

I.2.2.1. Fonctions essentielles

En dehors de tout mécanisme d'action, un inhibiteur de corrosion doit vérifier un certain nombre de propriétés fondamentales :

-diminuer la vitesse de corrosion d'un métal, sans modifier les caractéristiques physico-chimiques, en particulier la résistance mécanique.

-Être stable en présence des autres constituants du milieu, en particulier vis-à-vis des oxydants.

-Être stable aux températures d'utilisation ;

-Être efficace à faible concentration ;

-Être compatible avec les normes de non-toxicité ;

-Être peu onéreux pour espérer déboucher sur des valorisations industrielles.

I. 2.2.2. Utilisations industrielles courantes

Les inhibiteurs ont plusieurs domaines traditionnels d'application :

-Le traitement des eaux (eaux sanitaires, eaux de procédés industriels, etc.) ;

-L'industrie du pétrole : forage, extraction, raffinage, stockage et transport.

-L'industrie des peintures sur métaux où les inhibiteurs sont des additifs assurant la protection anticorrosion des métaux.

I.2.3. Classification des inhibiteurs de corrosion

Il existe plusieurs possibilités de classement des inhibiteurs [4]:

-Soit à partir de la nature des produits (inhibiteurs organiques ou minéraux);

-Soit à partir de leur mécanisme d'action électrochimique (inhibiteurs cathodiques, anodiques ou mixtes);

-Soit à partir de leurs mécanismes d'interface et principes d'action (adsorption à la surface du métal et/ou formation d'un film protecteur).

-Soit à partir du domaine d'application.

I.2.3.1. Classement selon la nature de l'inhibiteur

I.2.3.1.1. Les inhibiteurs organiques

Les molécules organiques sont destinées à un développement plus que certain en tant qu'inhibiteurs de corrosion : leur utilisation est actuellement préférée à celle des inhibiteurs inorganiques pour des raisons d'écotoxicité essentiellement.

L'action inhibitrice de ces composés organiques est liée à la formation (par adsorption) d'une barrière plus ou moins continue, mais d'épaisseur finie, qui empêche l'accès de la solution au métal.

Les composés organiques utilisés comme inhibiteurs doivent posséder au moins un hétéroatome servant de centre actif pour leur fixation sur le métal tel que l'azote (amines, amides, imidazoles, triazoles...), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates, oxadiazoles...), le soufre (dérivé de la thiourée, mercaptans, sulfoxydes, thiazoles...) ou le phosphore (phosphonates). L'une des limitations dans l'utilisation de ces produits peut être l'élévation de la température, les molécules organiques étant souvent instables à haute température.

La molécule se lie à la surface par son groupement fonctionnel, alors que sa partie non polaire, plus volumineuse, bloque partiellement la surface active. Parmi les autres paramètres structuraux pouvant influencer l'efficacité des inhibiteurs, on peut citer :

-L'aire moléculaire de l'inhibiteur projetée sur la surface métallique. Cette projection dépend des différentes possibilités d'arrangement des ions organiques ou des molécules à l'interface métal / solution [5] ;

-L'influence exercée par la masse moléculaire [6].^[1]^[2]^[3]^[4]^[5]^[6]^[7]^[8]^[9]^[10]^[11]^[12]^[13]^[14]^[15]^[16]^[17]^[18]^[19]^[20]^[21]^[22]^[23]^[24]^[25]^[26]^[27]^[28]^[29]^[30]^[31]^[32]^[33]^[34]^[35]^[36]^[37]^[38]^[39]^[40]^[41]^[42]^[43]^[44]^[45]^[46]^[47]^[48]^[49]^[50]^[51]^[52]^[53]^[54]^[55]^[56]^[57]^[58]^[59]^[60]^[61]^[62]^[63]^[64]^[65]^[66]^[67]^[68]^[69]^[70]^[71]^[72]^[73]^[74]^[75]^[76]^[77]^[78]^[79]^[80]^[81]^[82]^[83]^[84]^[85]^[86]^[87]^[88]^[89]^[90]^[91]^[92]^[93]^[94]^[95]^[96]^[97]^[98]^[99]^[100]^[101]^[102]^[103]^[104]^[105]^[106]^[107]^[108]^[109]^[110]^[111]^[112]^[113]^[114]^[115]^[116]^[117]^[118]^[119]^[120]^[121]^[122]^[123]^[124]^[125]^[126]^[127]^[128]^[129]^[130]^[131]^[132]^[133]^[134]^[135]^[136]^[137]^[138]^[139]^[140]^[141]^[142]^[143]^[144]^[145]^[146]^[147]^[148]^[149]^[150]^[151]^[152]^[153]^[154]^[155]^[156]^[157]^[158]^[159]^[160]^[161]^[162]^[163]^[164]^[165]^[166]^[167]^[168]^[169]^[170]^[171]^[172]^[173]^[174]^[175]^[176]^[177]^[178]^[179]^[180]^[181]^[182]^[183]^[184]^[185]^[186]^[187]^[188]^[189]^[190]^[191]^[192]^[193]^[194]^[195]^[196]^[197]^[198]^[199]^[200]^[201]^[202]^[203]^[204]^[205]^[206]^[207]^[208]^[209]^[210]^[211]^[212]^[213]^[214]^[215]^[216]^[217]^[218]^[219]^[220]^[221]^[222]^[223]^[224]^[225]^[226]^[227]^[228]^[229]^[230]^[231]^[232]^[233]^[234]^[235]^[236]^[237]^[238]^[239]^[240]^[241]^[242]^[243]^[244]^[245]^[246]^[247]^[248]^[249]^[250]^[251]^[252]^[253]^[254]^[255]^[256]^[257]^[258]^[259]^[260]^[261]^[262]^[263]^[264]^[265]^[266]^[267]^[268]^[269]^[270]^[271]^[272]^[273]^[274]^[275]^[276]^[277]^[278]^[279]^[280]^[281]^[282]^[283]^[284]^[285]^[286]^[287]^[288]^[289]^[290]^[291]^[292]^[293]^[294]^[295]^[296]^[297]^[298]^[299]^[300]^[301]^[302]^[303]^[304]^[305]^[306]^[307]^[308]^[309]^[310]^[311]^[312]^[313]^[314]^[315]^[316]^[317]^[318]^[319]^[320]^[321]^[322]^[323]^[324]^[325]^[326]^[327]^[328]^[329]^[330]^[331]^[332]^[333]^[334]^[335]^[336]^[337]^[338]^[339]^[340]^[341]^[342]^[343]^[344]^[345]^[346]^[347]^[348]^[349]^[350]^[351]^[352]^[353]^[354]^[355]^[356]^[357]^[358]^[359]^[360]^[361]^[362]^[363]^[364]^[365]^[366]^[367]^[368]^[369]^[370]^[371]^[372]^[373]^[374]^[375]^[376]^[377]^[378]^[379]^[380]^[381]^[382]^[383]^[384]^[385]^[386]^[387]^[388]^[389]^[390]^[391]^[392]^[393]^[394]^[395]^[396]^[397]^[398]^[399]^[400]^[401]^[402]^[403]^[404]^[405]^[406]^[407]^[408]^[409]^[410]^[411]^[412]^[413]^[414]^[415]^[416]^[417]^[418]^[419]^[420]^[421]^[422]^[423]^[424]^[425]^[426]^[427]^[428]^[429]^[430]^[431]^[432]^[433]^[434]^[435]^[436]^[437]^[438]^[439]^[440]^[441]^[442]^[443]^[444]^[445]^[446]^[447]^[448]^[449]^[450]^[451]^[452]^[453]^[454]^[455]^[456]^[457]^[458]^[459]^[460]^[461]^[462]^[463]^[464]^[465]^[466]^[467]^[468]^[469]^[470]^[471]^[472]^[473]^[474]^[475]^[476]^[477]^[478]^[479]^[480]^[481]^[482]^[483]^[484]^[485]^[486]^[487]^[488]^[489]^[490]^[491]^[492]^[493]^[494]^[495]^[496]^[497]^[498]^[499]^[500]^[501]^[502]^[503]^[504]^[505]^[506]^[507]^[508]^[509]^[510]^[511]^[512]^[513]^[514]^[515]^[516]^[517]^[518]^[519]^[520]^[521]^[522]^[523]^[524]^[525]^[526]^[527]^[528]^[529]^[530]^[531]^[532]^[533]^[534]^[535]^[536]^[537]^[538]^[539]^[540]^[541]^[542]^[543]^[544]^[545]^[546]^[547]^[548]^[549]^[550]^[551]^[552]^[553]^[554]^[555]^[556]^[557]^[558]^[559]^[560]^[561]^[562]^[563]^[564]^[565]^[566]^[567]^[568]^[569]^[570]^[571]^[572]^[573]^[574]^[575]^[576]^[577]^[578]^[579]^[580]^[581]^[582]^[583]^[584]^[585]^[586]^[587]^[588]^[589]^[590]^[591]^[592]^[593]^[594]^[595]^[596]^[597]^[598]^[599]^[600]^[601]^[602]^[603]^[604]^[605]^[606]^[607]^[608]^[609]^[610]^[611]^[612]^[613]^[614]^[615]^[616]^[617]^[618]^[619]^[620]^[621]^[622]^[623]^[624]^[625]^[626]^[627]^[628]^[629]^[630]^[631]^[632]^[633]^[634]^[635]^[636]^[637]^[638]^[639]^[640]^[641]^[642]^[643]^[644]^[645]^[646]^[647]^[648]^[649]^[650]^[651]^[652]^[653]^[654]^[655]^[656]^[657]^[658]^[659]^[660]^[661]^[662]^[663]^[664]^[665]^[666]^[667]^[668]^[669]^[670]^[671]^[672]^[673]^[674]^[675]^[676]^[677]^[678]^[679]^[680]^[681]^[682]^[683]^[684]^[685]^[686]^[687]^[688]^[689]^[690]^[691]^[692]^[693]^[694]^[695]^[696]^[697]^[698]^[699]^[700]^[701]^[702]^[703]^[704]^[705]^[706]^[707]^[708]^[709]^[710]^[711]^[712]^[713]^[714]^[715]^[716]^[717]^[718]^[719]^[720]^[721]^[722]^[723]^[724]^[725]^[726]^[727]^[728]^[729]^[730]^[731]^[732]^[733]^[734]^[735]^[736]^[737]^[738]^[739]^[740]^[741]^[742]^[743]^[744]^[745]^[746]^[747]^[748]^[749]^[750]^[751]^[752]^[753]^[754]^[755]^[756]^[757]^[758]^[759]^[760]^[761]^[762]^[763]^[764]^[765]^[766]^[767]^[768]^[769]^[770]^[771]^[772]^[773]^[774]^[775]^[776]^[777]^[778]^[779]^[780]^[781]^[782]^[783]^[784]^[785]^[786]^[787]^[788]^[789]^[790]^[791]^[792]^[793]^[794]^[795]^[796]^[797]^[798]^[799]^[800]^[801]^[802]^[803]^[804]^[805]^[806]^[807]^[808]^[809]^[810]^[811]^[812]^[813]^[814]^[815]^[816]^[817]^[818]^[819]^[820]^[821]^[822]^[823]^[824]^[825]^[826]^[827]^[828]^[829]^[830]^[831]^[832]^[833]^[834]^[835]^[836]^[837]^[838]^[839]^[840]^[841]^[842]^[843]^[844]^[845]^[846]^[847]^[848]^[849]^[850]^[851]^[852]^[853]^[854]^[855]^[856]^[857]^[858]^[859]^[860]^[861]^[862]^[863]^[864]^[865]^[866]^[867]^[868]^[869]^[870]^[871]^[872]^[873]^[874]^[875]^[876]^[877]^[878]^[879]^[880]^[881]^[882]^[883]^[884]^[885]^[886]^[887]^[888]^[889]^[890]^[891]^[892]^[893]^[894]^[895]^[896]^[897]^[898]^[899]^[900]^[901]^[902]^[903]^[904]^[905]^[906]^[907]^[908]^[909]^[910]^[911]^[912]^[913]^[914]^[915]^[916]^[917]^[918]^[919]^[920]^[921]^[922]^[923]^[924]^[925]^[926]^[927]^[928]^[929]^[930]^[931]^[932]^[933]^[934]^[935]^[936]^[937]^[938]^[939]^[940]^[941]^[942]^[943]^[944]^[945]^[946]^[947]^[948]^[949]^[950]^[951]^[952]^[953]^[954]^[955]^[956]^[957]^[958]^[959]^[960]^[961]^[962]^[963]^[964]^[965]^[966]^[967]^[968]^[969]^[970]^[971]^[972]^[973]^[974]^[975]^[976]^[977]^[978]^[979]^[980]^[981]^[982]^[983]^[984]^[985]^[986]^[987]^[988]^[989]^[990]^[991]^[992]^[993]^[994]^[995]^[996]^[997]^[998]^[999]^[1000]^[1001]^[1002]^[1003]^[1004]^[1005]^[1006]^[1007]^[1008]^[1009]^[1010]^[1011]^[1012]^[1013]^[1014]^[1015]^[1016]^[1017]^[1018]^[1019]^[1020]^[1021]^[1022]^[1023]^[1024]^[1025]^[1026]^[1027]^[1028]^[1029]^[1030]^[1031]^[1032]^[1033]^[1034]^[1035]^[1036]^[1037]^[1038]^[1039]^[1040]^[1041]^[1042]^[1043]^[1044]^[1045]^[1046]^[1047]^[1048]^[1049]^[1050]^[1051]^[1052]^[1053]^[1054]^[1055]^[1056]^[1057]^[1058]^[1059]^[1060]^[1061]^[1062]^[1063]^[1064]^[1065]^[1066]^[1067]^[1068]^[1069]^[1070]^[1071]^[1072]^[1073]^[1074]^[1075]^[1076]^[1077]^[1078]^[1079]^[1080]^[1081]^[1082]^[1083]^[1084]^[1085]^[1086]^[1087]^[1088]^[1089]^[1090]^[1091]^[1092]^[1093]^[1094]^[1095]^[1096]^[1097]^[1098]^[1099]^[1100]^[1101]^[1102]^[1103]^[1104]^[1105]^[1106]^[1107]^[1108]^[1109]^[1110]^[1111]^[1112]^[1113]^[1114]^[1115]^[1116]^[1117]^[1118]^[1119]^[1120]^[1121]^[1122]^[1123]^[1124]^[1125]^[1126]^[1127]^[1128]^[1129]^[1130]^[1131]^[1132]^[1133]^[1134]^[1135]^[1136]^[1137]^[1138]^[1139]^[1140]^[1141]^[1142]^[1143]^[1144]^[1145]^[1146]^[1147]^[1148]^[1149]^[1150]^[1151]^[1152]^[1153]^[1154]^[1155]^[1156]^[1157]^[1158]^[1159]^[1160]^[1161]^[1162]^[1163]^[1164]^[1165]^[1166]^[1167]^[1168]^[1169]^[1170]^[1171]^[1172]^[1173]^[1174]^[1175]^[1176]^[1177]^[1178]^[1179]^[1180]^[1181]^[1182]^[1183]^[1184]^[1185]^[1186]^[1187]^[1188]^[1189]^[1190]^[1191]^[1192]^[1193]^[1194]^[1195]^[1196]^[1197]^[1198]^[1199]^[1200]^[1201]^[1202]^[1203]^[1204]^[1205]^[1206]^[1207]^[1208]^[1209]^[1210]^[1211]^[1212]^[1213]^[1214]^[1215]^[1216]^[1217]^[1218]^[1219]^[1220]^[1221]^[1222]^[1223]^[1224]^[1225]^[1226]^[1227]^[1228]^[1229]^[1230]^[1231]^[1232]^[1233]^[1234]^[1235]^[1236]^[1237]^[1238]^[1239]^[1240]^[1241]^[1242]^[1243]^[1244]^[1245]^[1246]^[1247]^[1248]^[1249]^[1250]^[1251]^[1252]^[1253]^[1254]^[1255]^[1256]^[1257]^[1258]^[1259]^[1260]^[1261]^[1262]^[1263]^[1264]^[1265]^[1266]^[1267]^[1268]^[1269]^[1270]^[1271]^[1272]^[1273]^[1274]^[1275]^[1276]^[1277]^[1278]^[1279]^[1280]^[1281]^[1282]^[1283]^[1284]^[1285]^[1286]^[1287]^[1288]^[1289]^[1290]^[1291]^[1292]^[1293]^[1294]^[1295]^[1296]^[1297]^[1298]^[1299]^[1300]^[1301]^[1302]^[1303]^[1304]^[1305]^[1306]^[1307]^[1308]^[1309]^[1310]^[1311]^[1312]^[1313]^[1314]^[1315]^[1316]^[1317]^[1318]^[1319]^[1320]^[1321]^[1322]^[1323]^[1324]^[1325]^[1326]^[1327]^[1328]^[1329]^[1330]^[1331]^[1332]^[1333]^[1334]^[1335]^[1336]^[1337]^[1338]^[1339]^[1340]^[1341]^[1342]^[1343]^[1344]^[1345]^[1346]^[1347]^[1348]^[1349]^[1350]^[1351]^[1352]^[1353]^[1354]^[1355]^[1356]^[1357]^[1358]^[1359]^[1360]^[1361]^[1362]^[1363]^[1364]^[1365]^[1366]^[1367]^[1368]^[1369]^[1370]^[1371]^[1372]^[1373]^[1374]^[1375]^[1376]^[1377]^[1378]^[1379]^[1380]^[1381]^[1382]^[1383]^[1384]^[1385]^[1386]^[1387]^[1388]^[1389]^[1390]^[1391]^[1392]^[1393]^[1394]^[1395]^[1396]^[1397]^[1398]^[1399]^[1400]^[1401]^[1402]^[1403]^[1404]^[1405]^[1406]^[1407]^[1408]^[1409]^[1410]^[1411]^[1412]^[1413]

I.2.3. 1.2. Les inhibiteurs minéraux

Les molécules minérales (anions et cations après dissociation) sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité. Les cations inhibiteurs sont essentiellement Ca^{2+} et Zn^{2+} et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyle (OH^-).

Les principaux anions inhibiteurs sont les oxo-anions de type XO tels que les chromates, les molybdates, les phosphates, les silicates, [9-11].

Le nombre de molécules en usage à l'heure actuelle va en se restreignant, car la plupart des produits efficaces présentent un côté néfaste pour l'environnement. Cependant, de nouveaux complexes organiques de chrome III et d'autres cations (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Sr^{2+} , Al^{2+} , Zr^{2+} , Fe^{2+}) efficaces contre la corrosion et non toxiques ont été développés [12].

I.2.4. L'inhibition en milieu acide

Les inhibiteurs organiques sont majoritairement les plus employés dans les solutions acides, ces molécules s'adsorbent à la surface des métaux. L'adsorption est effectuée par le remplacement des molécules H_2O adsorbées sur la surface du métal par les molécules organiques [13], selon la relation suivante :



"n" est le nombre de molécules d'eau déplacées à partir de la surface pour chaque molécule organique adsorbée. Il dépend de l'aire géométrique de la molécule organique par rapport à celle d' H_2O .

I.2.4.1. Type d'adsorption

L'adsorption des composés organiques peut être décrite par deux principaux types d'interaction à savoir l'adsorption physique et la chemisorption. Ces deux types d'adsorption sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure chimique du produit organique et le type d'électrolyte [14].

- **Adsorption physique**

L'adsorption physique est due aux forces de Van Der Waals ou aux forces électrostatiques existant entre la charge ionique ou les dipôles de l'espèce inhibitrice et la surface du métal électriquement chargée [15].

- **Adsorption chimique**

L'adsorption chimique est un mécanisme plus fréquent que le mécanisme de physisorption et conduit à une efficacité de l'inhibiteur plus importante. Il fait intervenir un transfert électronique entre les orbitales du métal et la molécule inhibitrice, ce qui engendre la formation de liaisons chimiques stables [8]. La chemisorption est un phénomène irréversible et spécifique pour chaque métal. C'est un processus rapide, dépendant de la température et caractérisé par une grande énergie d'activation.

La tendance à une forte adsorption augmente quand les électrons sont moins liés à l'atome donneur ; en effet plus les atomes fonctionnels ont tendance à former des liaisons avec le métal en donnant facilement des électrons, plus les inhibiteurs sont efficaces. Pour une série de molécules organiques qui ne diffèrent que par leurs atomes fonctionnels, l'adsorption et donc l'efficacité de l'inhibition augmente avec la diminution de l'électronégativité de ces atomes fonctionnels [16,17].

I.2.5. Influence de la concentration sur l'effet inhibiteur

Les modèles isothermes d'adsorption sont un outil important pour décrire l'interaction des inhibiteurs de corrosion avec les surfaces métalliques qu'ils visent à protéger. Les principales isothermes d'adsorption utilisées dans les études de l'inhibition de la corrosion sont les modèles proposés par Langmuir, Temkin, Flory-Huggins, Frumkin, Freundlich et El-Awady. Dans chaque modèle, une fonction de la couverture de surface fractionnaire (θ) est comparée à une fonction de la concentration d'inhibiteur (C) et les paramètres d'adsorption associés sont déduits de la pente.

On accorde plus d'attention aux isothermes classiques suivantes : Langmuir, Temkin et El-Awady.

I.2.5.1. Isotherme de Langmuir

L'isotherme de Langmuir suggère la présence d'un nombre fixe de sites à la surface. Chaque site adsorbe une seule particule. De plus, comme on néglige les interactions entre particules adsorbées, l'énergie d'adsorption est constante [4]. La vitesse d'adsorption est proportionnelle à la concentration en inhibiteur C_{inh} et à la fraction de sites d'adsorption non occupée ($1-\theta$), sachant que θ représente la fraction de sites occupés par l'inhibiteur ($0 < \theta < 1$)

L'isotherme de Langmuir est présentée par la relation (2):

$$\frac{\theta}{1-\theta} = KC \quad (2)$$

Où θ est le taux de recouvrement, C la concentration en inhibiteur et K le coefficient d'adsorption.

I.2.5.2. Isotherme de Temkin

Le modèle d'adsorption de Temkin a également été largement utilisé pour l'adsorption d'inhibiteurs de corrosion, car il est supposé tenir compte de certains facteurs non pris en considération dans le modèle de Langmuir, il tolère une diminution linéaire de la chaleur d'adsorption avec le taux de recouvrement.

$$\Delta H_{ads} = \Delta H_{ads}^{\circ} - r\theta \quad (3)$$

Où ΔH_{ads}° est l'enthalpie d'adsorption quand θ tend vers zéro, ΔH_{ads} l'enthalpie d'adsorption et r paramètre de Temkin.

On introduit l'équation (3) dans le modèle de Langmuir selon l'équation (2), on obtient le résultat suivant :

$$K_{ads}C_{inh} = \exp(-2a\theta) \quad (4)$$

I.2.5.3. Isotherme El-Awady

Ce modèle est également appelé modèle cinétique / thermodynamique et s'écrit comme suit :

$$\log \frac{\theta}{1-\theta} = \log K + y \log C \quad (5)$$

Où Y représente le nombre de molécules inhibitrices occupant un site actif de la surface du métal. Un tracé linéaire peut être obtenu et utilisé pour déterminer les paramètres associés, tels que l'inverse de Y qui est utilisé pour décrire le nombre de sites actifs à la surface occupés par une molécule de l'inhibiteur. Il peut être lié à la constante de liaison B , en fonction de l'équation 6.

$$B = K^{1/y} \quad (6)$$

Lorsque $y > 1$, chaque molécule inhibitrice est supposée occuper plus d'un site actif à la surface du métal et inversement.

II. Les techniques expérimentales utilisées dans l'étude de l'effet inhibiteur de composés organiques

II.1. Méthode gravimétrique

C'est une technique simple qui consiste à mesurer la perte de masse subie par une surface métallique, à température constante dans une solution acide, durant un temps d'immersion t , la vitesse de corrosion en présence et en absence d'inhibiteur nous permet de calculer l'efficacité de l'inhibiteur organique.

