

Dédicace

Je dédie très sincèrement ce mémoire de doctorat à mes parents Qui m'ont donné beaucoup de soutien et d'encouragement, symbolisant pour moi le sacrifice et la source d'où naît la lumière qui éclaire ma vie, et pour qui aucune dédicace n'exprimera la profondeur de mon amour

À mes Professeurs qui m'ont dirigé vers le chemin de succès par leur compréhension et leur conseil. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mes profondes reconnaissances et ma grande estime

À mes frères et ma sœur, qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Et à tous les membres de ma famille : ma grande mère, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines. Je ne vous remercierai jamais assez

À tous mes amis et collègues, à tous qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et à l'élaboration de cette thèse

Remerciements

Ce travail a été réalisé à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) sous la direction du Professeur **Abdelhadi LHASSANI**, que je remercie vivement de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Qu'il me soit permis d'adresser mes plus vifs remerciements au Professeur **Amal HAOUDI** et au Professeur **Mohamed Khalid SKALLI**, pour l'encadrement dont j'ai bénéficié, pour leur disponibilité, leur rigueur scientifique et leur soutien qu'ils n'ont cessé de m'apporter durant ces années de thèse. Je tiens à leur exprimer l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués. Je tiens aussi à adresser mes remerciements au Professeur **Youssef KANDRI RODI** pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa passion pour la synthèse organique qu'il m'a fait partager.

Mes remerciements les plus vifs s'adressent à l'ensemble du Jury présent lors de la soutenance de thèse, pour avoir jugé mon travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté. Je tiens à grandement remercier **Mr. El Mestafa EL HADRAMI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Technique de Fès, d'avoir accepté de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse en qualité de président.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements aux Professeurs : **Mr. Abdelfettah ZERZOUF**, Professeur à l'Ecole Normale Supérieure de Rabat, **Mr. Lahcen EL Watik**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques d'Errachidia, **Mr. Said CHAKROUNE**, Professeur à la Faculté des Sciences et Technique de Fès, qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Mes plus vifs remerciements sont également adressés aux Professeurs : **Mr. Ahmed MAZZAH**, Professeur à l'université de Lille 1, **Mr. Omar SENHAJI**, Professeur à Faculté des Sciences et Techniques d'Errachidia, **Mr. Youssef KANDRI RODI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Technique de Fès, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur **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. Qui ont veillé au bon déroulement de mon stage je les remercie pour leurs conseils et pour l'aide qu'ils m'ont accordée, pendant toute la période de mon séjour à Lille.

J'exprime également toute ma gratitude aux Professeurs : **Mr. Belkheir HAMMOUTI** et **Mr. Abdelouahad AOUNITI** directeur du laboratoire de chimie appliquée et environnement, pour leur aide constante efficace durant mon séjour à la Faculté des Science de Oujda.

Mes remerciements s'adressent également aux Professeurs : **Mr. Fouad BENTISS** et **Mr. Charafeddine JAMA** d'avoir suivi le travail de la partie de corrosion de très près. Je les remercie pour leurs compétences qui m'ont transmis et leurs précieux conseils.

Je remercie profondément le Professeur **Omar SENHAJI** pour ses conseils et son aide lors de la réalisation de travail de l'inhibition de corrosion par les phosphonates.

J'exprime ma reconnaissance aux Professeurs : **Mr. Rachid Bencheikh** et **Mme. Kawtar Benbrahim** pour l'aide qu'ils m'ont accordée lors de la réalisation des tests vasodilatateur et antibactériens.

Mes remerciements s'adressent finalement à mes amis et collègues du Laboratoire, pour leur encouragement et leur soutien dans les moments difficiles durant toutes les années de thèse. Je remercie aussi tous les proches, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

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
β_a	Pente de Tafel anodique	LVM	Lit vasculaire mésentérique
β_c	Pente de Tafel cathodique	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
η, E_I	L'efficacité d'inhibition	m	Multiplet
τ	Constante de temps de relaxation	MEB	Microscopie électronique à balayage
$^\circ\text{C}$	Degré Celsius	N	Nombre d'Avogadro
A	Facteur d'Arrhenius	NCS	N-chlorosuccinimide
Ar	Aromatique	o	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	PGI_2	Prostaglandine
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^1H	Résonance magnétique nucléaire du proton
dd	Doublet dédoublé	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
EDHF	Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium	T°	Température
EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique	TA	Température ambiante
Et al.	Et autres	THF	Tétrahydrofurane
h	Heure	VIH	Virus d'immunodéficience humain
h	Constante de plank	w	Vitesse de corrosion d'acier
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	W	Poids de la plaque d'acier
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases	XPS	Spectroscopie des photo-électrons induits par rayons X
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