II.2. Méthodes électrochimiques

Dans l'étude de la corrosion, il existe deux méthodes électrochimiques :

- Méthodes stationnaires
- Méthodes transitoires

II.2.1. Méthode stationnaire

Les courbes de polarisation mettent en valeur les modifications apportées à la surface de l'échantillon en fonction du temps d'immersion dans la solution. Les changements de potentiel de corrosion permettent d'avoir une idée sur la dégradation, la passivation ou l'immunité d'un échantillon métallique. Mais l'augmentation de la résistance à la corrosion n'est pas toujours en accord, avec le déplacement vers les valeurs élevées du potentiel de corrosion d'une surface métallique, ce qui impose de mesurer la valeur de l'intensité de courant de corrosion.

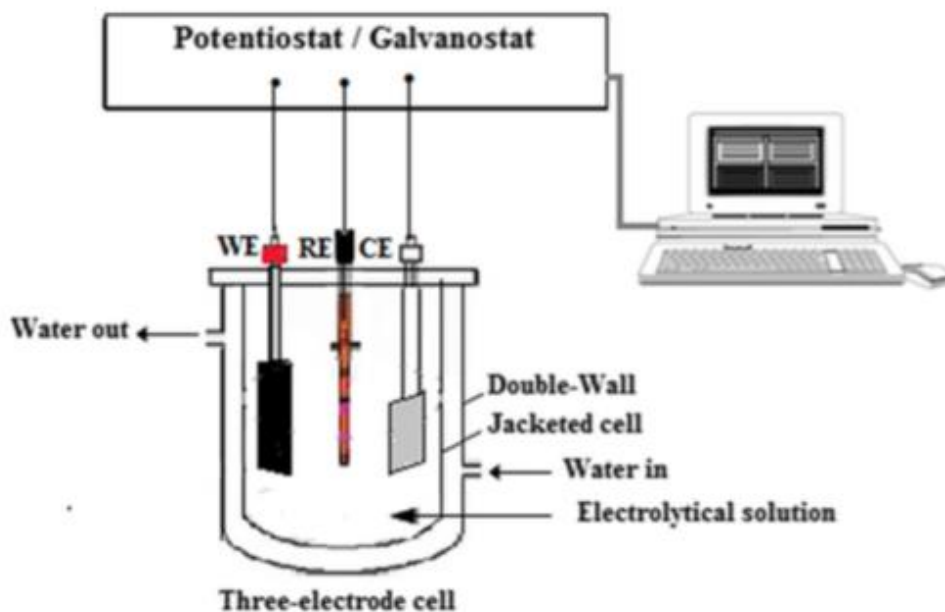


Figure 53 : Schéma du montage expérimental pour les mesures électrochimiques

II.2.2. Méthode transitoire

Cette technique présente plusieurs avantages, elle permet la mesure de la vitesse de corrosion. La Spectroscopie d'Impédance Electrochimique (EIS) sert à étudier les mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique et également à évaluer le taux d'inhibition.

La méthode d'impédancemétrie permet la mesure de la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. Suite à des travaux réalisés précédemment la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) peut identifier les étapes principales participant dans le processus entier se produisant à l'interface métal / solution.

II.3. La Microscopie Electronique à Balayage pour L'analyse de Surface

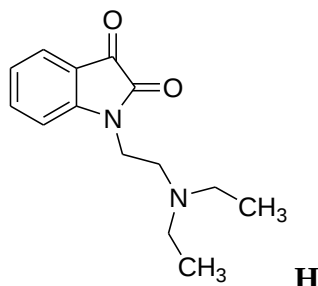
La microscopie électronique à balayage MEB est une technique puissante d'observation de la topographie des surfaces. Elle est fondée principalement sur la détection des électrons secondaires émergents de la surface sous l'impact d'un très fin pinceau d'électrons primaires qui balaye la surface observée et permet d'obtenir des images avec un pouvoir séparateur souvent inférieur à 5 nm et une grande profondeur de champ.

La MEB utilise, en complément, les autres interactions des électrons primaires avec l'échantillon : émergence des électrons rétrodiffusés, absorption des électrons primaires, ainsi que l'émission de photons X et parfois celle de photons proches du visible. Chacune de ces interactions est souvent significative de la topographie et/ou de la composition de la surface.

III. Etude expérimentale de l'effet inhibiteur du composé 1-[2(diethylamino)ethyl]-1H-indole-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu HCl (1M)

III.1. Le composé inhibiteur en HCl (1M)

Nous avons préparé une gamme de concentration à travers plusieurs dilutions dans HCl 1M, de l'inhibiteur que nous avons synthétisé précédemment qui est la 1-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-indole-2,3-dione (**H**).



III.2. Matériau et solution

Nous avons réalisé cette étude en utilisant des plaques en acier doux (Euronorm : C35E acier et la spécification US : SAE 1035) de 1.5 cm en largeur, 1.7 cm en longueur et 0.3 cm en épaisseur, dont la composition chimique figurée sur le tableau suivant :

C	Mn	Si	S	Cr	Ti	Ni	Co	Cu	Fe
0,370%	0,230%	0,680%	0,016%	0,077%	0,011%	0,059%	0,009%	0,160%	balance

Tableau 16: Composition chimique de l'acier doux utilisée

Avant de commencer chaque essai, on polit les plaques d'acier avec une série du papier abrasif SiC (120,400, 600 et 1200), ensuite on les nettoie et dégraisse dans l'acétone après leur rinçage à l'eau distillée, on lave les échantillons d'acier une dernière fois avant utilisation, les plaques sont ensuite séchées à température ambiante et prêtes pour l'usage.

La solution HCl 1M a été préparée à partir de HCl 37% dans l'eau distillée. La gamme des concentrations utilisées pour l'inhibiteur varie de 10^{-6} M à 10^{-3} M.

III.3. Mesures gravimétriques :

C'est une technique qui a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre, du fait qu'elle ne demande pas un appareillage important. Son principe est de mesurer la perte de masse subie par une surface métallique S , durant un temps d'immersion t dans un milieu corrosif à température constante.

Les tests gravimétriques ont été réalisés dans une solution de HCl 1 M, pendant 6 heures d'immersion, à une température ($30 \pm 1^\circ\text{C}$) avec et sans l'addition de l'inhibiteur 1-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-indole-2,3-dione et à différentes concentrations. En employant une balance analytique (précision $\pm 0,1$ mg), la masse de chaque échantillon a été pesée avec précision avant et après le test. Les échantillons ont été immergés dans les solutions, et à la fin de l'essai, ils ont été lavés et pesés. Les expériences ont été effectuées trois fois pour chaque essai, après une exposition à une solution chlorhydrique.

III.4. Effet de temps d'immersion :

Ces mesures permettent d'évaluer l'effet de la durée d'immersion sur l'efficacité d'inhibition de corrosion de l'acier doux dans une solution de HCl 1M à 303 K, en utilisant une concentration de 10^{-4} M du composé **H** dans différents temps d'immersion d'une heure à

24 heures. La vitesse de corrosion, l'efficacité, la couverture de surface et θ le degré de couverture de surface ont été calculées d'après les équations (7), (8) et (9) [18,19]:

$$C_R = \frac{W_b - W_a}{At} \frac{wb - wa}{At} \quad (7)$$

$$\eta_{WL}(\%) = \left(1 - \frac{w_i}{w_0}\right) \times 100 \quad (\%) = \left(1 - \frac{w_i}{w_0}\right) \times 100 \quad (8)$$

$$\theta = \left(1 - \frac{w_i}{w_0}\right) \quad (9)$$

Avec :

W_a et W_b : sont la masse de l'échantillon avant et après immersion dans HCl 1M,

A : la surface d'acier doux (cm^2),

t : le temps d'exposition (h),

w_0 et w_i : les valeurs de pertes de masse de corrosion légère.

Le tracé ci-dessous montre l'influence de l'addition de l'inhibiteur **H** dans un temps d'immersion entre 1h et 24h, on remarque que la durée optimale d'immersion est 6h.

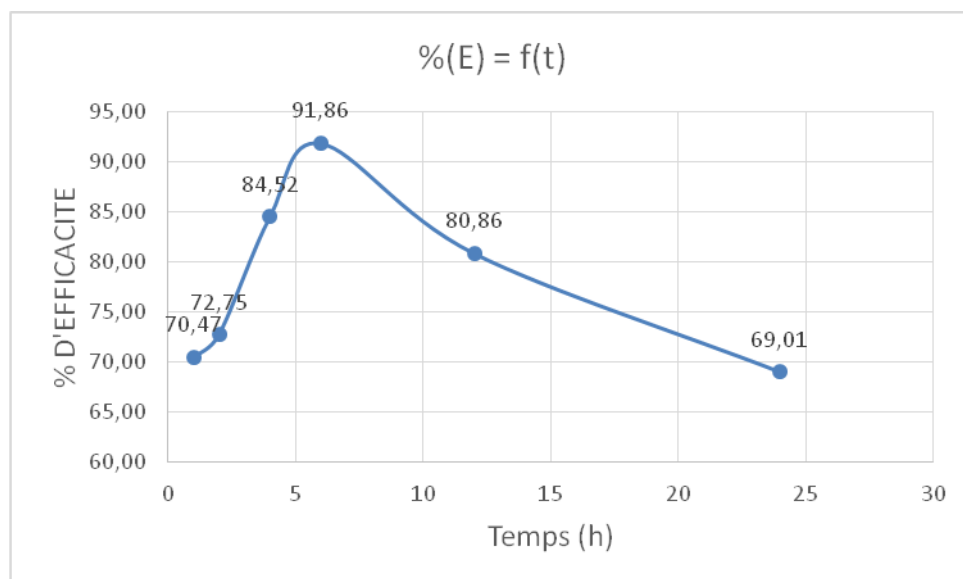


Figure 54 : L'efficacité de l'inhibiteur H en fonction du temps d'immersion.

D'après les résultats montrés sur la courbe on constate que le composé H couvre plus de site en fonction du temps jusqu'à atteindre son maximum de 91.86% après 6h d'immersion, puis le tracé décroît ce qui peut être expliquer par l'affaiblissement des propriétés du film protecteur formé à la surface métallique dans l'acide chlorhydrique cela est dû à plusieurs raisons.

III.5. Effet de concentration

La technique de perte de masse a été effectuée pour constater l'effet de l'addition du composé **H** à différentes concentrations, sur l'acier doux après l'exposition à la solution de l'acide chlorhydrique 1 M à 303K. Après 6 heures d'immersion, les valeurs de l'efficacité d'inhibition et la vitesse de corrosion des échantillons sont calculées et résumées dans le tableau suivant.

Concentration (M)	C_R ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$)	η_{WL} (%)
Blanc	1.07	—
1.10^{-3}	0.065	93.95
5.10^{-4}	0.071	93.41
1.10^{-4}	0.087	91.86
1.10^{-5}	0.212	80.30
5.10^{-5}	0.230	78.67
1.10^{-6}	0.827	23.33

Tableau 17 : Mesures gravimétriques d'acier doux dans le milieu HCl 1M en présence et en absence de l'inhibiteur H.

D'après ces résultats, on peut constater qu'à 303K l'efficacité d'inhibition $\eta(\%)$ augmente avec l'augmentation de la concentration du composé **H** et la diminution de la vitesse de corrosion (C_R). Cette efficacité atteint son maximum à 10^{-3} et son minimum à 10^{-6} .

III.6. Etudes électrochimiques :

III. 6.1. Courbes de polarisation de Tafel

La figure 62 représente les courbes de Tafel dans un milieu de HCl 1M, en présence et en absence de différentes concentrations du composé **H**.

Les facteurs électrochimiques obtenus à partir des courbes de Tafel sont les suivants :

- Le potentiel de corrosion (E_{corr}),
- La pente cathodique de Tafel,

- La pente anodique de Tafel,
- La densité de courant de corrosion (I_{corr}),
- L'efficacité d'inhibition E_I (%)

Pour les différentes concentrations du composé présentées dans le tableau 18. L'efficacité de l'inhibition a été calculée en appliquant la relation suivante [20] :

$$E_I \% = \frac{I_{corr} - I_{corr(inh)}}{I_{corr}} \times 100 \quad (10)$$

Avec I_{corr} et $I_{corr(inh)}$ les valeurs des densités de courant de corrosion en acier, en absence et en présence de l'inhibiteur.

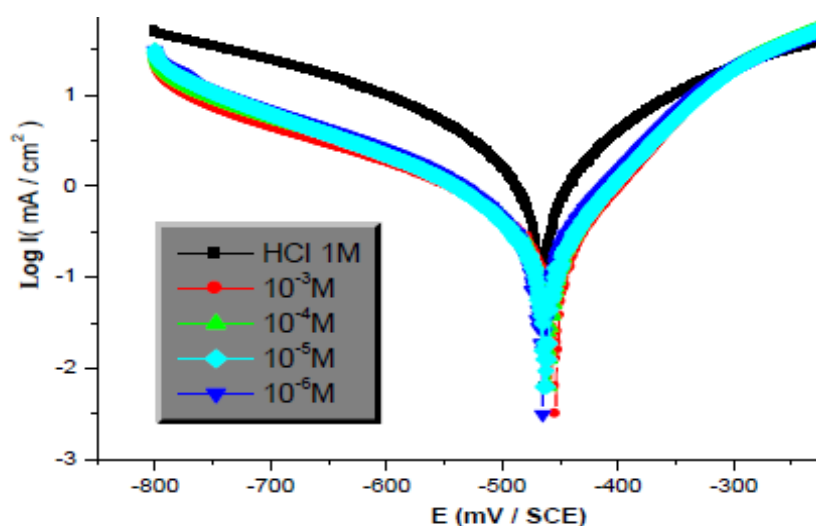


Figure 55: Les courbes de polarisation potentiodynamique d'acier doux à différentes concentrations du composé H dans HCl 1M.

À : T=25 °C ; t= 30min

	Concentration (M)	$-E_{corr}$ (mV/SCE)	$-\beta_c$ (mV/dec)	I_{corr} ($\mu A/cm^2$)	E_I (%)
Blanc	1	506.5	172.4	1024	--
H	10^{-6}	465.4	157.4	587	11.8
	10^{-5}	457.9	142.7	398	72.5
	10^{-4}	461.1	133.4	175	85.2
	10^{-3}	464.4	180.7	120	91.9

Tableau 18 : les données électrochimiques de l'acier à plusieurs concentrations du composé H dans HCl 1 M.

III.6.2. Etude de l'impédance:

Les diagrammes de Nyquist ont été étudiée par la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) à 303K dans un milieu de HCl 1M d'acier doux avec et sans l'addition du composé **H**.

En analysant la forme des diagrammes d'impédance, il a été déduit que les courbes sont approchées par un seul demi-cercle capacitif. Pour les différentes concentrations utilisées, la forme globale des courbes est semblable pour tous les échantillons, ce qui montre que le mécanisme de corrosion ne change pas par l'addition du composé **H**, mais inhibe la corrosion, en augmentant la couverture de la surface métallique par le film d'inhibiteur adsorbé [21].

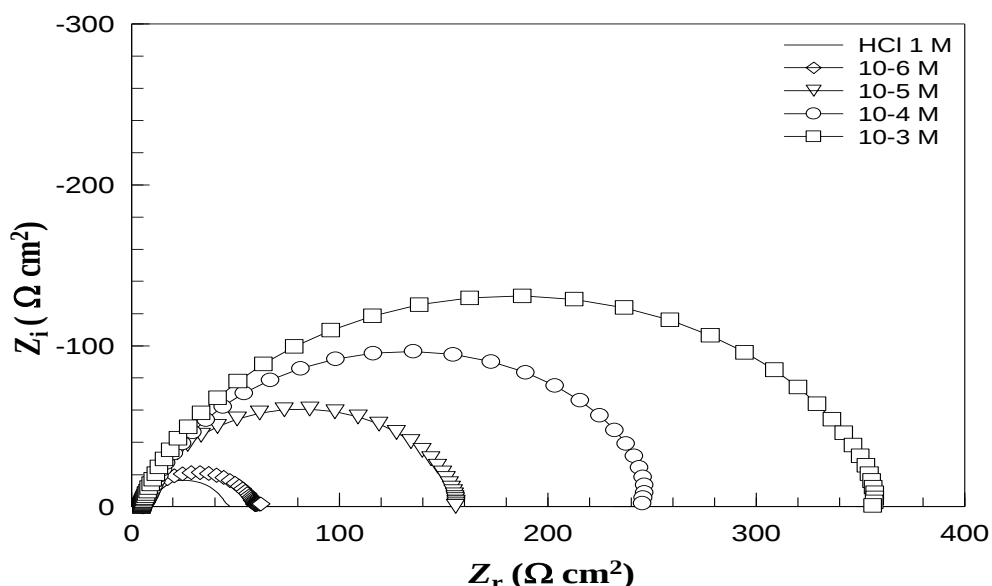


Figure 56 : Diagrammes de Nyquist contenant plusieurs concentrations de l'inhibiteur **H** pour l'acier doux dans une solution de HCl 1 M

III.7. Etude thermodynamique :

III.7. 1. Effet de température

Pour étudier l'effet de la température sur l'efficacité de l'inhibition de la corrosion par le composé **H**, différentes expériences ont été effectuées par la méthode gravimétrique, dans des températures de 303 à 333 K, avec et sans l'addition de l'inhibiteur 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione. On a remarqué que la vitesse de corrosion obtenue pour chaque concentration augmente avec la température et l'efficacité de l'inhibition de corrosion diminue avec l'augmentation de la température. Les molécules inhibitrices sont adsorbées sur la surface métallique [22], afin de comprendre le mécanisme d'inhibition, on a

déterminé un ensemble des paramètres thermodynamiques qui ont été calculées à partir du logarithme de la vitesse de corrosion (C_R) du métal dans une solution d'acide HCl 1M en utilisant l'équation cinétique suivante [23, 24]:

$$\ln C_R = B \ln C_{inh} + \ln k \quad (11)$$

T° (K)	C _{inh} (mol/L)	C _R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η (%)	Θ
	Blank	0,214	---	---
303	0,001	0,022	89,62	0,896
	0,0001	0,063	70,5	0,705
	0,00001	0,09	57,5	0,575
	0,000001	0,178	16,5	0,165
	Blank	0,475	---	---
313	0,001	0,064	86,4	0,864
	0,0001	0,146	69,2	0,692
	0,00001	0,227	52,2	0,522
	0,000001	0,424	10,6	0,106
	Blank	0,78	---	---
323	0,001	0,119	84,6	0,846
	0,0001	0,292	62,5	0,625
	0,00001	0,394	49,3	0,493
	0,000001	0,717	8,03	0,08
	Blank	1,187	---	---
333	0,001	0,368	68,9	0,689
	0,0001	0,468	59,8	0,598
	0,00001	0,609	48,6	0,486
	0,000001	1,094	7,8	0,078

Tableau 19 : Les différentes vitesses de corrosion et les efficacités d'inhibition de l'acier dans un milieu de HCl 1M durant 1h

III.7. 2. Isotherme d'adsorption et les facteurs thermodynamiques:

Les isothermes d'adsorption sont employées pour expliquer les interactions entre l'inhibiteur et les sites actifs sur l'acier doux, l'efficacité d'un inhibiteur de corrosion dépend généralement de sa capacité d'adsorption sur la surface métallique [25]. Pourtant, le meilleur ajustement a été obtenu par l'isotherme de Langmuir. Ce modèle suggère que la surface solide contient un nombre fixe de sites d'adsorption [26, 27]. Un bon ajustement est observé avec les coefficients de détermination de 0,9 ce qui prouve que les données expérimentales sont bien décrites par le modèle de Langmuir [28].

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C \quad (12)$$

θ : le degré de couverture de surface,

C : la concentration en inhibiteur dans l'électrolyte

K : la constante du procédé d'adsorption d'équilibre.

T°	R ²	Slope
303	0,9995	1,1041
313	0,9996	1,144
323	0,9992	1,1637
333	0,9999	1,439

Tableau 20 : Données d'adsorption obtenu de l'isotherme de Langmuir à plusieurs températures.

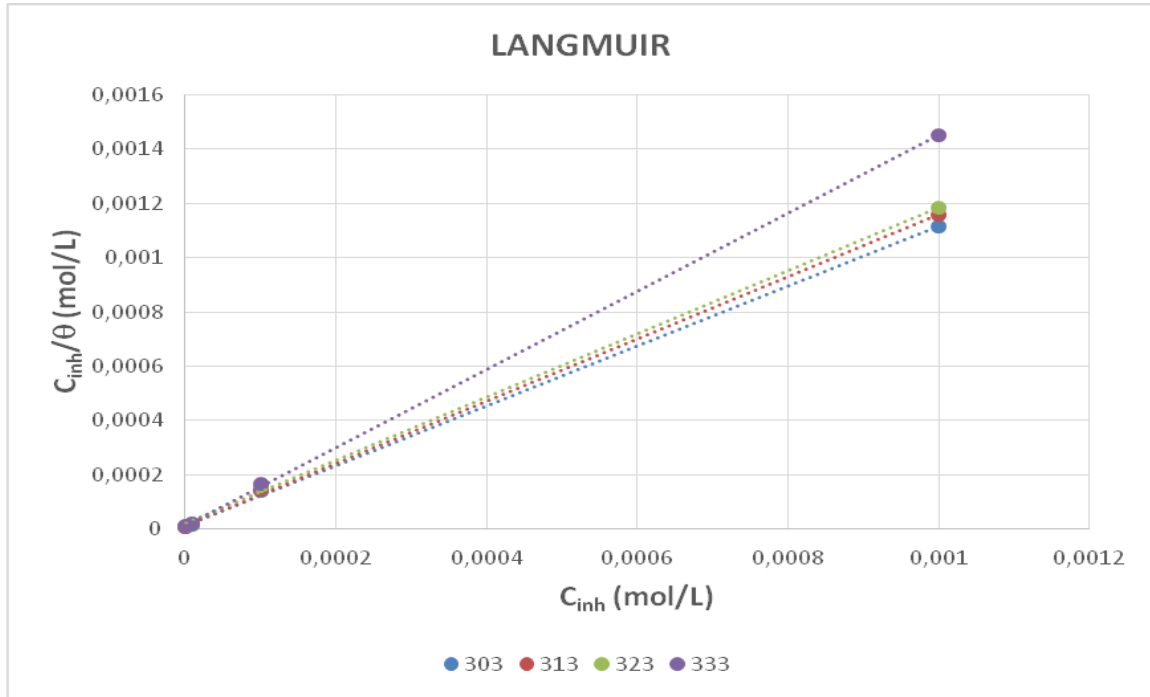


Figure 57: l'isotherme de Langmuir d'acier doux dans HCl 1 M du composé H

L'isotherme Langmuir ne peut pas être appliquée en raison de l'unité de déviation de la pente (1,226 à T= 333 K), c'est pourquoi, les données expérimentales ont été analysées par le modèle cinétique/thermodynamique El-Awady [29]. La constante d'adsorption, K_{ads} , dépend de l'énergie libre standard d'adsorption ΔG°_{ads} , avec l'équation suivante :

$$\ln \frac{\theta}{1-\theta} = \ln K + y \ln C_{inh} \quad (13)$$

θ : le degré de couverture de surface,

K : la constante liée à la constante du processus d'adsorption à l'équilibre K_{ads} par la relation suivante:

$$K_{ads} = \frac{1}{C_{H_2O}} \exp \left(\frac{-\Delta G^{\circ}_{ads}}{RT} \right) \quad (14)$$

Avec : R est la constante universelle des gaz,

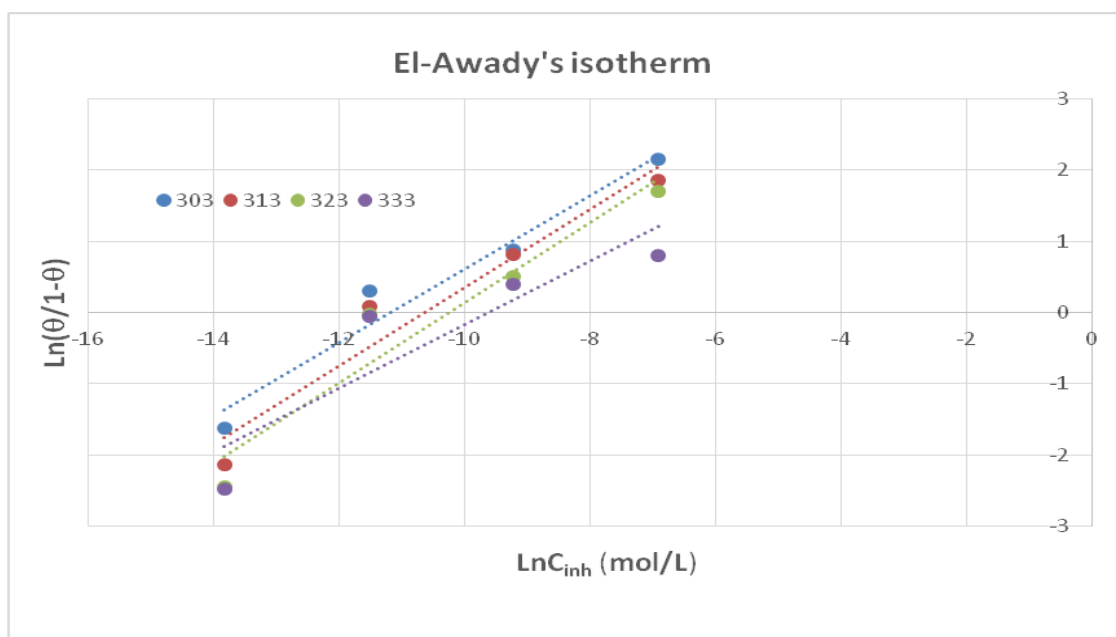


Figure 58 :Le modèle d'adsorption isotherme d'El-Awady à différentes températures.

Les paramètres calculés sont présentés dans le tableau 21. Les valeurs négatives de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ reflètent une adsorption spontanée et une forte interaction des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier doux. En général, les valeurs de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ autour ou en dessous de -20 kJ.mol^{-1} sont compatibles à une physisorption et ceux autour ou plus négative que -40 kJ.mol^{-1} impliquent une chemisorption [30].

Temperature (K)	K (mol/L)	1/y	K _{ads} (mol/L)	ΔG_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	R ²
303	323,34	1,93	71922,78	-38,28	0,9571
313	348,21	1,82	42281,565	-38,16	0,9398
323	322,305	1,77	27519,00	-38,225	0,924
333	72,15	2,25	15171,61	-37,76	0,8144

Tableau 21 : Paramètres thermodynamiques de l'isotherme El-Awady du composé H sur l'acier doux dans HCl 1 M à différentes températures.

Les valeurs calculées de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ sont comprises entre de -37.76 et $-38.28 \text{ kJ.mol}^{-1}$, à différentes températures (303-333 K), ces valeurs se situent entre les valeurs de seuil de l'adsorption chimique.

L'équation (15) implique la relation entre $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$, l'enthalpie standard $\Delta H^{\circ}_{\text{ads}}$ et l'entropie du processus d'adsorption, $\Delta S^{\circ}_{\text{ads}}$.

$$\Delta G^{\circ}_{\text{ads}} = \Delta H^{\circ}_{\text{ads}} - T \Delta S^{\circ}_{\text{ads}} \quad (15)$$

La droite de $\Delta G^\circ_{\text{ads}}$ en fonction de T donne des lignes droites (Figure 66) avec la pente égale à $-\Delta S^\circ_{\text{ads}}$, et la valeur de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ peuvent être calculées à partir d'interception (Tableau 22).

T° (K)	$\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
	Method 1		Method 2		Method 3	
303	-42,86	-14,9	-42,69	-14,42	-42,7	-14,59
313						-14,50
323						-13,85
333						-14,83

Tableau 22 : Paramètres thermodynamiques d'adsorption du composé H dans HCl 1 M à différentes températures

Les valeurs de $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ sont négatives, ce qui montre que les molécules d'inhibiteur se déplacent dans la solution avant l'adsorption, au long que l'adsorption progresse, les molécules inhibitrices adsorbées sur la surface de l'acier doux deviennent plus arrangées. Les valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ peuvent également être calculées selon l'équation de Van't Hoff (Méthode 2) :

$$\ln K_{\text{ads}} = -\frac{\Delta H^\circ_{\text{ads}}}{RT} + \text{constant} \quad (16)$$

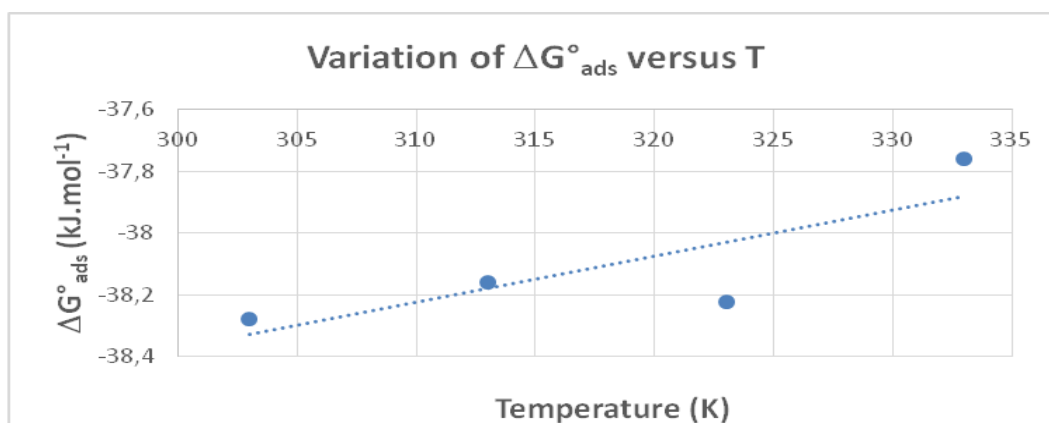


Figure 59 : Variation de $\Delta G^\circ_{\text{ads}}$ en fonction de T dans une solution de HCl 1 M du composé H.

La courbe de $\ln K_{\text{ads}}$ en fonction de $1/T$ donne une ligne droite. La pente de la droite est $-\Delta H^\circ_{\text{ads}}/R$ et l'interception est $(\Delta S^\circ_{\text{ads}}/R + \ln 1/C_{\text{H}_2\text{O}})$. Les valeurs obtenues de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ sont données dans le tableau précédent.

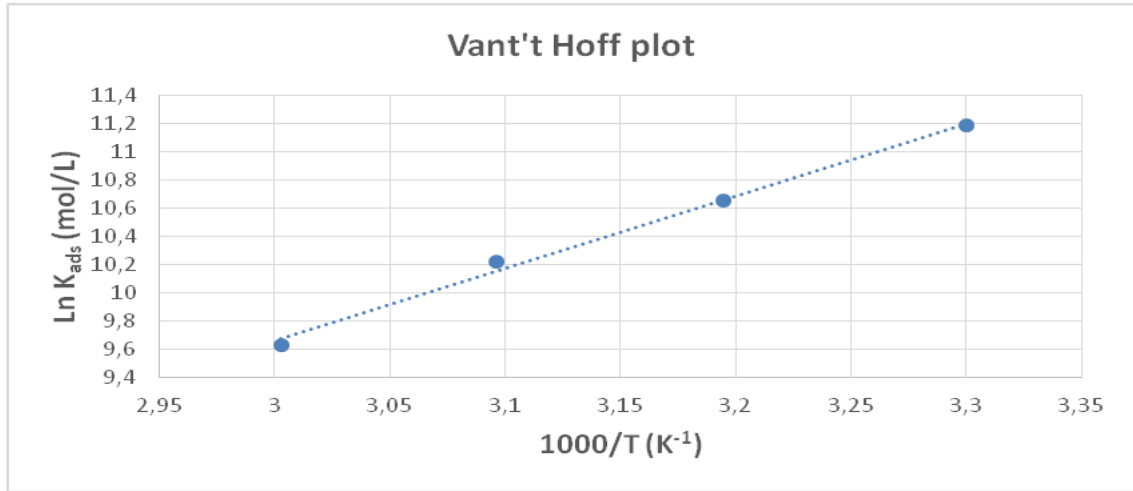


Figure 60 : le tracé de Van't Hoff pour l'acier doux de l'inhibiteur H dans HCl 1M.

Les paramètres thermodynamiques d'adsorption (ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads}) peuvent être évalués en employant l'équation de Gibbs-Helmholtz (Méthode 3) :

$$\left[\frac{\partial (\Delta G^\circ_{ads}/T)}{\partial T} \right]_p = - \frac{\Delta H^\circ_{ads}}{T^2} \quad (17)$$

L'équation (15) peut être arrangée pour donner l'équation suivante :

$$\frac{\Delta G^\circ_{ads}}{T} = - \frac{\Delta H^\circ_{ads}}{T} + constant \quad (18)$$

Les valeurs de ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} de l'adsorption du composé **H** sur la surface de l'acier peuvent également être déduites de l'équation (15). La figure 66 prouve que la courbe de $\Delta G^\circ_{ads}/T$ en fonction de $1000/T$ donne une ligne droite. La valeur obtenue de ΔH°_{ads} était -42 kJ mol⁻¹. On a pu confirmer que les valeurs de ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} obtenues par les trois méthodes sont en bon accord (Tableau 22).

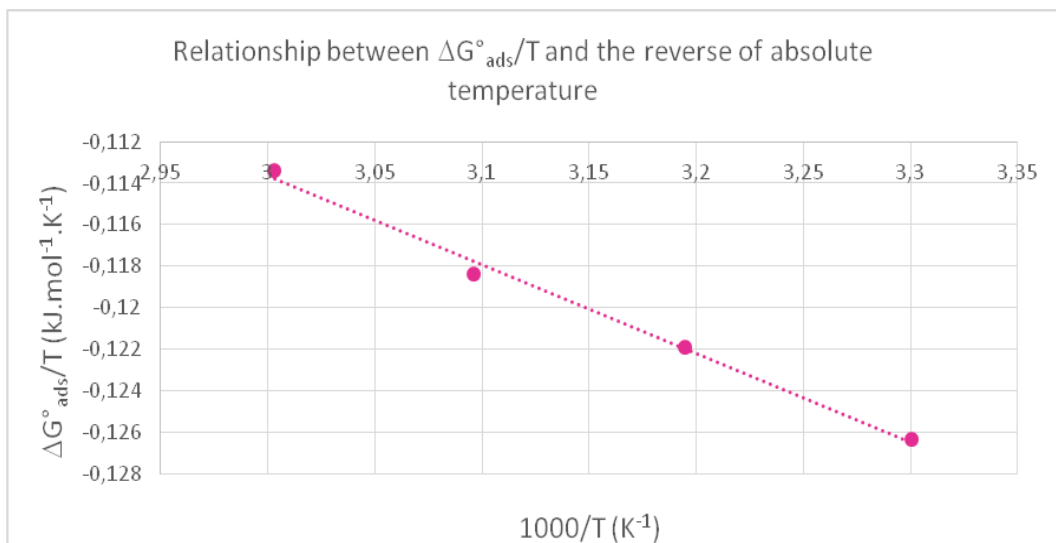


Figure 61 : La relation entre $\Delta G^\circ_{ads}/T$ et l'inverse de la température absolue.

Les paramètres d'activation pour le processus de corrosion ont été obtenus par les droites d'Arrhenius d'après l'équation (19) et la formulation de l'équation d'Arrhenius alternatif (20) dans les températures de 303 à 333 K :

$$C_R = A \exp \left(-\frac{E_a}{RT} \right) \quad (19)$$

$$C_R = \frac{RT}{Nh} \exp \left(\frac{\Delta S_a}{R} \right) \exp \left(-\frac{\Delta H_a}{RT} \right) \quad (20)$$

E_a : l'énergie d'activation apparente de la corrosion ;

R : la constante universelle des gaz ;

A : le facteur pré-exponentiel d'Arrhenius ;

h : constante de Planck ;

N : le nombre d'Avogadro ;

ΔS_a : l'entropie d'activation ;

ΔH_a : l'enthalpie d'activation.

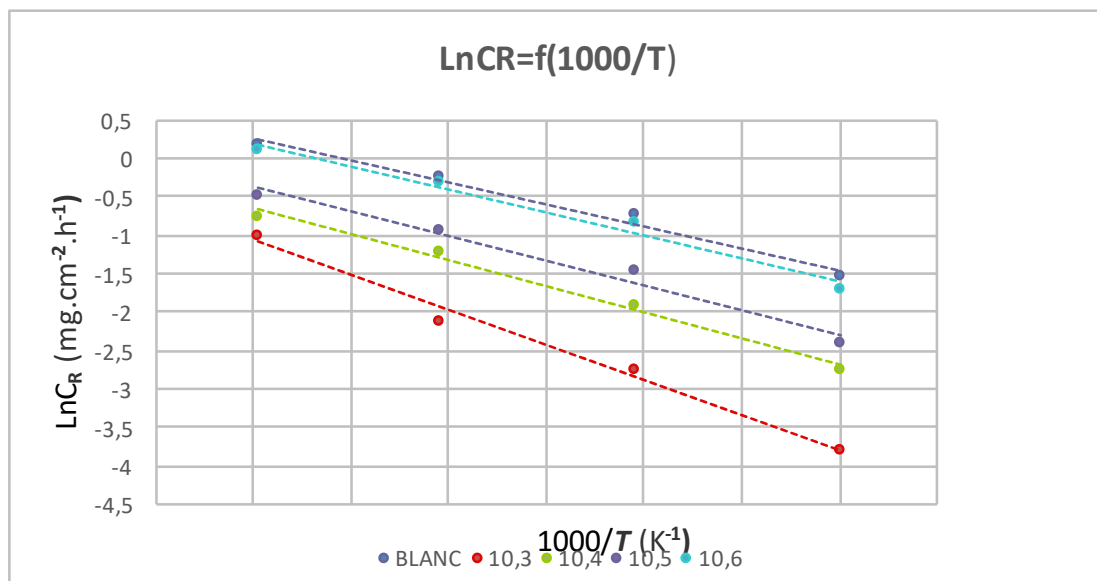


Figure 62 : Les droites d'Arrhenius pour la vitesse de corrosion de l'acier (CR) en milieu HCl 1 M en présence et absence de différentes concentrations du composé H.

III.8. Analyse de surface métallique d'acier doux par microscopie électronique à balayage

La microphotographie au MEB (JEOL 5300) a été étudiée pour analyser le changement de la topographie de la surface de l'acier avec et sans l'addition de l'inhibiteur, immergé dans la solution de HCl 1M ou pas, et avec une énergie du faisceau d'accélération de 6 kV.

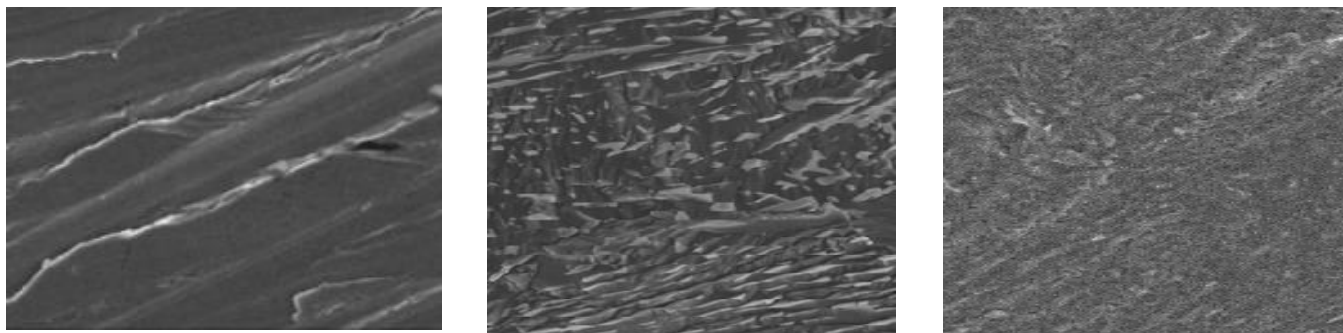


Figure 63 : Les micrographies MEB de l'inhibiteur H sur la surface d'acier doux dans HCl 1M après 6h d'immersion

Les résultats de la haute résolution du MEB sont illustrés dans la figure 67. On remarque sur la première image à gauche la présence de rayures parallèles sur la surface de la plaque métallique qui sont dûes au polissage avec le papier abrasif. La deuxième image montre l'état de l'acier doux immergé dans la solution corrosive sans inhibiteur **H**, on peut constater clairement que l'acier est gravement endommagé, cette dégradation est beaucoup moins importante lorsqu'on ajoute le composé inhibiteur **H**, comme on peut le voir sur la troisième image où l'acier est moins abimé, et ce qui prouve que les molécules inhibitrices de corrosion s'adsorbent sur la surface métallique dans la solution de HCl 1 M.

IV.Comparaison de l'effet inhibiteur de corrosion selon la structure des différents dérivés de l'isatine

IV.1. Etude de l'effet de substitution sur le comportement inhibiteur de l'isatine

Afin d'étudier la corrélation entre la structure moléculaire de l'inhibiteur et l'activité anticorrosive, une comparaison des performances inhibitrices des trois dérivés de l'isatine a été effectuée sur des échantillons d'acier doux, en utilisant des mesures EIS à 303 K après 6 h d'immersion dans un milieu HCl 1 M. Nous avons choisi les trois analogues de l'isatine suivant :

*-1-[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione (**H**),*

*-5-Fluoro-1[2- (diéthylamino) éthyl]-1H-indole-2,3-dione (**F**)*

*-5-bromo-1 [2- (diéthylamino) éthyl] -1H-indole-2,3-dione (**B**).*

La différence entre ces trois structures réside dans la nature du substituant en position 5 de l'indole, on a choisi les trois analogues avec l'atome de l'hydrogène, fluor et le brome (figure 71).

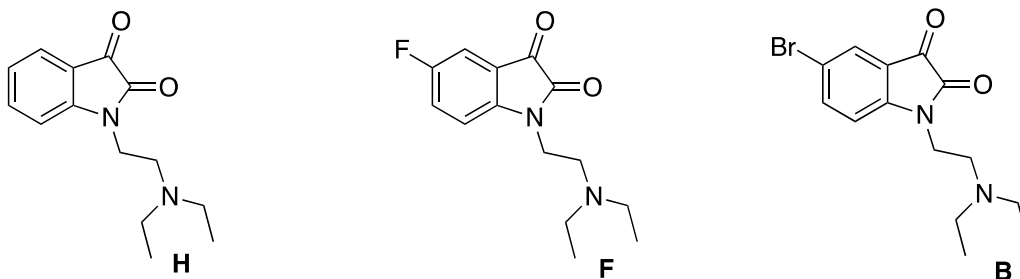


Figure 71 : La structure moléculaire des trois dérivés de l'isatine

Les paramètres d'impédance électrochimique et l'efficacité d'inhibition de corrosion pour l'acier doux dans HCl 1 M contenant différentes concentrations des composés **H**, **F**, **B** sont présentés dans le tableau 23.

Inhibitor	C_{inh} (mM)	R_p ($\Omega \cdot cm^2$)	$10^4 A$ ($s^n \Omega \cdot cm^2$)	n	C_{dl} ($\mu F \cdot cm^{-2}$)	η_z (%)
Blank	---	39.6	2.64	0.881	142.6	-----
H	0.001	54	2.47	0.872	131.3	25.9
	0.01	133	2.13	0.851	114.3	70.3
	0.1	252	1.64	0.812	78.5	84.3
	1	353	1.05	0.825	52.2	88.8
F	0.001	95	2.40	0.860	129.6	58.2
	0.01	154	1.95	0.837	98.5	74.3
	0.1	282	1.36	0.810	63.6	86.0
	1	423	0.80	0.830	40.8	90.6
B	0.001	190	1.64	0.832	81.2	79.2
	0.01	287	1.55	0.810	74.6	86.2
	0.1	406	0.98	0.840	53.5	90.3
	1	611	0.70	0.820	34.7	93.5

Tableau 23 : Paramètres d'impédance et les valeurs d'efficacité d'inhibition de corrosion pour l'acier doux après 6 h d'immersion dans HCl 1 M contenant différentes concentrations des dérivés de l'isatine à 303 K.

Les résultats obtenus ont montré une augmentation des valeurs de R_p avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur pour les trois composés, mais en revanche C_{dl} avait tendance à diminuer.

η le coefficient d'hétérogénéité est inférieur à 1 ce qui montre que la surface est hétérogène.

Les études d'impédance sous courant alternatif montrent que les trois composés **H**, **F**, **B** présentent d'excellentes propriétés d'inhibition, l'efficacité de l'inhibition est croissante dans l'ordre suivant: $B > F > H$.

Cette découverte montre clairement que les propriétés d'inhibition de ces dérivés d'isatine dépendent de la nature du substituant en position 5 dans le fragment indole. En effet, il apparaît que le remplacement de l'atome H par le fluor dans le **F** et par le brome dans le **B** se traduit par une amélioration de l'efficacité de l'inhibition.

Cette augmentation peut être due à la présence d'atomes de Br ou F dans la structure de l'inhibiteur et à la différence de densité électronique, puisque Br est un meilleur déclencheur d'électrons par rapport à l'atome F, ce qui donne une densité électronique favorable pour les interactions d'adsorption préférentielles. Ainsi, les composés **B** et **F** sont adsorbés plus efficacement que le **H**. Le même comportement a été observé dans le cas des bases de Mannich à base d'isatine 5-substituées [36].

Nos résultats obtenus sont également en accord avec les résultats d'Ahamad et al. [37] concernant les propriétés d'inhibition de la corrosion de quatre dérivés de la pipéridinylméthylindoline-2-one sur une surface d'acier doux dans une solution de HCl 1M. Leurs résultats ont montré que la présence des groupements donneurs d'électrons tels que l'halogène (chloro) dans le cas de la 3- (4-chlorophénylimino) -1- (pipéridin-1-ylméthyl) indolin-2-one (MI-3) augmente la densité électronique, sur la structure de l'inhibiteur, ce qui entraîne une grande efficacité d'inhibition. Cependant, la performance plus faible de la 3- (4-nitrophénylimino) -1- (pipéridin-1-ylméthyl) indolin-2-one (MI-4) en tant qu'inhibiteur de corrosion est due à la présence d'un groupement nitro électroattracteur, ce qui diminue la densité électronique sur l'azote du groupe azométhine [37].

L'utilisation des dérivés de l'isatine comme inhibiteurs de corrosion a été rapportée par plusieurs auteurs [31-48]. A titre d'exemple, le tableau 24 indique le pourcentage d'efficacité d'inhibition pour certains dérivés d'isatine choisis utilisés comme inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux dans un milieu HCl 1 M [36, 37, 39, 43-48]. En comparant ces données, nous pouvons montrer que nos composés **H**, **F** et **B** sont les inhibiteurs les plus efficaces contre la corrosion de l'acier dans HCl 1 M.

Isatin derivative	Conc [c]	t.d'imm h	T (k)	η(%)
N-(Morpholinomethyl)-5-nitroisatin-3- thiocarbohydrazone [16]	200 ppm	6	308	76.0
[N-(Morpholinomethyl)-isatin-3- thiocarbohydrazone [16]	200 ppm	6	308	92.5
N-(Morpholinomethyl)-5-bromoisatin-3- thiocarbohydrazone [16]	200 ppm	6	308	96.0
3-(Phénylimino)- 1-(piperidin-1-ylméthyl) indolin-2-one [17]	300 ppm	3	308	94.3

3-(4-Methoxyphenylimino)- 1-(piperidin-1-ylmethyl) indolin-2-one[17]	300 ppm	3	308	96.7
3-(4-Chlorophenylimino)-1-(piperidin-1- ylmethyl)indolin-2-one[17]	300 ppm	3	308	95.2
3-(4-Nitrophenylimino)-1-(piperidin-1- ylmethyl)indolin-2-one[17]	300 ppm	3	308	92.9
Ethylenediamine bis-isatin [19]	125 ppm	0.5	308	93.0
Hexane 1,4-diamine bis-isatin [19]	125 ppm	0.5	308	92.0
Thiocarbohydrazide bis-isatin [19]	125 ppm	0.5	308	95.0
Chloro-1-octylindoline-2,3-dione [23]	1 mM	6	308	90.0
5-chloro-1-(2-(dimethylamino) ethyl)indoline-2,3-dione [24]	1 mM	6	303	91.6
1-Methyl-indolin-2-one-3-oxime [25]	1000 ppm	-	303	68.2
(2-Methoxybenzylidene) hydrazono) indolin-2-one [26]	250 ppm	3	308	92.3
(2-Hydroxybenzylidene) hydrazono) indolin-2-one [26]	250 ppm	3	308	89.0
(4-Nitrobenzylidene) hydrazono) indolin-2-one [26]	250 ppm	3	308	84.7
3-(Phenylimino)indolin-2-one [27]	1 mM	24	-	72.6
3,3'-(1,4-Phenylenebis(azan-1-yl-1-ylidene)) [27]	1 mM	24	-	85.0
N-(Piperidinomethyl)-3- [(pyridylidene)amino]isatin [28]	300 ppm	3	308	94.1
5-Bromo-1[2-(diethylamino)ethyl]-1H- indole-2,3-dione	1 mM	6	303	95.2
1-[2-(Diethylamino)ethyl]-1H-indole-2,3- dione	1 mM	6	303	93.9
5-Fluro-1[2-(diethylamino)ethyl]-1H-indole- 2,3-dione	1 mM	6	303	94.7

Tableau 24 : Pourcentage d'efficacité d'inhibition de la corrosion d'acier doux pour certains dérivés de l'isatine dans HCl 1 M.