Le travail présenté dans cette thèse a fait l'objet des publications et communications suivantes:

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES :

1. **Y. Kharbach**, F.Z. Qachchachi, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, M. Tourabi, C. Jama, F. Bentiss. (En soumission)
New isatin derivative as efficient organic inhibitor on carbon steel corrosion in hydrochloric acid pickling environment: Electrochemical, XPS and thermodynamic studies.
 2. Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, **Y. Kharbach**, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane and E.M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **15** (1) (2016) 79-84
Synthesis of new 1*H*-Indole-2,3-Dione derivatives using phase-transfer catalysis and characterization by X-ray crystallography.
 3. **Y. Kharbach**, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E.M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri. *IUCrDATA.* **1** (6) (2016) x160883
5-Bromo-1-(6-bromohexyl)indoline-2,3-dione.
 4. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah and L. El Ammari. *IUCrDATA.* **1** (5) (2016) x160792
5-Bromo-1-methylindoline-2,3-dione.
 5. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah and L. El Ammari. *IUCrDATA.* **1** (5) (2016) x160791
5-Bromo-1-nonylindoline-2,3-dione.
 6. **Y. Kharbach**, Y. Kandri Rodi, C. Renard, E.M. Essassi, L. El Ammari. *IUCrDATA.* **1** (4) (2016) x160559
1-Benzyl-5-bromoindoline-2,3-dione.
 7. **Y. Kharbach**, Y. Kandri Rodi, F. Capet, E.M. Essassi, L. El Ammari. *IUCrDATA.* **1** (3) (2016) x160371
5-Bromo-1-octylindoline-2,3-dione.
 8. R. Ghibate, F. Sabry, **Y. Kharbach**, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Haoudi, O. Senhaji, M. Touzani, R. Taouil, A. Aouniti, B. Hammouti. *Int. J. Eng. Res. App.* **5** (12) (2015) 22-30.
Valuation of surfactant Phosphonates synthesized in the protection of metal surfaces against corrosion of mild steel in 0.5M H₂SO₄ media.
 9. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah and L. El Ammari. *Acta Cryst.* **E71** (2015) o1024-o1025
Crystal structure of 5-bromo-1-ethyl-indoline-2,3-dione.
 10. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, A. Zarrouk. *J. Mater. Environ. Sci.* **6** (10) (2015) 2906-2916
The role of new phosphonate derivatives on the corrosion inhibition of mild steel in 1M H₂SO₄ media.
 11. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E.M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **14** (1) (2015) 63-68
Synthèse de nouveaux dérivés de la 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione a visée thérapeutique.
-

COMMUNICATIONS ORALES:

1. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K Skalli, O. Senhaji, A. Aouniti, B. Hammouti
Le rôle des dérivés des phosphonates sur l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu H_2SO_4 0.5M.

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

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 1H-indole-2,3-dione contre la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M.

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

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

Study of the corrosive effect of derivatives of 5-bromo-1H-indole-2,3-dione on carbon steel in a 1M hydrochloric acid solution.

Les XII^{ème} Journées Maghrébines des Sciences des Matériaux. Du 19 au 21 Novembre 2015. Fès, Maroc.

4. 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^{ème} Rencontre Nationale d'Electrochimie. Le 26-27 Mars 2015. Rabat, Maroc.

5. 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 (1H-indole-2,3-dione) et étude comparative de l'effet inhibiteur sur la corrosion de l'acier en milieu HCl et H_2SO_4 .

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

2. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K Skalli, O. Senhaji, A. Aouniti, B. Hammouti

Le rôle des dérivés des phosphonates sur l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu H_2SO_4 1M.

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

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

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

4. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E. Essassi

Synthesis and structural study of new spin heterocyclic molecules of 5-Bromo-1H-Indole-2,3-Dione by cycloaddition 1,3-dipole.

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. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E. Essassi

Synthesis of new 5-Bromo-Isatins derivatives with catalytic design.

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

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

Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine (1*H*-Indole 2,3-Dione) et études expérimentales sur l'inhibition de la corrosion de l'acier doux en milieu acide chlorhydrique.

Le Congrès international Biotechnologie au Service de la Société "BioSeS2015". Le 22-24 Octobre 2015. Fès, Maroc.

7. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, O. Senhaji, A. Aouniti, B. Hammouti

Application and electrochemical study on phosphonate derivatives inhibiting corrosion of steel in H₂SO₄ media.

Le Congrès international Biotechnologie au Service de la Société "BioSeS2015". Le 22-24 Octobre 2015. Fès, Maroc.

8. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E. Essassi

Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine (1*H*-Indole 2,3-Dione) et études expérimentales sur l'effet inhibiteur pour la protection de l'acier doux de la corrosion.

Le 1^{er} Forum des doctorants du pôle « Santé, Recherche, Biomédicale, Biomolécules et Qualité de vie ». Le 4 Novembre 2015. Fès, Maroc.

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

Protection de l'acier doux contre la corrosion par la synthèse de nouveaux inhibiteurs dérivés de 5-Bromo-Isatine.

Le 1^{er} Colloque National : Le génie des Procédés au service de l'Environnement. Le 12 Novembre 2015. Fès, Maroc.

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

Impact de la corrosion sur l'environnement. Synthèse et protection de l'acier doux de l'oxydation par des inhibiteurs organiques dérivés de 5-Bromo-isatine.

Le 1^{er} Forum des doctorants: Pôle de recherche "Eau et environnement (PR2E)". Le 23 Novembre 2015. Fès, Maroc.

11. **Y. Kharbach**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E. Essassi

Impact de la rouille sur la santé, synthèse de nouveaux dérivés de l'Isatine pour la protection de l'acier doux de la corrosion.

Premier Congrès International: Maladies Chroniques et Qualité de vie, Le 15 et 16 Décembre 2016. Fès, Maroc.

12. 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.

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction générale	01
Références bibliographiques	04

Chapitre I : Etude bibliographique sur la synthèse et la réactivité du 1*H*-indole-2,3-dione

I. Introduction	06
II. Synthèse de l'isatine	06
II.1. Méthode de Sandmeyer	06
II.2. Utilisation des nitroacétanilides.....	07
II.3. Méthode de Stolle	07
II.4. Méthode de Martinet.....	08
II.5. Méthode de Gassman.....	08
II.6. Métallation des dérivés d'aniline.....	09
II.7. Autres méthodes	10
III. Réactivité de l'isatine	14
III.1. Les réactions de <i>N</i> -alkylation et <i>N</i> -arylation	14
III.2. Les dérivés de <i>N</i> -Méthylèneamino, <i>N</i> -Acylation et <i>N</i> -Sulfonylation	15
III.3. Réactivité du noyau aromatique	16
III.4. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	16
IV. Les différentes applications de l'isatine	17
IV.1. Oxydation.....	17
IV.2. Réduction	19
IV.2.1. Synthèse de l'indole	19
IV.2.2. Synthèse de l'oxindole et dioxindole	20
IV.2.3. Réduction par des radicaux libres.....	21
IV.3. Attaque nucléophile en C-2 et C-3.....	21
IV.3.1. Les amines et leurs dérivés	21
IV.3.2. Les réactifs nucléophiles	25
IV.3.2.a. Réactifs nucléophiles oxygénés, soufrés et phosphorés	25
IV.3.2.b. Réactifs nucléophiles carbonés	26
IV.3.2.c. Réactifs nucléophiles halogénés	27
IV.4. Les complexes métalliques	27
IV.5. Les squelettes Spiro-Fusionnés	28
V. Les activités biologiques de l'isatine	29
V.1. Activité sur le système nerveux central.....	29
V.1.1. Activité antidépresseur	29
V.1.2. Activité anticonvulsivante	30
V.1.3. Activité anxiolytique.....	30
V.2. Activité chimiothérapique	31
V.2.1. Activité antibactérienne	31
V.2.2. Activités anti-VIH.....	31
V.2.3. Activité anticancéreuse	32
V.2.4. Activité anti parasitaire	33
V.3. Autres activités	33
VI. Conclusion	34
Références	35

Chapitre II : Les réactions d'alkylation de la 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione

I.	Introduction	40
II.	Alkylation de 5-Bromo isatine, caractérisation spectrale et étude cristallographique	40
	II.1. Action des chaines carbonées monohalogénées.....	40
	II.2. Action des chaines carbonées dihalogénées.....	46
	II.3. Action de bromure d'allyle et de propargyle	49
	II.4. Action de bromure de propionitrile.....	52
	II.5. Action de chlorure de benzyle	52
	II.6. Action de chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)pyridine	54
	II.7. Action de bromure de cinnamyle	55
	II.8. Action de <i>N</i> -(2-bromoéthyl)phthalimide	57
	II.9. Action de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine.....	58
	II.10. Action d'éthane-1,2-diole	58
	II.11. Action de chlorhydrate de 2-chloro- <i>N,N</i> -diethylethylamine et de 2-chloro <i>N,N</i> -dimethylethylamine.....	61
	II.12. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)ethane.....	62
III.	Conclusion	64
	Partie expérimentale	65
	Références	81