En effet, les explications théoriques des forces relatives des trois molécules inhibitrices ont été recherchées à travers des études de simulation DFT et Monte Carlo pour affirmer cette différence d'efficacité d'inhibition.

IV.2. Calcul DFT

Les molécules de B, H et F ont été modélisées à l'aide de l'outil GaussView 5.0 et utilisées comme géométrie de départ dans chaque cas. Une optimisation complète de la géométrie a été réalisée à la fois dans la phases gazeuse et aqueuse pour les molécules neutres et protonées. Des calculs de fréquence ont également été effectués pour confirmer la nature de l'état stationnaire de la structure optimisée.

Toutes les structures optimisées n'ont pas de fréquence vibratoire négative, ce qui indique qu'elles représentent un minimum d'énergie réelle sur la surface d'énergie potentielle (PES). Les calculs ont été effectués en utilisant la fonctionnelle hybride à trois paramètres de Becke et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Paar (B3LYP) avec l'ensemble de la base 6-31+G(d, p). Un modèle de continuum polarisable a été utilisé pour les calculs en phase aqueuse en utilisant de l'eau comme solvant (constante diélectrique, $\epsilon = 78,39$). Tous les

calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09 [51]. Les structures optimisées et les surfaces de contour de l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) ont été visualisées à l'aide de GaussView 5.0. Les indices de réactivité sélectionnés ont été calculés à partir des énergies HOMO et LUMO (respectivement E_{HOMO} et E_{LUMO}) en utilisant les équations suivantes [52]:

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (21)$$

$$\eta = - \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (22)$$

$$\chi = - \frac{1}{2} (E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (23)$$

$$\Delta N = \frac{x_{Fe} - x_{inh}}{2(n_{Fe} + n_{inh})} \quad (24)$$

Avec:

χ_{Fe} : l'électronégativité du fer

η_{Fe} : la dureté du Fer

χ_{inh} : l'électronégativité de l'inhibiteur

η_{inh} : la dureté de l'inhibiteur

Sachant que : $\chi_{Fe} = 7$ ev/mol et $\eta_{Fe} = 0$ ev/mol [53].

Les géométries optimisées en phase gazeuse de **B**, **H** et **F** sont montrées sur la figure 72. Les trois composés montrent une géométrie similaire avec le plan du groupe amine tertiaire aliphatique étant presque perpendiculaire à celui du cycle d'isatine. Ceci suggère que l'interaction du substituant amine aliphatique (sur le cycle de chaque molécule) avec la surface de l'acier pourrait être minime, et les interactions substantielles des molécules avec l'acier se produisent via le cycle de l'isatine.

Les distributions d'électrons HOMO et LUMO des molécules sont également représentées sur la figure 72. Les surfaces de contour de l'HOMO et de LUMO sont similaires dans les trois cas comprenant des orbitales de type σ et de type π . Parmi les deux groupes fonctionnels carbonyle sur l'anneau d'isatine, seul le groupe fonctionnel amide carbonyle est impliqué dans l'HOMO, tandis que les deux sont présents dans le LUMO. Les caractéristiques distinctives des trois molécules (c'est-à-dire **H**, **F**, et **B**) sont impliquées dans l'HOMO mais pas dans LUMO.

Ceci suggère que l'effet de ces groupes sur la force inhibitrice des molécules peut être expliqué par l'effet de capter ou de donner des électrons.

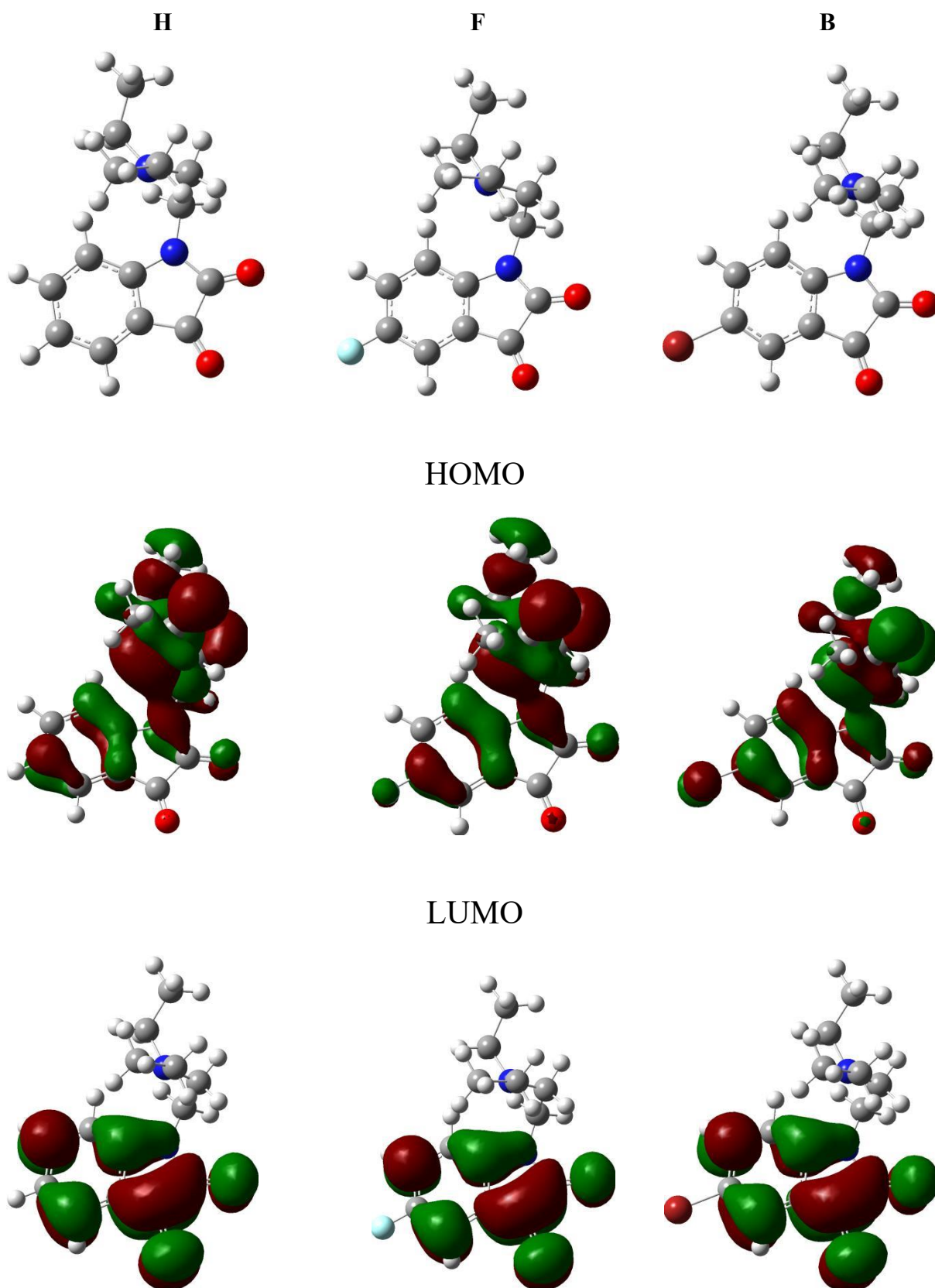


Figure 72 : La géométrie optimisée en phase gazeuse des molécules H, F, B et la présentation de l'HOMO et l'LUMO

Parametrs compounds	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	$\Delta E(eV)$	$\eta(eV)$	$\chi(eV)$	ΔN	$\mu(Debye)$
Neutral form							
Gas phase							
H	-6.042	-2.874	3.168	1.584	4.458	0.802	6.838
F	-6.134	-3.094	3.039	1.520	4.614	0.785	6.601
B	-6.134	-3.115	3.019	1.510	4.624	0.787	6.572
Aqueous phase							
H	-5.879	-3.155	2.763	1.382	4.497	0.906	9.573
F	-5.895	-3.248	2.647	1.324	4.571	0.917	9.023
B	-5.873	-3.258	2.615	1.307	4.566	0.931	8.984
Protonated form							
Gas phase							
H ⁺	-9.880	-6.125	3.755	1.878	8.003	-0.267	9.329
F ⁺	-9.848	-6.321	3.527	1.878	8.085	-0.308	11.808
B ⁺	-9.508	-6.285	3.223	1.764	7.896	-0.278	15.397
Aqueous phase							
H ⁺	-6.974	-3.422	3.552	1.776	5.198	0.507	12.632
F ⁺	-6.885	-3.452	3.433	1.716	5.169	0.533	16.632
B ⁺	-6.868	-3.563	3.304	1.652	5.215	0.540	18.996

Tableau 25 : Les énergies FMO et les indices de réactivité obtenus pour les molécules neutres et protonées des composés H, F, B dans les phases gazeuse et aqueuse.

L' E_{HOMO} mesure la tendance d'une molécule à donner un électron à une orbitale appropriée d'une espèce acceptante. La valeur la plus élevée d' E_{HOMO} obtenue pour le composé **H** neutre n'est pas en accord avec sa moindre force inhibitrice.

Plus encore, les valeurs E_{HOMO} pour **F** et **B** dans la phase gazeuse sont comparables, suggérant que les paramètres des molécules en phase gazeuse et / ou neutre pourraient ne pas révéler la tendance de réactivité de ces molécules correctement. Les valeurs E_{HOMO} des molécules dans l'eau ne sont pas non plus significativement différentes, mais le **B** possède le moins d' E_{HOMO} (en phase aqueuse), ce qui est en accord avec sa plus grande force inhibitrice. Cependant, la tendance d' E_{HOMO} pour les espèces protonées dans les phases gazeuse et aqueuse est **BH⁺** > **FH⁺** > **HH⁺**. La tendance des valeurs E_{LUMO} des molécules neutres dans les phases gazeuse et aqueuse est **B** < **F** < **H**, ce qui suggère que la tendance relative de la capacité d'acceptation électronique des molécules est telle que **B** > **F** > **H**. La même tendance a été observée pour les molécules protonées en phase aqueuse. En d'autres termes, si le retour de don (de l'acier au carbone à la molécule inhibitrice) est un facteur contribuant au comportement d'adsorption des dérivés d'isatine étudiés, la tendance d' E_{LUMO} pourrait expliquer la tendance observée des efficacités d'inhibition. De plus, les valeurs AE sont dans l'ordre **B** < **F** < **H** pour les molécules neutres et protonées dans les phases gazeuse et aqueuse,

suggérant que le **B** est le composé le plus réactif puis le **F** et le **H**, ce qui est en accord avec les potentiels d'inhibition de corrosion observés des composés.

Les valeurs de dureté globale (η) ont révélé que le **B** est la molécule la moins dure, alors que le **H** est la molécule la plus dure. Les valeurs de phase gazeuse de χ (électronégativité globale) pour les molécules neutres de **B** et **F** sont supérieures à celles de **H**. Ces observations sont également en accord avec la tendance observée des efficacités d'inhibition des molécules.

Les valeurs de l'électronégativité χ sont meilleures pour les molécules neutres en phase aqueuse que pour les espèces protonées car ils ont pas donné une tendance uniforme qui pourrait être corrélée avec l'ordre d'efficacité d'inhibition de la corrosion des composés.

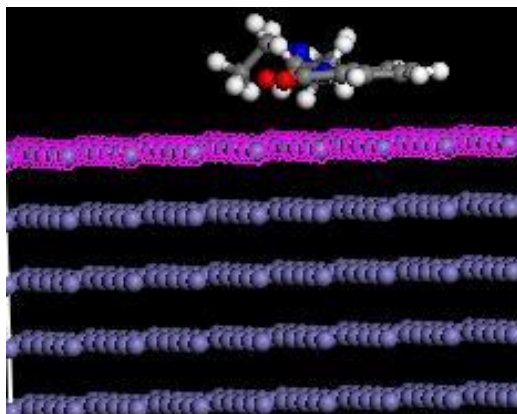
Les valeurs de ΔN en phase aqueuse pour les molécules neutres et protonées ont montré que **B** (ou BH^+) a la plus grande fraction de transfert d'électrons vers le métal, ce qui suggère une meilleure adsorption de la molécule **B** puis le **F** et le **H**.

Les moments dipolaires inférieurs (μ) des molécules neutres de **B** et **F** par rapport à **H** pourraient soutenir l'accumulation des molécules inhibitrices sur la couche superficielle de l'acier [54], cependant les moments dipolaires pour les espèces protonées sont dans l'ordre : $B-H^+ > -F-H^+ > H-H^+$. Cette tendance suggère que l'efficacité d'inhibition de la corrosion des molécules étudiées pourrait dépendre de l'étendue des interactions dipôle-dipôle entre les molécules protonées et la surface métallique.

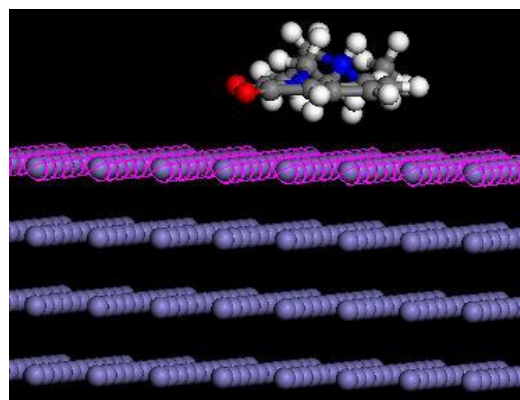
IV.3. Etude par simulation de dynamique moléculaire

Des interactions possibles entre les molécules inhibitrices et le fer métallique ont été simulées avec l'approche de simulation de Monte Carlo en utilisant le (MS) 6.0 d'Accelrys. Une seule molécule (forme neutre et protonée) de chacun des dérivés d'isatine a été modélisée dans l'environnement MS et soumise à une minimisation d'énergie avec un champ universel, algorithme intelligent et critères de convergence ultra-fins (haute qualité), nous avons étudié Les formes neutres et protonées des dérivés d'isatine en simulant l'adsorption des molécules sur un substrat métallique. Un plan cristallin en Fe (110) a été utilisé comme plaque métallique représentative. L'énergie a été raffinée à l'aide du champ COMPASS, puis agrandie à 10×10 supercellules avec une plaque sous vide de 7 nm. La molécule optimisée de chaque inhibiteur a été positionnée près de la surface du plan de Fe (110) en utilisant le module de localisation d'adsorption de recuit simulé avec le champ COMPASS. Les simulations ont été effectuées dans des conditions de convergence ultra-fine, tandis que chaque simulation a traversé 10 cycles à 100 000 pas par cycle. La configuration à l'équilibre des dérivés d'isatine

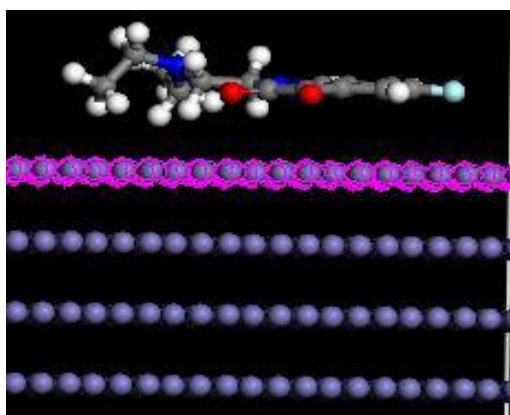
(formes neutres et protonées) / Fe (110) a été obtenue, et l'énergie d'adsorption correspondante a été enregistrée dans chaque cas.



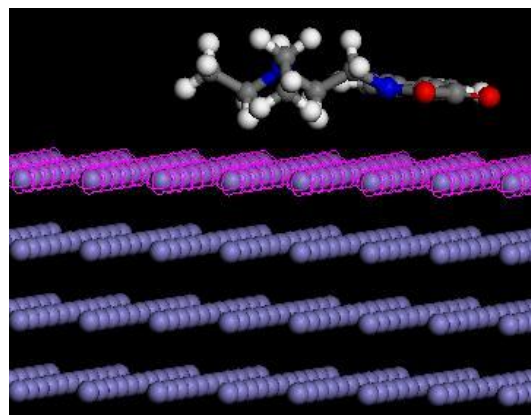
(H/Fe(110) $E_{\text{ads}} = 596.82 \text{ kJ mol}^{-1}$)



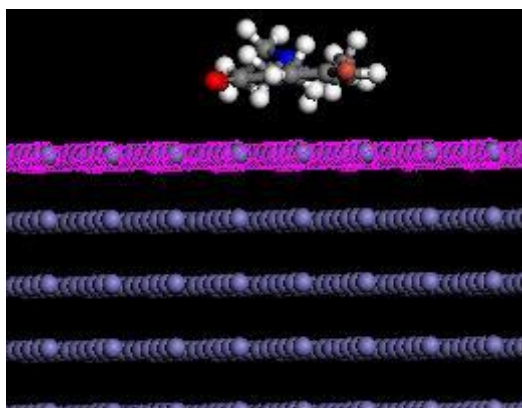
(H-H⁺/Fe(110) $E_{\text{ads}} = -590.08 \text{ kJ mol}^{-1}$)



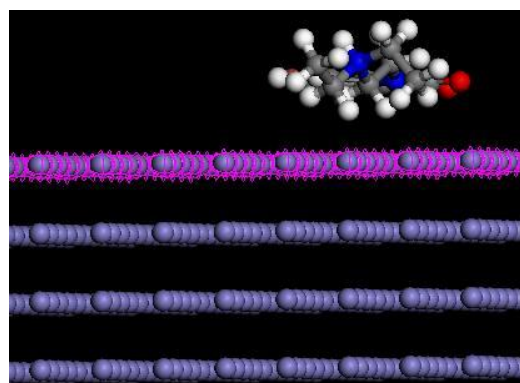
(F-/Fe(110) $E_{\text{ads}} = -699.09 \text{ kJ mol}^{-1}$)



(F-H⁺/Fe(110) $E_{\text{ads}} = -600.13 \text{ kJ mol}^{-1}$)



(F-/Fe(110) $E_{\text{ads}} = -724.43 \text{ kJ mol}^{-1}$)



(F-H⁺/Fe(110) $E_{\text{ads}} = -628.18 \text{ kJ mol}^{-1}$)

Figure 73 : Géométrie d'équilibre et l'énergie d'adsorption des systèmes neutres et protonés / Fe (110).

L'adsorption de la molécule d'inhibiteur sur la surface d'acier doux a été simulée et les configurations d'équilibre de l'adsorption d'une seule molécule des espèces neutres et protonées de chacun des composés étudiés sur Fe (110) sont montrées sur la Fig.73.

L'énergie d'adsorption correspondante pour l'adsorption de **B**, **F** et **H** et leurs analogues protonés, sont également affichés aux côtés de leurs configurations d'équilibre sur la figure 73.

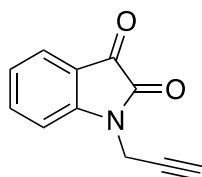
Plus les E_{ads} sont négatifs, plus l'adsorption de la molécule inhibitrice est forte. On suppose généralement que l'inhibition de la corrosion des métaux par les composés organiques est largement attribuée à l'adsorption de la molécule inhibitrice sur la surface métallique, on peut supposer que plus l'amplitude des E_{ads} est grande, plus le potentiel d'inhibition de la molécule organique est élevé. Les résultats de la figure 70 montre que l'ordre des grandeurs de E_{ads} : $B > F > H$ (également pour les espèces protonées), ce qui confirme la tendance observée des efficacités d'inhibition à partir des mesures EIS (Tableau 23).

Conclusion

Les nouveaux dérivés d'isatine ont été synthétisés avec succès et étudiés comme nouvelle classe d'inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux dans HCl 1 M à 303 K. Les résultats ont montré que ces dérivés d'isatine agissaient efficacement comme inhibiteurs de corrosion et augmentaient leurs performances d'inhibition. L'étude de polarisation de Tafel a montré que le composé **H** agit comme un bon inhibiteur. Le processus de corrosion de l'acier est inhibé par l'adsorption de **H** sur la surface métallique et son adsorption s'adapte au modèle de Langmuir. La valeur correspondante de ΔG a révélé que le mécanisme d'adsorption du dérivé d'isatine est principalement dû à la chimisorption. Les résultats thermodynamiques mettent en évidence l'efficacité d'inhibition de **H** sur la surface de l'acier doux dans un milieu HCl 1M. Pour tester l'effet du groupement en position 5 de l'isatine sur l'efficacité d'inhibition de corrosion nous avons fait une étude des deux dérivés de l'isatine avec l'hydrogène et le fluor en position 5, et nous avons complété notre étude avec le dérivé bromé en position 5 d'une autre thèse effectuée par notre équipe au sein de notre laboratoire, nous avons trouvé que le composé 5-bromo-1 [2- (diéthylamino) éthyl] -1H-indole-2,3-dione (**B**) est plus efficace que le 5-Fluoro-1[2- (diéthylamino) éthyl]-1H-indole-2,3-dione (**F**) et ce dernier est plus efficace que le 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione (**H**) par ordre d'efficacité d'inhibition de corrosion, les trois composés sont des bons inhibiteurs de corrosion malgré une légère différence d'efficacité qui été confirmé par les calculs chimiques quantiques qui ont montré que le **B** a le plus faible écart d'énergie et qu'il est le plus doux des

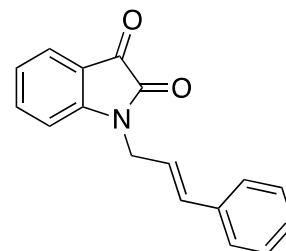
trois dérivés d'isatine puis le **F** et enfin de **H**, ce qui suggère la raison de sa performance inhibitrice la plus élevée. Les études de simulation de Monte Carlo ont également révélé que le **B** possède l'énergie d'interaction la plus élevée avec la surface de Fe (110) suivie de **F** et **H**.

V. Approches quantiques électrochimiques et théoriques sur l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M en utilisant des dérivés de 1H-indole-2,3-dione synthétisés.



1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione

P2



1-cinnamylindoline-2,3-dione

P3

Figure74 : Dérivés de 1H-indole-2,3-dione (P2 et P3)

V. 1. Mesures électrochimiques

L'étude électrochimique a été réalisée à l'aide d'un potentiostat PGZ100 piloté par le logiciel Voltamaster. Ce potentiostat est connecté à une cellule avec trois thermostats à électrodes à double paroi. Une électrode de calomel saturée (SCE) et une électrode de platine ont été utilisées comme électrodes de référence et auxiliaires, respectivement. Avant toutes les expériences, le potentiel a été stabilisé à potentiel libre pendant 30 min. Le test en solution est là après dégazage en faisant barboter de l'azote. Les mesures de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) sont effectuées avec le système électrochimique, qui comprend un modèle de potentiostat numérique Voltalab PGZ100 à Ecorr après immersion dans une solution sans bullage. Après la détermination du courant permanent à un potentiel de corrosion, une tension sinusoïdale (10 mV) crête à crête, à des fréquences comprises entre 100 kHz et 10 mHz, est superposée au potentiel de repos. Les programmes informatiques contrôlaient automatiquement les mesures effectuées aux potentiels de repos après 0,5 heure d'exposition à 308 K. Les diagrammes d'impédance sont donnés dans la représentation de Nyquist. Les expériences sont répétées trois fois pour assurer la reproductibilité.

V. 2. Results and discussion

V.2.1. Perte de masse

L'addition des deux molécules dérivées de l'isatine (**P2** et **P3**) a un effet sur la corrosion de l'acier doux dans une solution de HCl 1 M, nous avons utilisé une mesure de perte de masse pendant 6 heures d'immersion. Le tableau 26 représente le taux de corrosion et les valeurs d'efficacité d'inhibition. À mesure que la vitesse de corrosion diminue, l'efficacité de l'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration et atteint un maximum à 10^{-3} M de **P3** et **P2**.

Inhibitor	Concentration (M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	E_w (%)	θ
HCl 1M	-	0.82	---	---
P2	10^{-6}	0.39	52	0.52
	10^{-5}	0.31	62	0.62
	10^{-4}	0.21	74	0.74
	10^{-3}	0.12	85	0.85
P3	10^{-6}	0.25	70	0.70
	10^{-5}	0.19	77	0.77
	10^{-4}	0.11	87	0.87
	10^{-3}	0.07	91	0.91

Tableau 26 :L'efficacité et la vitesse de corrosion de P2 et P3 à plusieurs concentrations dans HCl 1M

La présence de **P3** donne des efficacités d'inhibitions élevées par rapport à **P2**. Ceci est probablement dû à la présence du cycle phényle dans la molécule **P3**. Le composé organique contenant le cycle phényle a une meilleure efficacité d'inhibition, dans le milieu acide comparé au composé organique sans groupement phényle.

V. 2.2. Isotherme d'adsorption

Le graphique obtenu est linéaire avec le coefficient de corrélation qui est supérieur à 0,9. Les valeurs négatives de ΔG_{ads}° reflètent une adsorption spontanée et une forte interaction des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier doux. En général, les valeurs de ΔG_{ads}° autour ou en dessous de -20 kJ.mol^{-1} sont compatibles à une physisorption et ceux autour ou plus négative que -40 kJ.mol^{-1} impliquent une chemisorption [55, 57].

Les valeurs de ΔG_{ads} pour **P2** et **P3** sont respectivement de $-40,53 \text{ kJ mol}^{-1}$ est de $-42,97 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ainsi, dans la présente étude, dans la solution de HCl 1 M, les molécules

dérivées de *1H-indole-2,3-dione* (**P2** et **P3**) sont adsorbées sur la surface métallique par chimisorption [58].

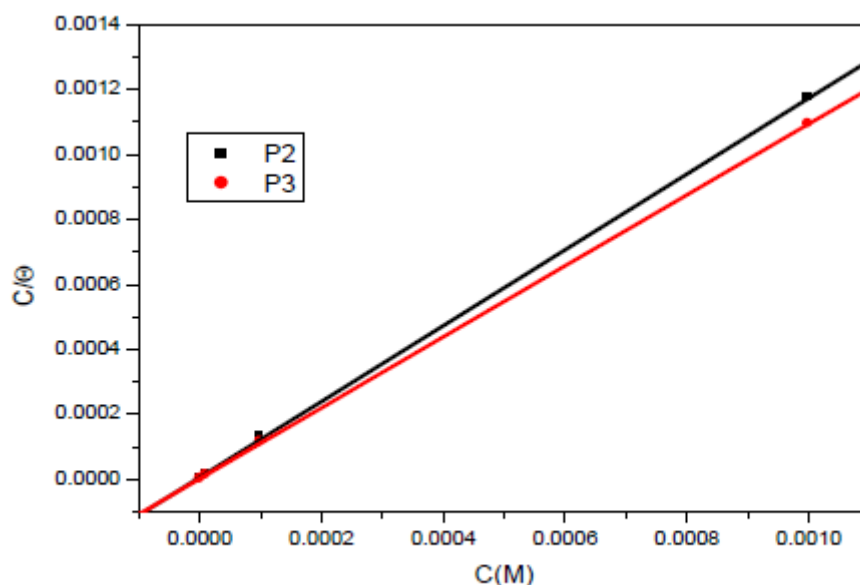


Figure 75 : l'isotherme de Langmuir de **P2** et **P3** sur la surface de l'acier doux dans HCl 1M.

V.2.3. Études de polarisation de Tafel

Les figures des courbes de Polarisation de **P2** et **P3** représentent les diagrammes Tafel cathodiques et anodiques pour l'acier doux immergé dans HCl 1 M à 308 K en absence et en présence de différentes concentrations de **P2** et **P3**. D'après les figures il est clair que les courbes de polarisation dans la solution de HCl 1 M dans différentes concentrations de **P2** et **P3** sont presque similaires.

Les paramètres électrochimiques obtenus à partir des courbes de Tafel sont les suivants : le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente cathodique de Tafel, la pente anodique de Tafel, la densité de courant de corrosion (I_{corr}) et l'efficacité d'inhibition E_i (%) pour les différentes concentrations des composés testés qui sont présentés dans le tableau 27. L'efficacité de l'inhibition a été calculée en appliquant la relation suivante [65] :

$$E_i \% = \frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr(inh)}}}{I_{\text{corr}}} \times 100$$

Avec I_{corr} et $I_{\text{corr(inh)}}$ sont les valeurs des densités de courant de corrosion en acier, en absence et en présence de l'additif.

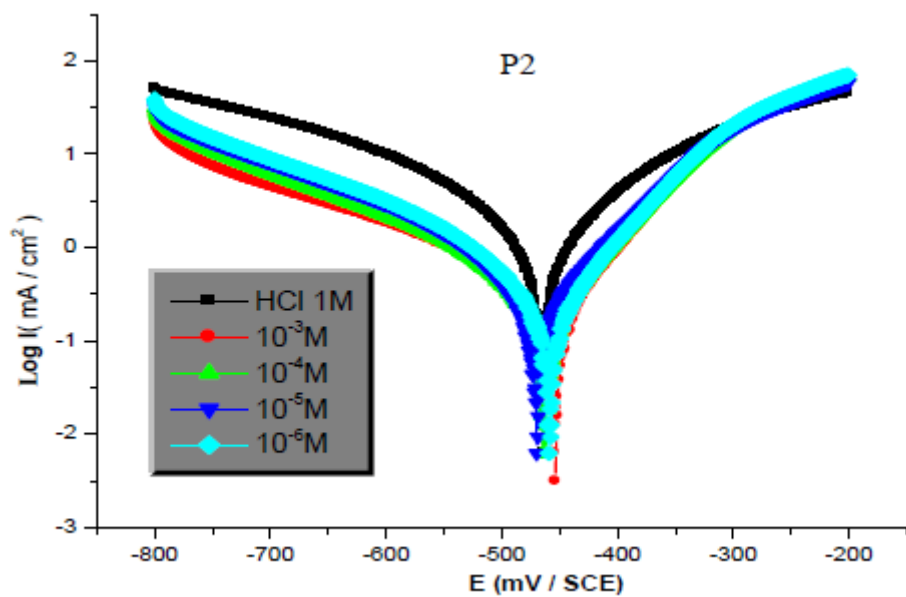


Figure 76 : Courbes de polarisation potentiodynamique d'acier doux à diverses concentrations du composé P2 dans l'acide chlorhydrique 1M.

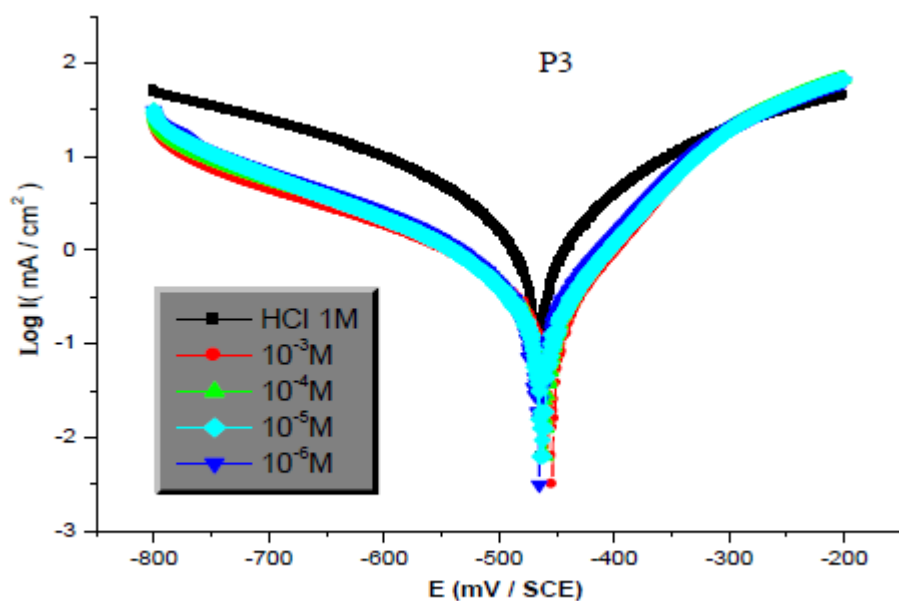


Figure 77 : Courbes de polarisation potentiodynamique d'acier doux à diverses concentrations du composé P3 dans l'acide chlorhydrique 1M.

Le tableau indique que les valeurs de la densité de courant de corrosion dans les solutions contenant un inhibiteur étaient inférieures à celles de la solution d'acide vierge. Pour

tous les inhibiteurs étudiés, la densité de courant de corrosion diminue et l'efficacité d'inhibition augmente avec des concentrations croissantes d'inhibiteurs.

P3 montre une efficacité maximale de 94% à une concentration de 10^{-3} M. Il n'y a pas de tendance définie dans le déplacement des valeurs d' E_{corr} en présence de diverses concentrations d'inhibiteurs, suggérant que ces composés agissent comme des inhibiteurs de type mixte. Il montre également que la pente cathodique de Tafel (β_c) reste presque constante pour **P2**.

Les valeurs de β_c constantes indiquent que le retard de la réaction de réduction cathodique est affecté sans changer le mécanisme de réaction. Pour **P3**, le (β_c) montre un changement avec l'ajout de **P3**, ce qui suggère que l'action inhibitrice se produit par simple blocage des sites cathodiques disponibles sur la surface métallique, ce qui conduit à une diminution de la zone exposée nécessaire à l'évolution de l'hydrogène et réduit la vitesse de dissolution avec une concentration croissante d'inhibiteur. L'ordre d'efficacité des inhibiteurs testés à toutes les concentrations est le suivant : **P2** < **P3** cet ordre est le même que celui obtenu à partir des mesures de perte de masse et des mesures EIS et suggère également que les différences dans les efficacités d'inhibition seraient attribuées aux différences dans les structures des molécules. Globalement, les efficacités d'inhibition obtenues à partir des courbes de polarisation de Tafel sont plus élevées que celles obtenues à partir des mesures de perte de masse, ce qui est attribué aux différentes conditions expérimentales [59-60].

Inhibitor	Concentration (M)	$-E_{\text{corr}}$ (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	$-\beta_c$ (mV ec^{-1})	E_p (%)
1 M HCl	-	464	1386	184	---
P2	10^{-6}	459	763	174	45
	10^{-5}	458	401	173	71
	10^{-4}	463	213	175	85
	10^{-3}	466	134	172	90
P3	10^{-6}	461	517	151	63
	10^{-5}	455	369	142	73
	10^{-4}	459	154	123	89
	10^{-3}	460	87	175	94

Tableau 27

V.2.4. Spectroscopie d'impédance électronique

Les diagrammes de Nyquist ont été étudiés par la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) à 303K dans la solution de HCl 1 M d'acier doux en présence et en absence de **P2** et **P3**. Afin d'améliorer les résultats des mesures gravimétriques et de polarisation et d'acquérir plus d'informations sur les mécanismes de corrosion, les diagrammes de Nyquist pour l'acier doux après 0,5 h d'immersion dans une solution de HCl 1M en absence et en présence de différentes concentrations de **P2** et **P3** à 308K sont présentés aux figures 78 et 79. Il ressort de ces figures que tous les spectres d'impédance présentent une seule boucle capacitive, ce qui suggère que la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M avec et sans inhibiteur est principalement contrôlée par le processus de transfert de charge dans les conditions de circuit ouvert, comportement en double couche [61]. De plus, ces diagrammes ont une forme similaire pour toutes les concentrations testées, indiquant qu'il n'y a pas de changement dans le mécanisme de corrosion [62], et ces graphes de Nyquist ne sont pas des demi-cercles parfaits et ceci peut être attribué à la dispersion fréquentielle de l'impédance interfaciale [63]. Ce comportement résulte de la rugosité de la surface, de l'hétérogénéité chimique de la surface et du processus d'adsorption-désorption des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier doux [64]. De plus, le diamètre des demi-cercles en présence de **P2** et **P3** est plus grand que celui observé en solution brute (HCl 1 M) et augmente avec la concentration croissante d'inhibiteurs, ce qui peut être lié à l'augmentation de la couverture superficielle des molécules inhibitrices.

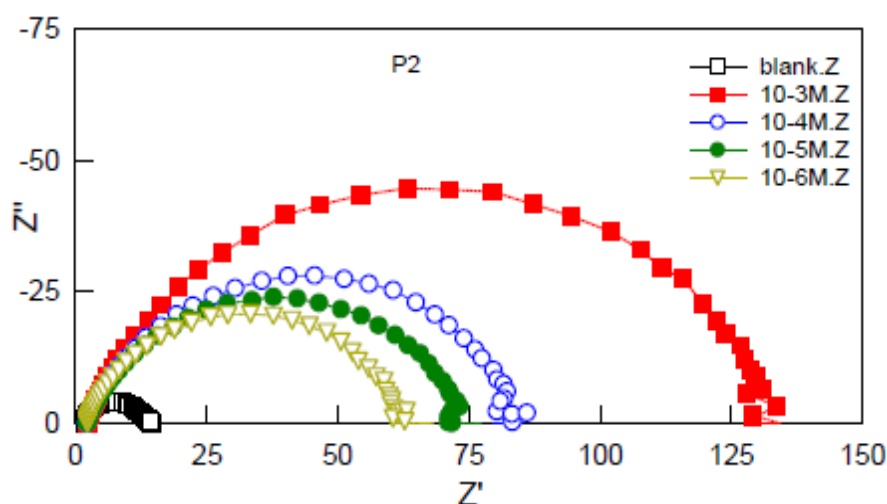


Figure78 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux obtenu en absence et en présence de différentes concentrations du composé P2 dans HCl 1M

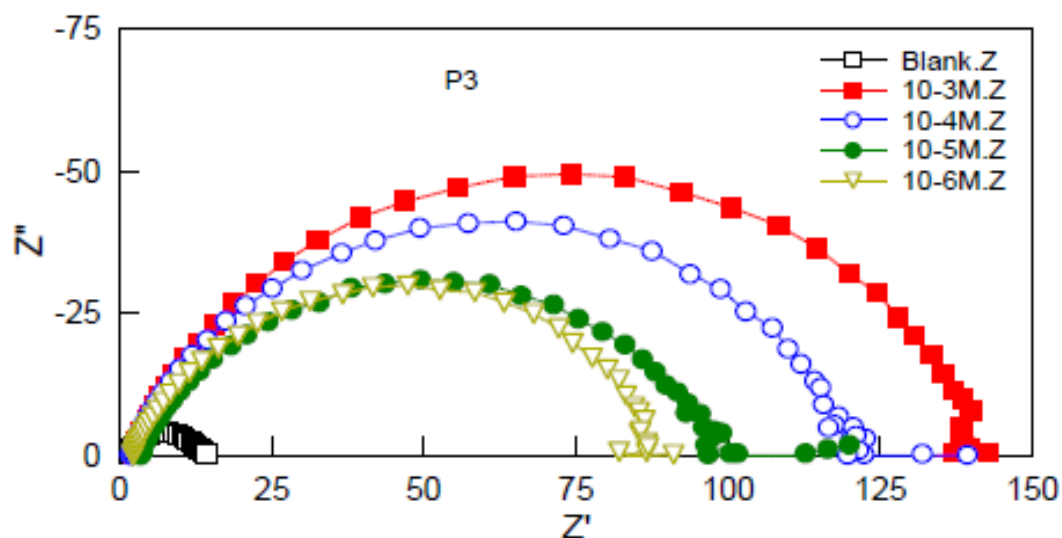


Figure79 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux obtenu en absence et en présence de différentes concentrations du composé P3 dans HCl 1M

Les courbes d'amplitude d'impédance de Bode et l'angle de phase correspondantes enregistrées pour l'électrode en acier doux dans HCl 1 M avec et sans les différentes concentrations d'inhibiteurs (les figures 80 et 81).

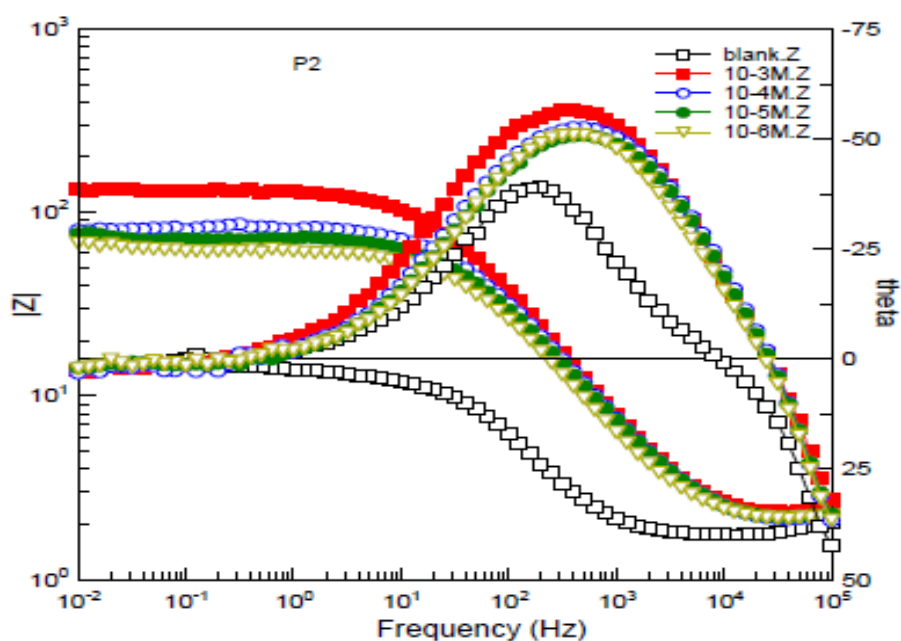


Figure80 : Diagramme de Bode et les courbes d'angle de phase de l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de différentes concentrations de P3 à 308K

Comme le montre les figures, les diagrammes de Bode se réfèrent à l'existence d'un circuit équivalent contenant un seul élément de phase constant dans l'interface métal /

solution. L'augmentation de l'impédance absolue aux basses fréquences dans le graphique de Bode confirme que la protection est plus élevée avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteurs [65].

Selon l'apparence des courbes d'angle de phase, l'augmentation de la concentration des inhibiteurs **P2** et **P3** dans HCl 1 M conduit à des valeurs plus négatives d'angle de phase indiquant un comportement inhibiteur supérieur dû aux molécules inhibitrices adsorbées sur la surface de l'acier doux à des concentrations plus élevées, un pic de phase dans la plage de fréquence centrale peut être observé ce qui indique qu'il y a une constante de temps pour **P2** et **P3**, liée à la double couche électrique [66].

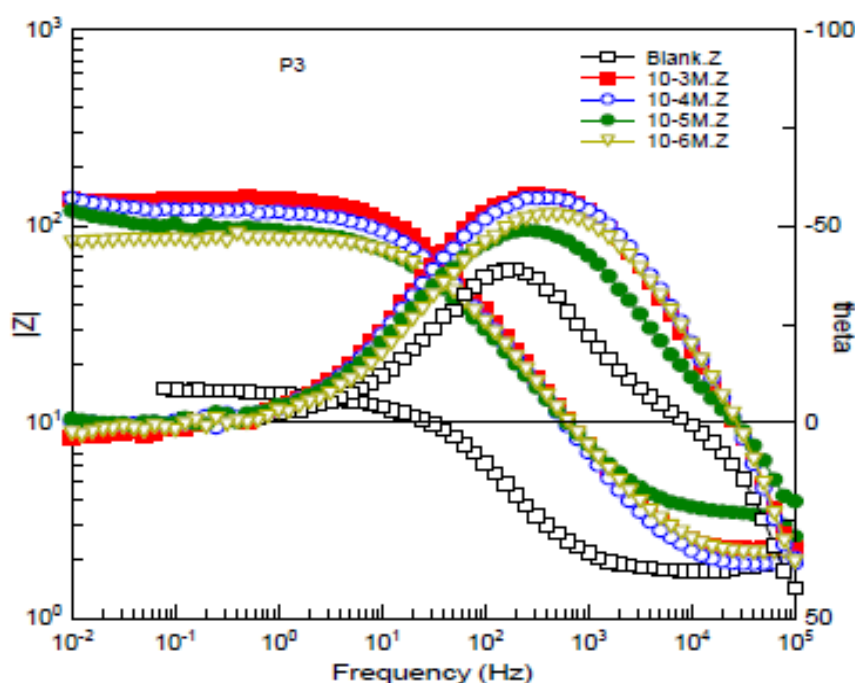


Figure81 : Diagramme de Bode et les courbes d'angle de phase de l'acier doux dans HCl 1 M en absence et en présence de différentes concentrations de P3 à 308K

Les valeurs de CdI diminuent tandis que les valeurs de R_{ct} augmentent avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteurs.

Les valeurs d'efficacité d'inhibition $E_{R_{ct}}$ augmentent avec la concentration de ces dérivés hétérocycliques jusqu'à 89% pour **P2** et 90% pour **P3**, lorsque la concentration atteint $10^{-3}M$. Ces résultats confirment que les composés du titre présentent des performances inhibitrices efficaces pour l'acier doux dans une solution d'acide chlorhydrique 1 M selon l'ordre : **P3** > **P2**. On remarque que les efficacités d'inhibition calculées à partir des mesures

électrochimiques sont raisonnablement en bon accord avec celles obtenues à partir des mesures de perte de masse.

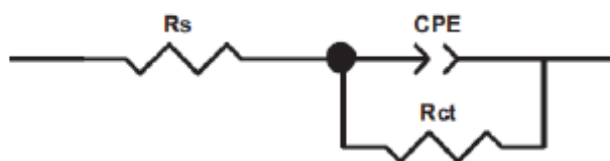


Figure82 : Circuit équivalent compatible avec les données d'impédance expérimentale.

Inhibitor	Concentration (M)	R_{ct} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	R_s ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	CPE ($\mu\Omega^{-1} \text{S}^n \text{cm}^{-2}$)	n	$\omega_{\max}$ (Hz)	C_{dl} (μF)	E_{Rct} (%)
1 M HCl	-	14.50	1.93	393	0.88	11	200	--
P2	10^{-6}	65	1.08	178	0.80	262	57	78
	10^{-5}	75	1.13	168	0.79	256	53	81
	10^{-4}	83	1.37	153	0.79	230	52	83
	10^{-3}	137	1.14	136	0.80	142	51	89
P3	10^{-6}	85	1.61	147	0.80	137	61	83
	10^{-5}	115	2.36	244	0.75	134	55	87
	10^{-4}	130	2.75	150	0.80	138	51	89
	10^{-3}	140	2.77	122	0.82	266	50	90

Tableau 28 : Paramètres EIS pour la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M à différentes concentrations de P3 et P2 à 308 K.

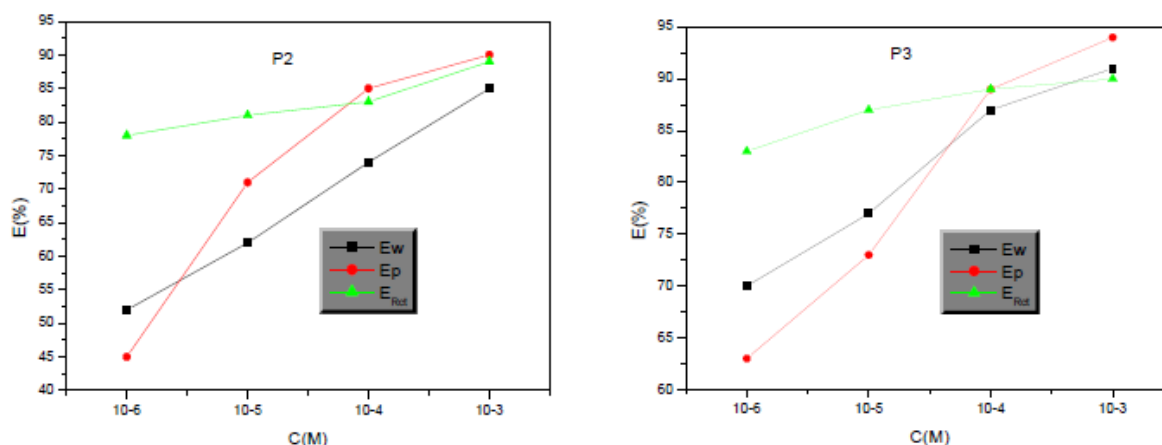


Figure83: Variation de l'efficacité d'inhibition E (%) avec la concentration d'inhibiteur à 308K mesurée par différentes méthodes.

V.2.5. Étude théorique

L'écart d'énergie entre HOMO et LUMO détermine la stabilité cinétique, la réactivité chimique, la polarisabilité optique et la dureté chimique d'un composé [67].

Dans cette étude, les énergies des orbitales HOMO et LUMO ont été calculées en utilisant la méthode B3LYP avec 6-31G qui est implémentée dans l'ensemble Gaussian 09 [68]. Tous les autres calculs ont été effectués en utilisant les résultats avec certaines hypothèses. Les valeurs plus élevées d'E_{HOMO} indiquent une augmentation pour le donneur d'électrons et cela signifie une meilleure activité inhibitrice avec une augmentation de l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface métallique.

La capacité d'adsorption de l'inhibiteur sur la surface métallique augmente avec l'augmentation de E_{HOMO} et la diminution de E_{LUMO}. Les énergies des orbitales HOMO et LUMO des inhibiteurs de P2 et P3 ont été réalisées et ont été données et montrées dans le (Tableau 29). L'énergie d'ionisation élevée (> 6 eV) indique une stabilité élevée des inhibiteurs P2 et P3 [69].

Parameter	Gaseous Phase		Aqueous Phase	
	P2	P3	P2	P3
Total Energy TE (eV)	-17102.1	-23423.7	-17102.4	-23423.9
E_{HOMO} (eV)	-7.1492	-6.8156	-6.9957	-6.6534
E_{LUMO} (eV)	-0.0713	-0.1975	-0.1679	-0.0925
Gap ΔE (eV)	7.0779	6.6180	6.8278	6.5609
Dipole moment μ (Debye)	5.7800	6.4499	7.8224	8.4811
Ionization potential I (eV)	7.1492	6.8156	6.9957	6.6534
Electron affinity A	0.0713	0.1975	0.1679	0.0925
Electronegativity χ	3.6102	3.5066	3.5818	3.3730
Hardness η	3.5389	3.3090	3.4139	3.2804
Electrophilicity index ω	1.8415	1.8579	1.8790	1.7340
Softness σ	0.2826	0.3022	0.2929	0.3048
Fractions of electron transferred ΔN	0.4780	0.5279	0.5006	0.5528

Tableau 29 : Paramètres chimiques quantiques des molécules P2 et P3 obtenus en phases gazeuse et aqueuse en utilisant la DFT.

Le nombre d'électrons transférés (ΔN), le moment dipolaire, le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, l'électronégativité, la dureté, la douceur et l'énergie totale ont également été calculés dans (Tableau 29).

L'indice de nucléophilie est plus élevé pour l'inhibiteur **P3** que pour **P2**, ce qui indique que **P3** est beaucoup plus riche en électrons que **P2**. L'écart énergétique ΔE est plus grand pour **P2** que pour **P3** fournissant donc une faible réactivité du **P2**. L'E_{HOMO} en phase aqueuse

est plus élevé dans le composé **P3** que dans le composé **P2**, on remarque que le groupe benzyle augmente la capacité de donner des électrons de l'inhibiteur **P3**.

La valeur de ΔN (nombre d'électrons transférés) montre que l'efficacité d'inhibition résultante du don d'électrons est en accord avec l'étude de Lukovit [70]. Si $\Delta N < 3,6$, l'efficacité d'inhibition augmente en augmentant la capacité de ces inhibiteurs à donner des électrons à la surface du métal [71]. La valeur de ΔN de **P3** (0,5279 et 0,5528 dans les phases gazeuse et aqueuse, successivement) est plus faible que **P2** (0,4780 et 0,5006 dans les phases gazeuse et aqueuse, respectivement), ce qui indique que **P3** est plus donneur d'électrons comparé à **P2**.

Les géométries de **P2** et **P3** dans les phases gazeuses et aqueuses sont basées sur la fonction d'échange fonctionnelle de Beck à trois paramètres et la fonction de corrélation non locale de Lee-Yang-Parr (B3LYP) [71-72] et 6-31G. Les structures optimisées montrent que la molécule **P2** a une structure non plane (figure 84 et 85.).

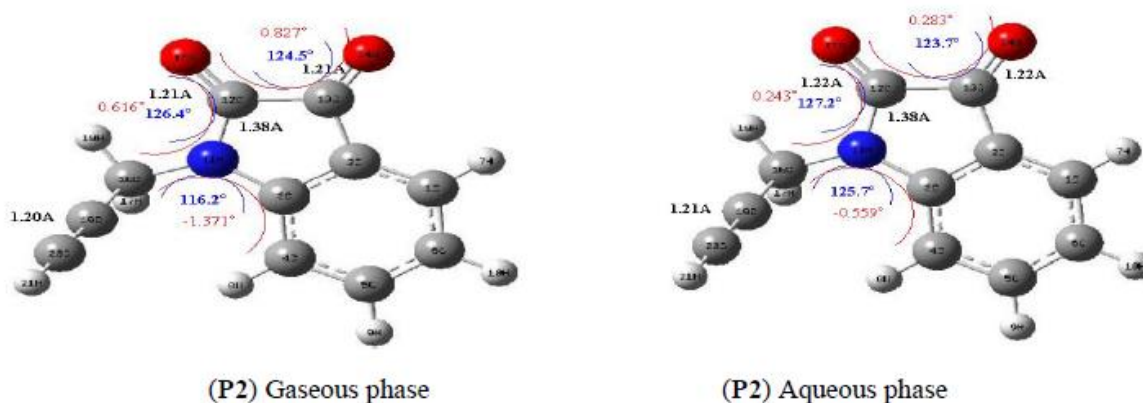


Figure84 : Structures moléculaires optimisées et angles dièdres (rouge) et (bleu) de P2 calculés en phases gazeuse et aqueuse avec la méthode DFT

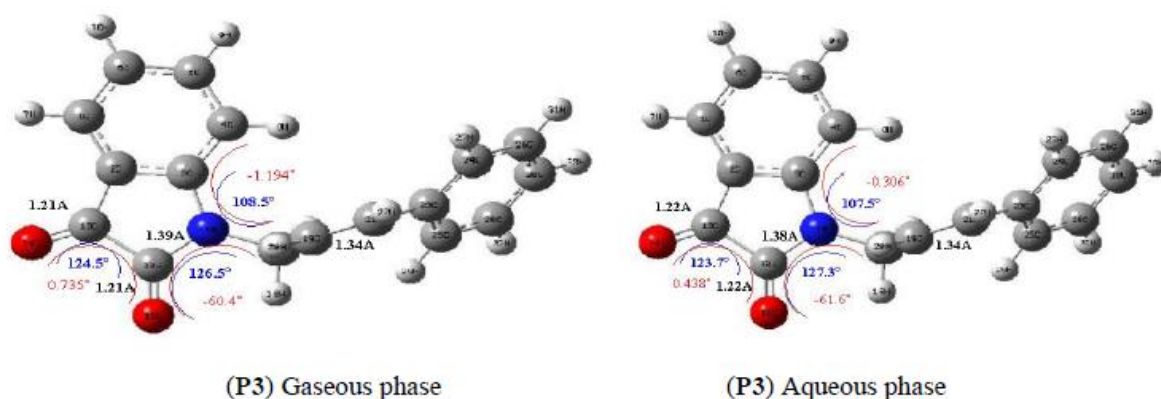


Figure85 : Structures moléculaires optimisées et angles dièdres (rouge) et (bleu) de P3 calculés en phases gazeuse et aqueuse avec la méthode DFT

Les orbitales HOMO et LUMO sont très importants pour décrire la réactivité chimique. Les distributions d'électrons HOMO et LUMO des molécules sont également représentées sur la figure 86 et 87. Les surfaces de l'HOMO et de LUMO sont similaires dans les deux phases gazeuse et aqueuse. Parmi les deux groupes fonctionnels carbonyle sur l'anneau d'isatine, seul le groupe fonctionnel amide carbonyle est impliqué dans LUMO pour **P2** et **P3**.

Inhibitor	Type of MO	Gaseous Phase	Aqueous Phase
P2	HOMO		
	LUMO		

Figure 86 : Les distributions de densité des électrons HOMO et LUMO de la forme neutre de P2 dans les phases gazeuse et aqueuse par la méthode DFT.

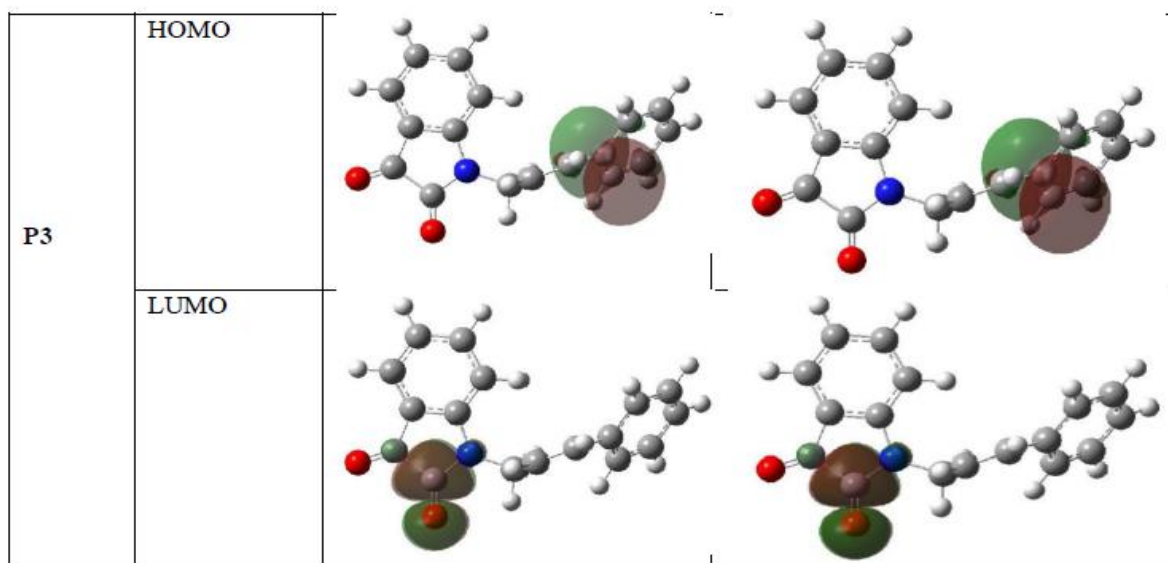
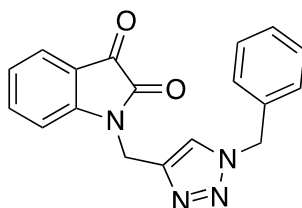


Figure 87 : Les distributions de densité des électrons HOMO et LUMO de la forme neutre de P2 dans les phases gazeuse et aqueuse par la méthode DFT.

Conclusion

Les dérivés de l'isatine (**P2** et **P3**) se sont avérés être de bons inhibiteurs de corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M. Ces inhibiteurs agissent comme des inhibiteurs de type mixte. Les efficacités d'inhibition se sont révélées augmenter avec une augmentation des concentrations d'inhibiteurs. Les paramètres électrochimiques obtenus calculés à partir de EIS montrent la même tendance que ceux estimés à partir des mesures de polarisation et de perte de masse. Les calculs des indices de réactivité de **P2** et **P3** tels que : la localisation des orbitales moléculaires de frontière, E_{HOMO} , E_{LUMO} , (ΔE), moment dipolaire, dureté (η), douceur, fractions d'électrons transférés (ΔN), l'indice d'électrophilie (ω), la variation totale d'énergie, la réactivité locale au moyen d'indices de Fukui permettent une interprétation précise du mécanisme de transfert d'électrons entre les molécules **P2** et **P3** et la surface d'acier doux. Les calculs chimiques quantiques justifient les efficacités d'inhibition obtenues à partir des résultats expérimentaux.

VI. Propriétés inhibitrices et études chimiques quantique de la (1 - ((1-benzyl-1H- 1,2,3-triazol-4-yl) méthyl) indoline-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1 M



1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione (**P4**)

Les expériences gravimétriques ont été réalisées selon les méthodes standards [73], les échantillons d'acier doux (1,5 cm x 1,5 cm x 0,05 cm) ont été abrasés puis lavés avec de l'eau distillée et l'acétone. Après les avoir pesé avec précision, les échantillons ont été immergés dans 100 ml de solution de HCl 1 M avec et sans addition de différentes concentrations d'inhibiteur **P4**. Après 6 heures d'immersion dans l'acide, les échantillons ont été retirés, lavés, séchés et pesés avec précision. Afin d'obtenir une bonne reproductibilité, toutes les mesures ont été effectuées plusieurs fois et des valeurs moyennes ont été rapportées.

Les expériences de perte de masse ont été réalisées dans une cellule de verre dans HCl 1 M en absence et en présence de différentes concentrations de **P4** à 308 K pendant 6 h d'immersion.

VI.1. Résultats et discussion

VI.1.1. Effet de la concentration d'inhibiteur

Le tableau 30 montre que l'augmentation de la concentration d'inhibiteur dans la solution agressive diminue efficacement le taux de corrosion de l'acier doux.

Inhibitor	Concentration (M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	E_w (%)
HCl 1M	-	0.82	---
P4	10 ⁻⁶	0.42	49
	10 ⁻⁵	0.31	62
	10 ⁻⁴	0.15	82
	10 ⁻³	0.08	90

Tableau 30

La dépendance de la fraction du rapport C / θ en fonction de la concentration (C) de **P4** a été graphiquement ajustée.

Comme le montre la figure 88, des droites sont obtenues lorsque C / θ est tracée en fonction de C et que le coefficient de corrélation linéaire des données ajustées est bon (>

0,999). Ce résultat confirme que l'inhibition est due à l'adsorption des inhibiteurs sur la surface métallique et que l'adsorption obéit à l'isotherme de Langmuir par l'équation :

$$\theta / 1 - \theta = C_{inh} \cdot K_{ads} \quad (25)$$

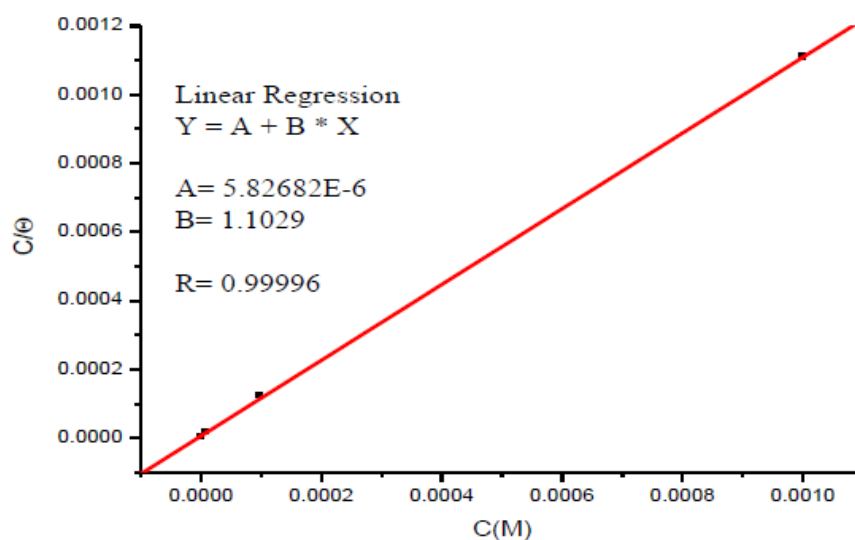


Figure 88 : isotherme de Langmuir pour l'adsorption de P4 sur la surface de l'acier doux.

VI.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

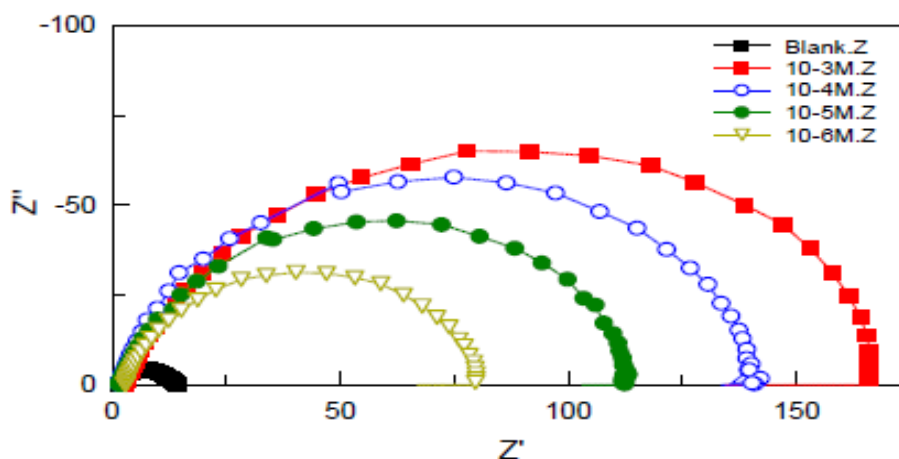


Figure 89 : Diagramme de Nyquist pour l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de P4.

Le diagramme de Nyquist montre clairement une augmentation apparente de l'impédance totale avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur. La figure 89 montre que l'augmentation de la concentration en inhibiteur augmente le diamètre du demi-cercle

enfoncé, ce qui peut être attribué à l'adsorption de l'inhibiteur **P4** sur la surface de l'acier doux.

Les diagrammes de Bode confirment l'augmentation de l'impédance absolue aux basses fréquences, le graphique montre une protection élevée avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur.

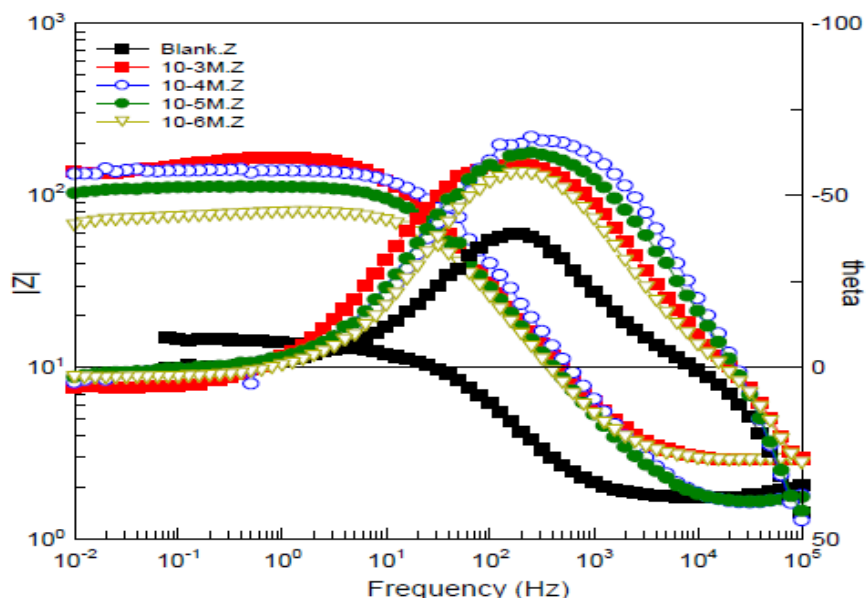


Figure90 : Diagramme de Bode de l'acier doux dans HCl 1 M en absence et en présence de différentes concentrations de P4 à 308 K.

Les valeurs présentées dans le tableau 31, suggèrent que R_t augmente et que C_{dl} a tendance à diminuer lorsque la concentration d'inhibiteur augmente. Une diminution des valeurs de C_{dl} , qui peut résulter d'une diminution de la constante électrique locale et / ou d'une augmentation de l'épaisseur de la double couche électrique. L'augmentation de R_{ct} est attribuée à l'adsorption des molécules inhibitrices sur l'interface de l'acier doux dans HCl 1 M, ce qui diminue la vitesse de corrosion de la surface de l'acier doux.

Concentration (M)	HCl 1 M	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
Prameters					
Real Center	9.25	39.768	56.776	70.713	79.379
Imag. Center	1.62	3.3906	8.3805	10.68	2.0977
Diameter	15.13	72.671	110.07	138.94	147.35
Deviation	0.15	2.5766	2.0693	1.8954	8.052
Low Intercept Rs ($\Omega.cm^2$)	1.86	3.591	2.3823	2.0666	5.7325

High Intercept R_t ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	16.64	75.945	111.17	139.36	153.02
Depression Angle	12.42	5.3542	8.7588	8.8432	1.6315
ω_{max} (rad s ⁻¹)	929.60	203	145.01	170.44	96.61
Estimated R_t ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	14.78	72.354	108.79	137.29	147.29
Estimated C_{dl} (F.cm ⁻²)	7.11 E-5	6.7787E-5	6.2652E-5	4.2226E-5	7.0246E-5
ER(%)	--	80	86	89	90

Tableau 31 : Paramètres électrochimiques de de l'acier doux dans HCl 1 M avant et après l'ajout de différentes concentrations de P4 à 308K.

La figure 91 montre le schéma du circuit électrique équivalent pour modéliser l'interface acier doux / HCl. Ce circuit consiste en un élément de phase constant (CPE), une résistance de transfert de charge (R_{ct}) et une résistance de solution (R_s). En général, le CPE est nécessaire pour la distribution du temps de la relaxation, en raison d'inhomogénéité de surface [74].

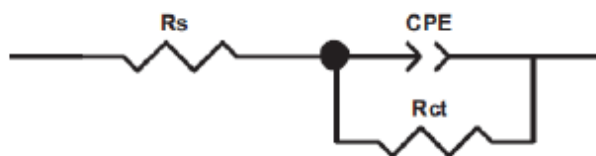


Figure91 : Modèle de circuit équivalent utilisé pour ajuster les spectres d'impédance de P4.

Dans cette étude, nous avons calculé les énergies orbitales HOMO et LUMO en utilisant la méthode B3LYP avec 6-31G qui est implémentée dans Gaussian 09 [75-76]. Tous les autres calculs ont été effectués en utilisant les résultats avec certaines hypothèses. Les valeurs plus élevées de E_{HOMO} indiquent une augmentation pour le donneur d'électrons et cela signifie une meilleure activité inhibitrice avec l'augmentation de l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface métallique, alors que E_{LUMO} indique la capacité à accepter l'électron de la molécule. La capacité d'adsorption de l'inhibiteur à la surface du métal augmente avec l'augmentation de E_{HOMO} et la diminution de E_{LUMO} . Les énergies des orbitales HOMO et LUMO de notre molécule **P4** ont été réalisées et montrées dans le tableau 32 et la figure 92.

Parameter	Gas Phase	Aqueous Phase
Total Energy TE (eV)	-28945.9	-28946.4
E_{HOMO} (eV)	-6.9405	-6.3764
E_{LUMO} (eV)	-1.1064	-2.7433

Gap ΔE (eV)	5.8341	3.6331
Dipole moment μ (Debye)	4.4908	5.2826
Ionization potential I (eV)	6.9405	6.3764
Electron affinity A	1.1064	2.7433
Electronegativity χ	4.0234	4.5599
Hardness η	2.9170	1.8165
Electrophilicity index ω	2.7747	5.7230
Softness σ	0.3428	0.5505
Fractions of electron transferred ΔN	0.5102	0.6716

Tableau 32 : étude théorique de P4 en phase gazeuse et aqueuse en utilisant la DFT (B3LYP / 6-31G).

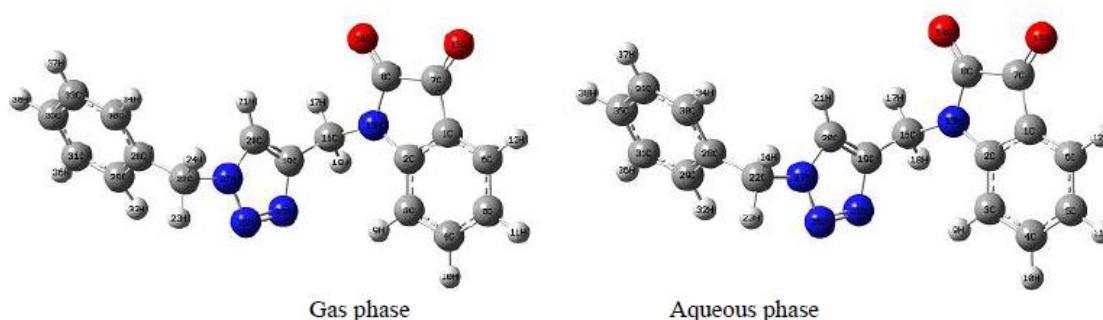


Figure 92: Structures moléculaires optimisées en phase gazeuse et aqueuse en utilisant la DFT (B3LYP / 6-31G)

Comme nous le savons, la théorie des orbitales frontières est utile pour prédire les centres d'adsorption des inhibiteurs.

La figure 93 montre la localisation des orbitales HOMO et LUMO pour l'inhibiteur neutre étudié. On remarque que les HOMO sont localisés principalement sur l'anneau de l'isatine.

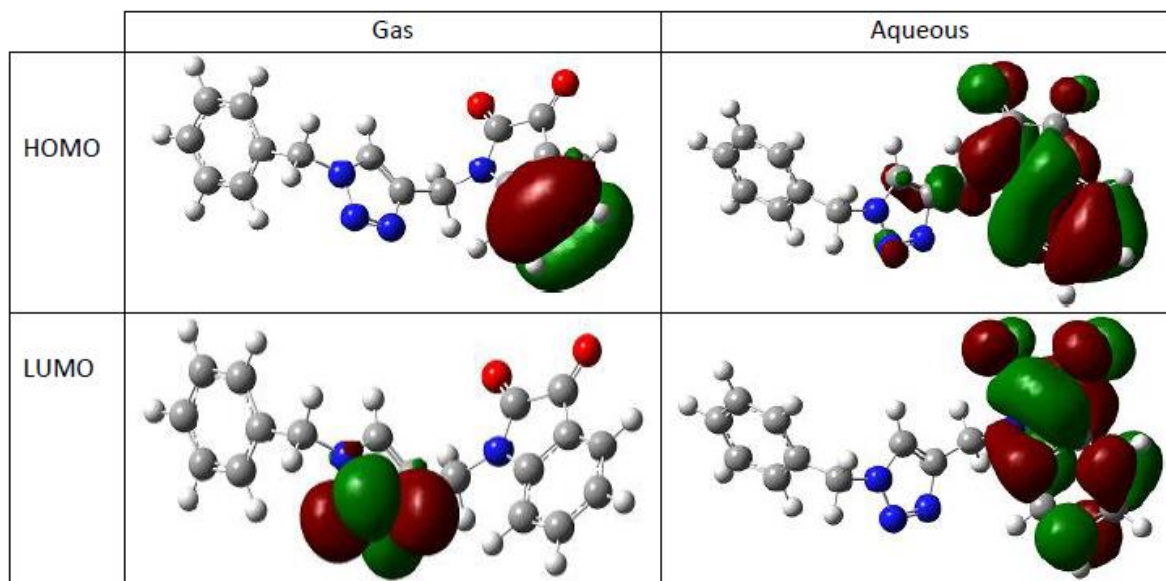


Figure 93 : La distribution HOMO et LUMO de P4 en phase gazeuse et aqueuse calculée par DFT (B3LYP / 6-31G) pour la forme neutre

Conclusion

D'après les résultats expérimentaux globaux, les conclusions suivantes peuvent être déduites :

- L'efficacité d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur pour atteindre une valeur maximale de 90% pour l'inhibiteur **P4** à 10^{-3} M.
- La molécule synthétisée s'adsorbe sur la surface de l'acier doux selon l'isotherme de Langmuir.
- Les calculs chimiques quantiques donnent des résultats plus détaillés sur le mode des interactions donneur-accepteur entre le métal et les molécules inhibitrices .

VII. Activité antibactérienne

Il est connu d'après la littérature et les résultats de la recherche, que le traitement des infections bactériennes se base indispensablement sur l'utilisation des antibiotiques. Mais, la consommation excessive de ces « médicaments » a entraîné la sélection de souches multirésistantes, d'où la nécessité d'incliner les recherches en direction de nouveaux substituts, surtout les composés organiques qui ont toujours formé une source d'inspiration dans les recherches médicales.

VII.1. Les infections bactériennes

Une infection bactérienne est une maladie provoquée par la pénétration et la prolifération d'une bactérie pathogène dans un organisme. Elle peut être :

- locale, lorsqu'elle se révèle uniquement au niveau où les germes ont pénétré ;
- générale, lorsqu'un germe dépasse les barrières opposées par l'organisme à son entrée (peau, muqueuses) ou au niveau des ganglions, il glisse dans le sang et se dissémine par celui-ci dans tout l'organisme ;
- focale : c'est l'infection en foyer dans les tissus ou organes où les germes sont amenés par la circulation sanguine.

VII.2. Définition d'une bactérie

Une bactérie est un microbe constitué d'une seule cellule, visible au microscope, concerne une zone de transition entre le règne animal et le règne végétal.

Comme les autres cellules, les bactéries sont formées d'un noyau, isolé ou diffus, un protoplasme possédant des granulations et des vacuoles, une paroi parfois d'une capsule.

Plusieurs bactéries sont mobiles grâce à des cils vibratiles. D'après leur mode de nutrition et leur réaction vis-à-vis de l'oxygène, les bactéries sont classées en aérobies et en anaérobies et se reproduisent selon deux modes :

- La division simple ou scissiparité
- La sporulation

VII.3. Rappels bibliographiques sur les souches bactériennes utilisées

-*Escherichia coli* : également appelée colibacille et abrégée en E. coli, est une bactérie intestinale (Gram négatif) des Mammifères qui mesure 2 à 4 μ de long sur 0,4 à 0,6 μ de large.

C'est une bactérie mobile qui se déplace avec une ciliature péritriche et elle a une forme allongée et fine.

En effet, *Escherichia coli* représente 80 à 90% des infections urinaires communautaires.

Escherichia coli entéropathogène (diarrhées infantiles), *Escherichia coli* entérotoxigène (tourista), *Escherichia coli* entéroinvasif (invasion des cellules intestinales), *Escherichia coli* entérohémorragique (diarrhées sanglantes), *Escherichia coli* entéroadhérent (diarrhée du voyageur).

D'autres responsables de méningites néonatales, apportent des infections du tractus urinaire, ou des septicémies qui correspondent à un nombre restreint de sérotypes.

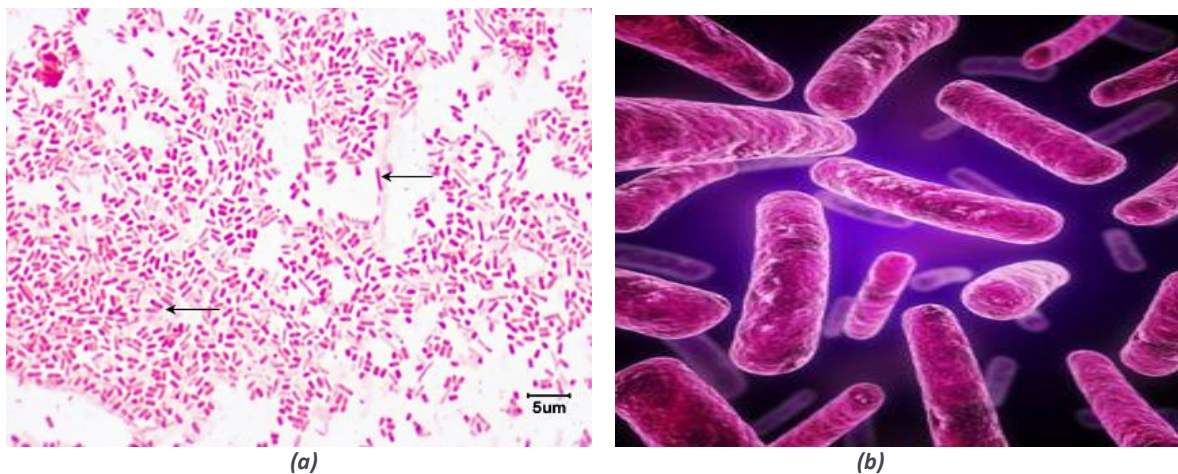


Figure 94 : Observations microscopiques d'*Escherichia coli* (a) au microscope photonique, (b) au M. électronique

-***Pseudomonas aeruginosa*** : autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, bacille du pus bleu ou pyo1, est une bactérie gram-négative non fermentaires, ubiquitaires et saprophytes très répandue dans l'environnement, en particulier dans celui hydrique, du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire : ciliature monotriche, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles.

Fréquemment isolé sur la peau et les muqueuses de l'homme ou de l'animal, il est aussi particulièrement résistant aux antibiotiques et même aux antiseptiques. En milieu hospitalier il est responsable des surinfections, isolé principalement chez des patients qui ont une immunodéficiences locale ou générale (brûlés, cancéreux, etc.), et souvent engagé dans les infections nosocomiales (infections pulmonaires, cutanées...). Egalement il est phytopathogène avec plusieurs espèces du même genre.

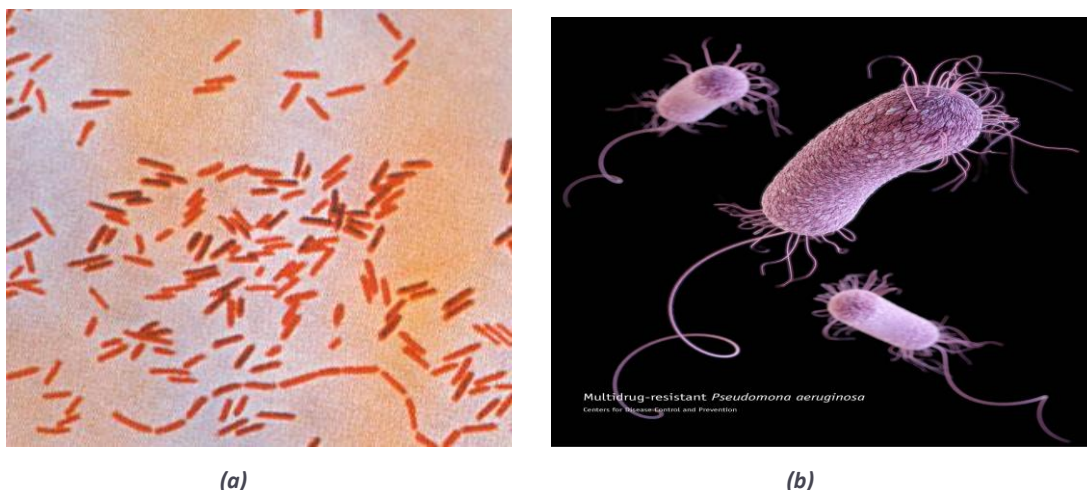


Figure 95 : Observations microscopiques de *Pseudomonas aeruginosa* (a) au microscope photonique, (b) au M. électronique.

-Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*): Les staphylocoques ont un pouvoir pathogène extrêmement large qui s'exerce avec une grande fréquence en milieu hospitalier. L'espèce *Staphylococcus aureus*, responsable d'infections pyogènes de la peau et des muqueuses (furuncle, impétigo, staphylococcie maligne de la face, staphylococcies bulleuses, etc.), mais aussi osseuses (ostéomyélite), digestives (entéocolites post-antibiotiques), septicémiques et dans certains cas extrêmes, d'infections potentiellement mortelles (patient immunodéprimé, prothèses cardiaques). *S. aureus* se présente comme une coque en amas (grappes de raisin), Gram et catalase positif, cette espèce mesure de 0,5 à 1 µm de diamètre, ne sporule pas, est immobile, aéro-anaérobie facultatif. Sa teneur en caroténoïdes lui confère une couleur dorée à l'origine de son nom.

-*Acinetobacter* Les souches du genre *Acinetobacter* sont constituées de bactéries à Gram négatif, non fermentantes, coccoïdes, non sporulées, parfois capsulées, immobiles (mais pouvant présenter une mobilité par saccade résultant de la présence de fimbriae polaires), aérobies strictes, à métabolisme respiratoire strict, catalase positive et oxydase négative. Les bactéries du genre *Acinetobacter* sont connues comme étant capables de former des inclusions intracellulaires de polyhydroxyalcanoates sous des conditions de stress (ex : déficit d'éléments tels que le phosphore, l'azote, l'oxygène combiné avec un excès en sources carbonées)

-*Klebsiella pneumoniae* : Famille des *Enterobacteriaceae*. Germe commensal du tube digestif et des voies aériennes supérieures, ONPG-positive, VP-positive donnant des colonies d'aspect muqueux. *K. pneumoniae* est fréquemment isolée de l'environnement (eaux usées, sol, etc...) et de la flore commensale des muqueuses et des voies respiratoires supérieures. Bacille

immobile, aéro-anaérobie, à Gram négatif, oxydase négatif, nitrate réductase positif et qui fermente le glucose, Germe opportuniste impliquer dans des infections nosocomiales, généralement des infections urinaires, des pneumopathies et des septicémies. *K. pneumoniae* est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une beta-lactamase de classe A d'espèce (chromosomique) appelée K2, inhibée par l'acide clavulanique (exemple : *Klebsiella pneumoniae* 1189).

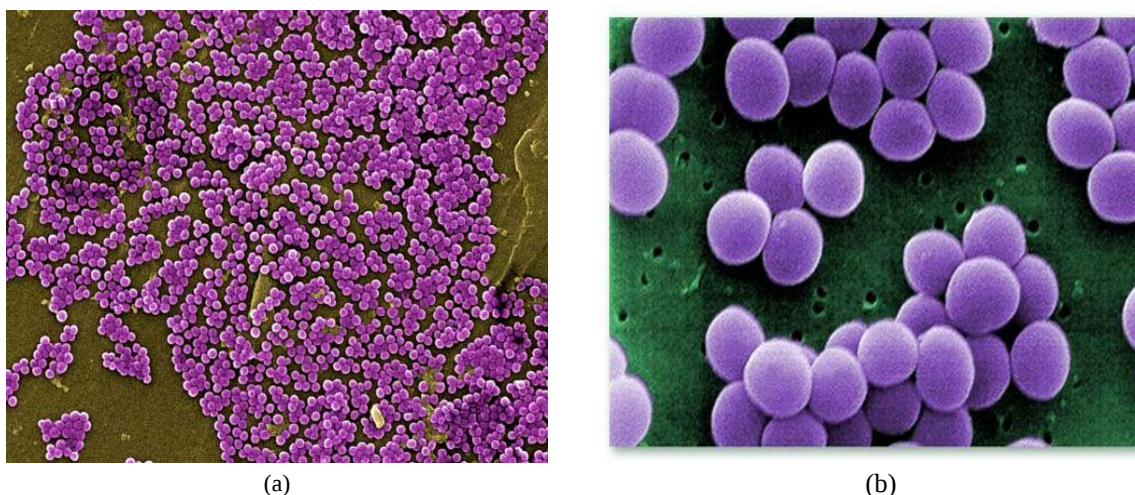


Figure 96 : Observations microscopiques de *Staphylococcus aureus* (a) au microscope photonique, (b) au M. électronique.

VII.4. Évaluation de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

Le procédé d'évaluation de la sensibilité d'une souche bactérienne aux antibiotiques consiste à mettre la bactérie en présence d'antibiotique et à visualiser les résultats sur le développement et la survie de la culture bactérienne.

Il existe deux méthodes fréquemment utilisées pour évaluer la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques [77,78] :

- méthode par diffusion en milieu gélosé(antibiogramme), connue sous l'appellation méthode de disques [79]. Elle repose à ensemencer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard contenant un antibiotique à une certaine concentration.

Il s'établit dans la gélose un gradient de concentration d'antibiotique autour de chaque disque. Après 24 heures d'incubation à 37°C, les disques apparaissent entourés d'une zone d'inhibition dont le diamètre est mesuré en mm ; il sera possible de calculer la CMI

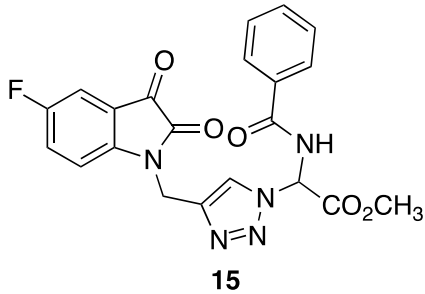
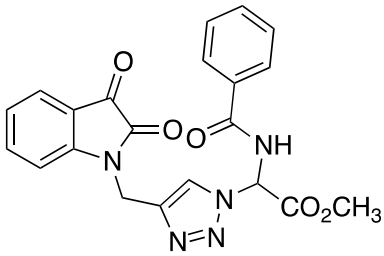
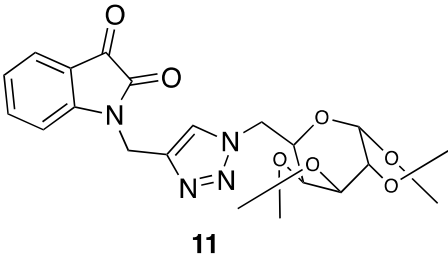
de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur la courbe de concordance préétablie avec des souches de sensibilités différentes.

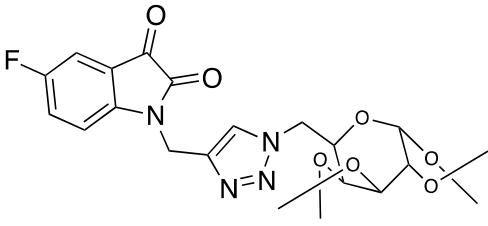
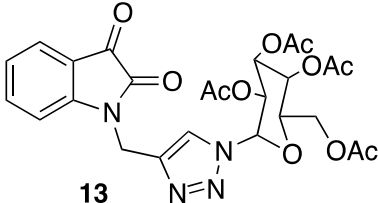
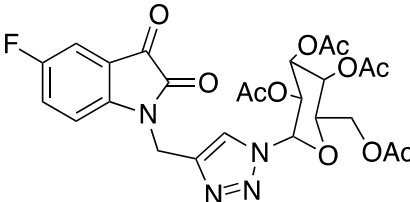
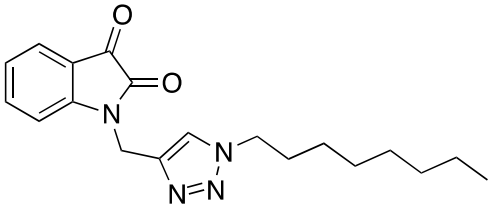
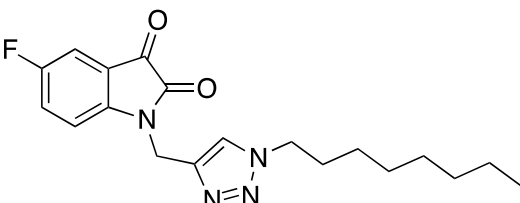
-La méthode de dilution en milieu liquide : Le procédé de cette méthode repose sur la préparation d'une série de tubes à hémolyse dans lesquels on distribue le même taux de bouillon nutritifensemencé du germe à étudier.

On répartit ensuite dans chaque tube, sauf du premier qui sera notre témoin, une dose croissante du produit à examiner en réalisant une gamme de concentration.

À 37°C à l'étuve nous avons casé les tubes. L'observation macroscopique des tubes est réalisée après 24 heures d'incubation, le premier tube ou il y a absence de culture visible montre une concentration minimale inhibitrice (CMI).

VII.4.1. Produits à testés

Référence	Structures
F1	 15
F2	 14
F3	 11

F4	 12
F5	 13
F6	
F7	 9
F8	 10

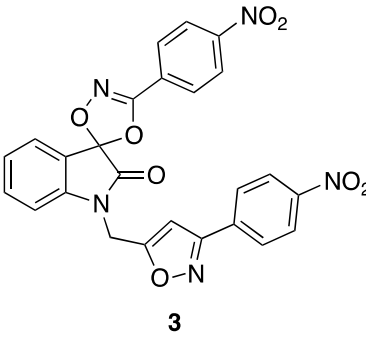
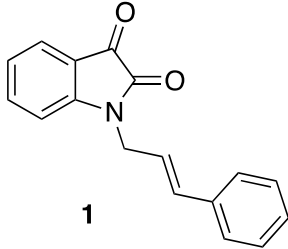
F9	 3
F10	 1

Tableau 33 : Produits testés

VIII. Résultats et discussions :

Les essais antibactériens de nos produits ont été effectués par la méthode de diffusion sur gel. Les résultats sont présentés sous forme d'antibiogrammes ci dessous

- Souches bactériennes**

Les souches que nous avons utilisées sont des souches microbiennes de références sous licence ATCC® : Cette gamme répond aux problématiques du contrôle microbiologique : contrôle de stérilité et d'identification, contrôle de fertilité de milieux de culture, validation de méthodes et d'automates d'identification, biologie moléculaire... Les souches sont stockées entre +2 et +8°C, il s'agit de :

Escherichia coli ATCC 4157 ;

Pseudomonas aëroginosa ATCC 27853

Staphylocoque aureus ATCC 25923 ;

Acinetobacter ATCC

- Les antibiogrammes**

Les essais antibactériens de nos produits ont été effectués par la méthode de diffusion sur gel. Les résultats sont présentés sous forme d'antibiogrammes ci-dessous avec : Chloramphénicol (30µg/mL), DMSO= Diméthylsulfoxyde (1%)

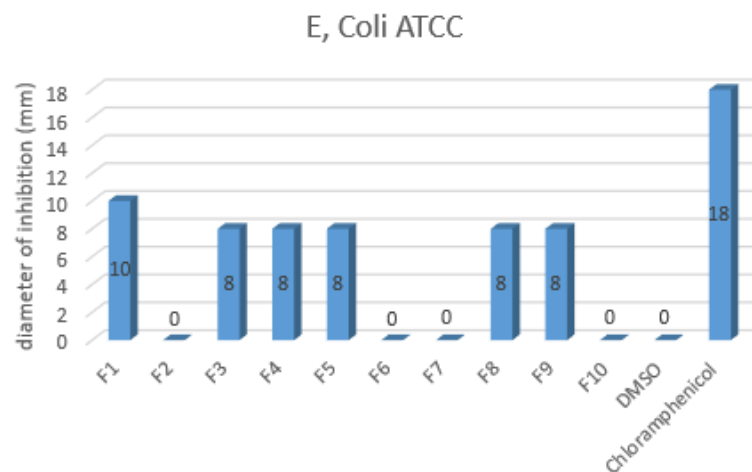


Figure 97 : Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Escherichia coli*.

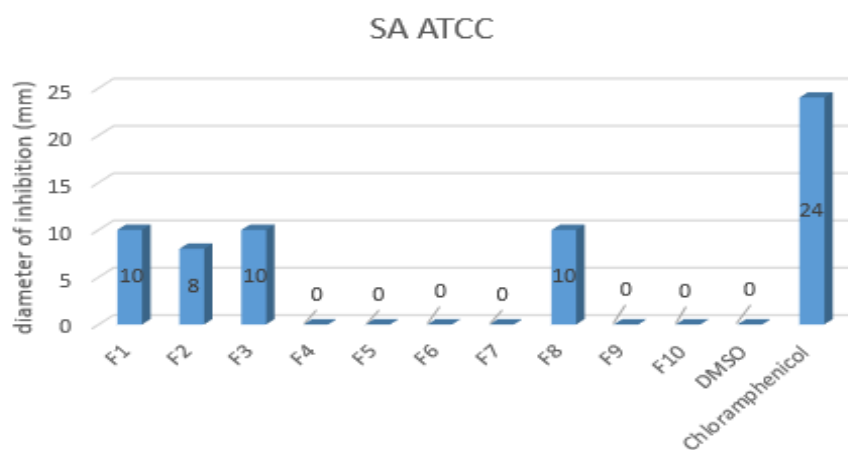


Figure 98 : Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Staphylocoque aureus*

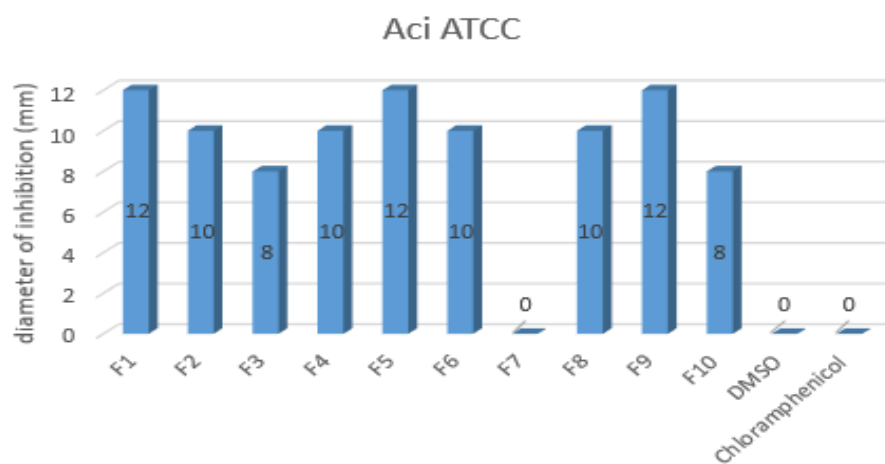


Figure 99 : Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Acinetobacter*

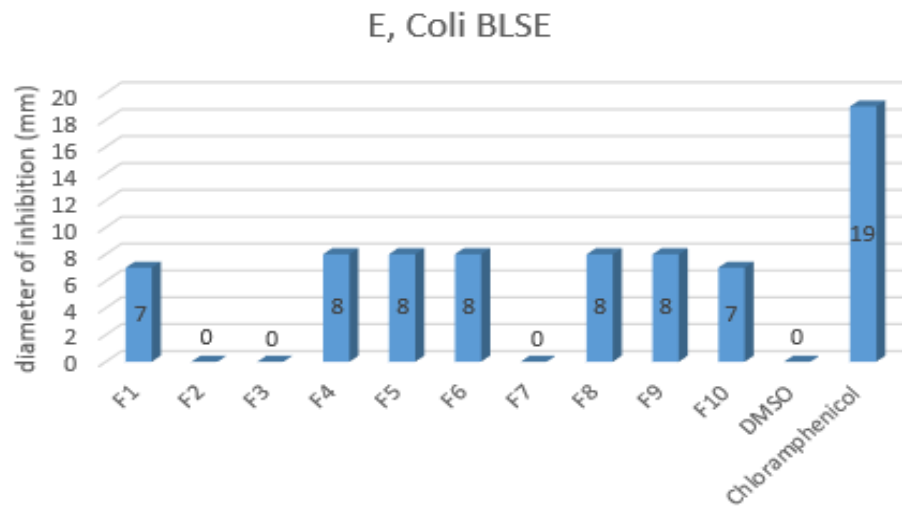


Figure 100: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur E, Coli

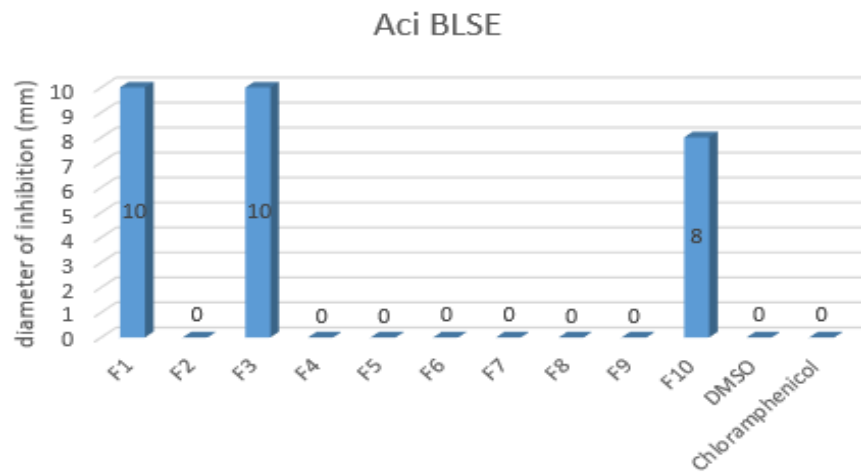


Figure 101: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Acinetobacter*

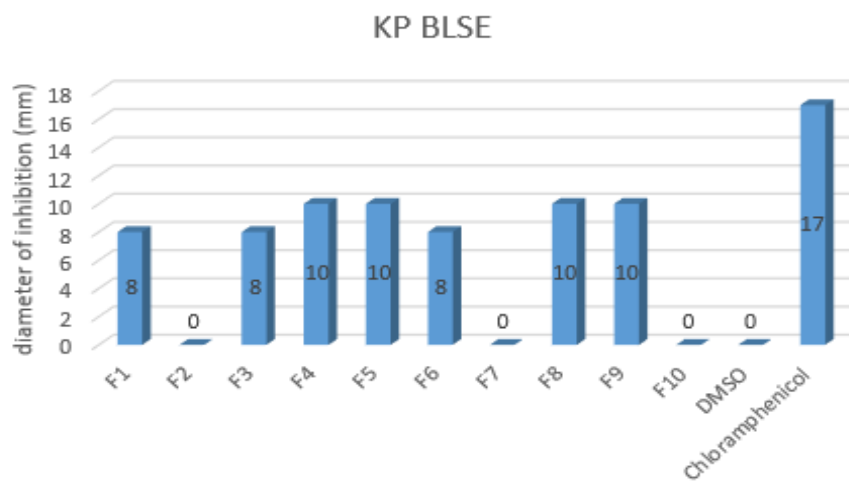


Figure 102: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *K. pneumoniae*

Les produits F1-F10 ont été testés sur plusieurs souches bactériennes et ils ont donné un effet bactériostatique pour (*Escherichia coli*, *Acinetobacter* et *Klebsiella pneumoniae*) mais aucune activité n'a été trouvée pour les deux souches *Pseudomonas aeruginosa* ATCC et *Staphylococcus aureus* MLSB selon les antibiogrammes.

- **Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice**

F1, F3, F4, F5, F8, F9 ont un effet bactériostatique sur le *Escherichia coli* ATCC

F1, F2, F3, F8 ont un effet bactériostatique sur le *Staphylococcus aureus* ATCC.

F1, F2, F3, F4, F5, F6, F8, F9, F10 ont un effet bactériostatique sur l'*Acinetobacter* ATCC

F1, F4, F5, F6, F8, F9, F10 ont un effet bactériostatique sur le *Escherichia coli* BLSE

F1, F3, F10 ont un effet bactériostatique sur l'*Acinetobacter* BLSE

F1, F3, F4, F5, F6, F8, F9 ont un effet bactériostatique sur *k. pneumoniae* BLSE

	Prds Souches	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	DM SO	Chloram- phenicol
CMI en µg/ml	E, Coli ATCC	250	-	250	125	250	-	-	125	125	-	-	15
	P aeruginosa ATCC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.5
	S aureus ATCC	250	250	125	-	-	-	-	62.5	-	-	-	1.87
	Acinetobacte r ATCC	125	125	62.5	125	62.5	125	-	125	31.2	250	-	-
	E, Coli BLSE	125	-	-	62.5	125	250	-	62.5	62.5	125	-	5
	Acinetobacte r BLSE	6.25	-	12.5	-	-	-	-	-	-	12.5	-	-
	S aureus MLSB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	K, pneumoniae BLSE	125	-	250	62.5	125	125	-	31.25	62.5	-	-	2.5

Tableau 34 : Résultats de la Concentration Minimale Inhibitrice

Conclusion

Ce travail présente l'évaluation de la sensibilité des bactéries aux dérivés de l'isatine et son analogue fluoré, compte tenu de leurs activités potentielles dans plusieurs domaines.

L'étude de l'activité antibactérienne a été effectuée sur dix produits obtenus par synthèse organique par des réactions d'alkylation et de cycloaddition 1,3-dipolaire

Nous avons déterminé dans cette partie les concentrations minimales inhibitrices des produits F1-F10 qui montre un effet bactériostatique (sur les souches : *Escherichia coli* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC, *l'Acinetobacter* ATCC, *Escherichia coli* BLSE, *l'Acinetobacter* BLSE, *k. pneumoniae* BLSE). Aucune inhibition n'a été observée concernant tout les produits pour les deux souches *Pseudomonas aeruginosa* ATCC et *Staphylococcus aureus* MLSB.

Références

- [1] J. Benard, A. Michel, J. Philibert, J. Talbot, *Métallurgie générale*, Masson Editeurs (1969).
- [2] NACE Glossary of Corrosion Terms. *Materials Protection*, 4(1965) 79.
- [3] E. Heitz, Proc. 4th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann, Univ. Ferrara, Italy, N.S., Sez. V, Suppl. 6 (1975) 432.
- [4] D. Landolt, *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*, 1st Edition, AldenPress, Oxford, (1993) 489.
- [5] R. Annand, R. Hurd, N. Hacherman, *J. Electrochem. Soc.* 112 (1965) 138.
- [6] G. TrabANELLI, F. Zucchi, G. Gullini, V. Carassiti, *Werkstoffe and corrosion*, (1968) 407.
- [7] F. Zucchi, G. TrabANELLI, G. Gullini, *Electrochimica Metallorm*, 3, 407 (1968) 407.
- [8] N. Hackerman, A.C. Makrides, *J. of Ind. And Eng. Chem.* 46 (1954) 523.
- [9] C. Fiaud, C. Lemaitre, N. Pébère. Inhibiteurs de corrosion. In : G. Béranger, H. Mazille, *Corrosion et Anticorrosion (pratique industrielle)*, Hermès Science Publications, Paris, (2002) 245.
- [10] I. Rozenfeld, *Corrosion Inhibitors*, Mc Graw-Hill, (1981).
- [11] C. Nathan, *Corrosion Inhibitors*, NACE, Houston, (1973).
- [12] S. Locquet, M. Lagrenée, J. Bonnans, F. Bentiss, Patent, 10179 (2002).
- [13] J.O'M. Bockris et D.A.D. Swinkels, *J. Electrochem. Soc.*, 111, 736 (1965).
- [14] J.G.N. Thomas, 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, (1980) 453.
- [15] L. Antropov, 1st International Congress on Metallic Corrosion, Butterworths, London, (1962) 147.
- [16] E. Mc Cafferty, *Corrosion Control by Coatings*, H. Leidheiser editor, Science Press, Princeton, N.J., (1979) 279.
- [17] G. TrabANELLI, *Corrosion Mechanisms*, F. Mansfeld editor, Marcel Dekker, New York, (1987) 119.
- [18]. I Ahamad., Prasad., Quraishi M.A., *Corros. Sci.* 52 (2010) 933.
- [19]. Bentiss F., R Outirite M., M Traisnel., H.Vezin, M. Lagrenée., B.Hammouti, S.S Al-Deyab., C.Jama, *Int. J. Electrochem. Sci.* 7 (2012) 1699.
- [20]. H Zarrok., A. Zarrouk., B Hammouti., R Salghi., C . Jama., F Bentiss., *Corros. Sci.* 64 (2012) 243–252.
- [21]. F.M.Reisde, H.G Melo., I Costa., *Electrochim. Acta.* 51 (2006) 1780.
- [22]. I.B Obot., N.O.Obi-Egbedi, *Curr. Appl. Phys.* 11 (2011) 382–392.
- [23]. E Khamis. M.A Ameer., N.M., Al-Andis, G.Al-Senani, *Corrosion.* 56 (2000)127.
- [24]. E.A Noor., *Corros. Sci.* 47(2005) 33
- [25]. M Tourabi. K Nohair., A Nyassi., B Hammouti., C Jama., F Bentiss., *J. Mater. Environ. Sci.* 5 (4) (2014) 1133-1143.
- [26]. A.S Fouda., A.A Ibrahim., W.T El-behairy., *Der. Pharma. Chemica.* 6 (2014) 144-157.
- [27]. Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, I. Abdel-Rahman, A. Haoudi, M. K. Skalli, Y. Kadmi, B. Hammouti, M. Ali Shariati, E. M. Essassi, *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (3) (2017) 1116-1127.
- [28]. M Outirite., M. Lagrenée., M Lebrini., M .Traisnel., C .Jama., H .Vezin., F .Bentiss., *Electrochim. Acta.* 55(2010) 1670

- [29]. N.El Hamdani., R Fdil., M Tourabi., C Jama., F Bentiss., *Appl. Surf. Sci.* 357 (2015) 1294–1305.
- [30]. A . Zarrouk., B Hammouti., T Lakhli., M. Traisnel., H.Vezin., F.Bentiss, *Corros. Sci.* 90 (2015) 572–584
- [31] G. Quartarone, T. Bellomi, A. Zingales, *Corros. Sci.* 45 (2003) 715–733.
- [32] D.D. N. Singh, M. M. Singh, R. S. Chaudhary, C.V. Agarwal, *J. Appl. Electrochem.* 10 (1980) 587–592.
- [33] K.R. Ansari, M.A. Quraishi, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 54 (2015) 145–154.
- [34] M.A. Quraishi, I. Ahamada, A.K. Singha, S.K. Shuklaa, B. Lal, V. Singh, *Mat. Chem. Phys.* 112 (2008) 1035–1039.
- [35] A.K. Singh, M.A. Quraishi, *Mat. Chem. Phys.* 123 (2010) 666–677.
- [36] A.K. Singh, M.A. Quraishi, *J. Appl. Electrochem.* 40 (2010) 1293–1306.
- [37] I. Ahamad, R. Prasad, M.A. Quraishi, *Corros. Sci.* 52 (2010) 1472–1481.
- [38] A.A. Ghani, H. Bahron, M.K. Harun, K. Kassim, *Adv. Mat. Res.* 554–556 (2012) 425–429.
- [39] A.K. Singh, M.A. Quraishi, *Int. J. Electrochem. Sci.* 7 (2012) 3222–3241.
- [40] M. Yadav, U. Sharma, P.N. Yadav, *Egypt. J. Petrol.* 22 (2013) 335–344.
- [41] A.A. Ghani, H. Bahron, M.K. Harun, K. Kassim, *Malays. J. Anal. Sci.* 18 (2014) 507–513.
- [42] K.R. Ansari, M.A. Quraishi, *Corros. Sci.* 95 (2015) 62–70.
- [43] Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, I. Abdel-Rahman, A. Haoudi, M. K. Skalli, Y. Kadmi, B. Hammouti, M. Ali Shariati, E. M. Essassi, *J. Mat. Environ. Sci.* 8 (2017) 1116–1127.
- [44] Z. Tribak, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, *J. Mat. Environ. Sci.* 7 (2016) 2006–2020.
- [45] S. Chen, K.Zhao, *Asian J. Chem.* 27 (2015) 1019–1022.
- [46] K.R. Ansari, M.A. Quraishi, *J. Ind. Eng. Chem.* 20 (2014) 2819–2829.
- [47] A.A. Ghani, H. Bahron, M.K. Harun, K. Kassim, *Malaysian J. Anal. Sci.* 18 (2014) 507–513.
- [48] M.A. Quraishi, I. Ahamad, A.K. Singh, S.K. Shukla, B. Lal, V. Singh, *Mat. Chem. Phys.* 112 (2008) 1035–1039.
- [49] A.D. Becke, 98 (1993) 5648–5652.
- [50] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [51] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, and al. Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
- [52] P. Singh, E.E. Ebenso, L.O. Olasunkanmi, I.B. Obot, M.A. Quraishi, *J. Phys. Chem. C* 120 (2016) 3408–3419.
- [53] R.G. Pearson, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 734–740.
- [54] L.O. Olasunkanmi, I.B. Obot, M.M. Kabanda, E.E. Ebenso, *J. Phys. Chem. C* 119 (2015) 16004–16019.
- [55]. Sikine M., Kandri Rodi Y., Elmsellem H., Krim O., Steli H., Ouzidan Y., Kandri Rodi A., Ouazzani Chahdi F., Sebbar N. K., Essassi E. M., *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (2016) 1386.
- [56]. Hjouji M. Y., Djedid M., Elmsellem H., Kandri Rodi Y., Ouzidan Y., Ouazzani Chahdi F., Sebbar N. K., Essassi E. M., Abdel-Rahman I., Hammouti B., *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (2016) 1425.
- [57]. Qachchachi F. -Z., Kandri Rodi Y., Elmsellem H., Steli H., Haoudi A., Mazzah A., Ouzidan Y., Sebbar N. K., Essassi E. M., *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (8) (2016) 2897.

- [58]. Elmsellem H., Aouniti A., Youssoufi M.H., Bendaha H., Ben hadda T., Chetouani A., Warad I., Hammouti B., *Phys. Chem. News.* 70 (2013) 84.
- [59]. Elmsellem H., Karrouchi K., Aouniti A., Hammouti B., Radi S., Taoufik J., Ansar M., Dahmani M., Steli H., El Mahi B., *Der Pharma Chemica* 7 (2015) 237.
- [60]. Qachchachi F. Z., Kandri Rodi Y., Essassi E. M., Bodensteiner M., El Ammari L., *Acta Cryst.* E70 (2014) o588.
- [61]. Xu B., Yang W., Liu Y., Yin X., Gong W., Chen Y., *Corros. Sci.* 78 (2014) 260.
- [62]. Elmsellem H., Aouniti A., Youssoufi M.H., Bendaha H., Ben hadda T., Chetouani A., Warad I., Hammouti B., *Phys. Chem. News.* 70 (2013) 84.
- [63]. Li X., Xie X., Deng S., Du G., *Corros. Sci.* 87 (2014) 27.
- [64]. Elmsellem H., Harit T., Aouniti A., Malek F., Riahi A., Chetouani A., Hammouti B., *Protection of Metals and Physical. Chemistry of Surfaces.* 5 (2015) 873.
- [65]. Elmsellem H., Aouniti A., Khoutoul M., Chetouani A., Hammouti B., Benchat N., Touzani R. and Elazzouzi M., *J. Chem. Pharm. Res.* 6 (2014) 1216.
- [66]. Sikine M., Kandri Rodi Y., Elmsellem H., Krim O., Steli H., Ouzidan Y., Kandri Rodi A., Ouazzani Chahdi F., Sebbar N. K., Essassi E. M., *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (2016) 1386.
- [67]. Govindarajan M., Karabacak M., *Spectrochim. Acta Part A Mol Biomol. Spectrosc.* 85 (2012) 251.
- [68]. Becke A.D., *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 1372.
- [69]. Hjouji M. Y., Djedid M., Elmsellem H., Kandri Rodi Y., Benalia M., Steli H., Ouzidan Y., Ouazzani Chahdi F., Essassi E. M., Hammouti B., *Der Pharma Chemica.* 8(4) (2016) 85.
- [70]. Lukovits I., Kalman E., Zucchi F., *Corrosion.* 57 (2001) 3.
- [71]. Elmsellem H., Elyoussfi A., Steli H., Sebbar N. K., Essassi E. M., Dahmani M., El Ouadi Y., Aouniti A., El Mahi B., Hammouti B., *Der Pharma Chemica.* 8(1) (2016) 248.
- [72]. Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B.* 37 (1988) 785.
- [73]. Pearson R.G., *Inorg. Chem.* 27 (1988) 734–740.
- [74]. Elmsellem H., Harit T., Aouniti A., Malek F., Riahi A., Chetouani A., Hammouti B., *Protection of Metals and Physical. Chemistry of Surfaces.* 5 (2015) 873.
- [75]. Becke A.D., *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 1372.
- [76]. Filali Baba Y., Elmsellem H., Kandri Rodi Y., Steli H., AD C., Ouzidan Y., Ouazzani Chahdi F., Sebbar N. K., Essassi E. M., and Hammouti B., *Der Pharma Chemica.* 8 (2016) 159-169.
- [77] Metzner J., Lippmann E., Weber F.G. and Westphal G., *Pharmazie.*, (1981), 36, 388.
- [78] Seitz L.E., Suling W.J. and Reynolds R.C., *J. Med. Chem.*, (2002), 45, 5604.
- [79] AJ Hayes, B Markovic. *Food Chem Toxicol.* (2002).40. 535-543.

Conclusion générale

L'objectif recherché de cette thèse était de synthétiser des composés organiques hétérocycliques à visée thérapeutique, contenant le motif isatine comme structure de base, et à l'évaluation de leurs activités.

Le contenu de ce travail est divisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre, est consacré à une présentation bibliographique sur l'intérêt de l'utilisation des dérivés de l'isatine particulièrement dans le domaine biologique et médicale. Un aperçu complet de plusieurs méthodes de synthèses décrites dans la littérature a aussi été décrit.

Dans un deuxième chapitre, nous avons synthétisé plusieurs séries des dérivés de l'isatine et la 5-Fluoroisatine avec de bons rendements, par des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide en utilisant différents agents alkylants. Nous avons ainsi obtenu des composés N-alkyles à travers ces réactions.

Dans le troisième chapitre, nous avons procédé à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui s'est montrée efficace sur les groupements dipolarophiles de l'isatine et la 5-Fluoroisatine alkylé avec l'allyle et le propargyle élaborés précédemment avec différents azides et oximes utilisés comme dipôles. Ces réactions ont généré des isoxazoles, isoxasolines et des dérivés de 1,2, 3 –triazoles avec de bons rendements.

Les chapitres deux et trois sont agrémentés par une discussion sur l'efficacité des méthodes utilisées dans la synthèse des différentes séries de produits, et illustrée par des commentaires portant notamment sur les analyses spectroscopiques (RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F) et aussi sur l'emploi de la diffraction des rayons X dans la détermination de structure de plusieurs composés.

Nous avons également réuni dans ces deux chapitres, les différentes procédures et protocoles expérimentaux utilisés, les données physico-chimiques (aspect du produit, rapport frontal et point de fusion), ainsi que les résultats des données expérimentales permettant de caractériser sans ambiguïté les structures respectives des produits préparés par la manipulation des méthodes d'identification spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F).

Dans le quatrième chapitre, une étude de l'inhibition de corrosion d'acier doux a été réalisée sur une série des molécules organiques de la famille de l'isatine et la 5-Fluoroisatine,

par différentes techniques. Cette étude a montré que ces hétérocycles possédant notre noyau de base ont un bon effet inhibiteur de corrosion en milieu acide chlorhydrique. Nous avons également réalisé une étude préliminaire basée sur la détermination et l'évaluation des propriétés antibactériennes d'une série des produits que nous avons synthétisés, au préalable dans le deuxième et troisième chapitre, et testés sur les cinq bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *k. pneumoniae*).

Notre objectif de départ a été atteint, mais ce travail offre l'opportunité à de nombreuses perspectives en ce qui concerne la synthèse organique de nouveaux composés hétérocycliques et l'étude de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques.

En perspective d'avenir, nous envisagerons :

- D'impliquer d'autre réaction d'alkylation et de cycloaddition dipolaire-1,3 sur l'isatine et 5-Fluoroisatine ;
- De développer de nouveaux dérivés de sur l'isatine et 5-Fluoroisatine par des réactions d'époxydation et de substitution nucléophile ;
- De synthétiser de nouveaux composés macrocycles de type [2+2] ;
- De Complexer les composés macrocycles par différents métaux ;
- D'étudier des différentes activités des produits de complexation ;
- D'augmenter le rendement des dérivés synthétisés de l'isatine et 5-Fluoroisatine en modifiant les paramètres : nombres d'équivalent, nature de l'agent alkylant, et les conditions opératoires ;
- D'approfondir l'étude de l'effet de solvants sur le mécanisme et la sélectivité des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 en utilisant les approches de dynamique moléculaire et de simulation Monte Carlo pour les produits non testés ;
- D'étudier l'activité anticancéreuse et myorelaxante des produits synthétisés ;
- D'étudier des inhibiteurs efficaces de la corrosion de l'acier dans un milieu H_2SO_4 .