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

I.	Introduction	84
II.	Réactions de condensation de 5-Bromo isatine alkylée avec les oximes	85
	II.1. Synthèse des oximes	85
	II.2. Action de benzaldéhyde oxime.....	85
	II.3. Action de 4-chlorobenzaldéhyde oxime	87
	II.4. Action de 4-méthoxybenzaldéhyde oxime	88
	II.5. Action de 9-Anthraldehyde oxime.....	91
III.	Cycloaddition par les azides	93
	III.1. Synthèse des azides	93
	III.2. Réactivité des azides	93
	III.2.1. La cycloaddition azoture-alcyne	93
	III.2.2. Les facteurs influençant la CuAAC.....	94
	III.3. Etude théorique.....	95
	III.3.1. Les méthodes quantiques.....	95
	III.3.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	95
	III.4. Condensation de 5-Bromo isatine alkylée avec l'azide.....	95
	III.4.1. Action de benzylazide	95
	III.4.2. Etude théorique de 5-bromo-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione et du benzylazide.....	97
	III.4.3. Résultats et discussion.....	99
	III.4.4. L'étude de la stabilité des composés 30(a) et 30(b)	101
	III.4.5. Action des azides à longue chaines	103
	III.4.6. Action de 2-(2-azidoéthyl)isoindoline-1,3-dione	104
IV.	Conclusion	106
	Partie expérimentale	107
	Références	115

Chapitre IV : Etude de l'effet inhibiteur de nouvelles molécules sur la corrosion de l'acier doux dans les milieux acides HCl et H₂SO₄

Introduction générale.....	118
A. Généralités sur l'inhibition de la corrosion et méthodes d'évaluation du pouvoir inhibiteur	
I. Inhibition en milieu acide.....	119
I.1. Les différents types d'adsorption	120
I.2. Influence de la structure moléculaire sur l'effet inhibiteur	120
II. Les techniques expérimentales utilisées dans l'étude de l'effet inhibiteur de composés organiques.....	121
II.1. Méthode gravimétrique.....	121
II.2. Méthodes électrochimiques	121
II.2.1. Méthode stationnaire	121
II.2.2. Méthode transitoire	122
III. Les techniques d'analyses de Surface	122
III.1. La microscopie électronique à balayage	122
III.2. La spectroscopie des photo-électrons (XPS).....	122
Références	123
B. Etude du composé 5-bromo-1[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione sur l'inhibition de la corrosion d'acier en milieu HCl (1M) et H₂SO₄ (0.5M)	
I. L'inhibiteur en milieu HCl (1M)	124
I.1. Matériau et solution utilisé.....	124
I.2. Etude gravimétrique	124
I.2.1. Effet de temps d'immersion.....	125
I.2.2. Effet de concentration	126
I.3. Etudes électrochimiques	126
I.3.1. Les courbes de polarisation	127
I.3.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS).....	128
I.4. Etude thermodynamique	132
I.4.1. Effet de température.....	132
I.4.2. L'isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques	133
I.4.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques	138
I.5. Analyse de surface d'acier	140
I.5.1. Etude de surface par microscopie électronique à balayage	140
I.5.2. La spectroscopie des photo-électrons (XPS)	142
Conclusion.....	147
II. L'inhibiteur en milieu H ₂ SO ₄ (0.5M)	148
II.1. Matériau et solution utilisé	148
II.2. Etude gravimétrique.....	148
II.3. Etudes électrochimiques	149
II.3.1. Les courbes de polarisation.....	149
II.3.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	150
II.4. Etude thermodynamique	151
II.4.1. Effet de température	151
II.4.2. L'isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques	152

II.4.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques.....	155
II.5. Etude de surface par microscopie électronique à balayage	156
Conclusion.....	157
C. Le rôle des nouveaux dérivés de phosphonates sur l'inhibition de la corrosion en milieu H₂SO₄	
I. Introduction.....	158
II. Les inhibiteurs utilisés en H ₂ SO ₄ (0.5 M)	158
II.1. Etude gravimétrique	158
II.2. Etudes électrochimiques	159
II.2.1. Les courbes de polarisation.....	159
II.2.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	160
II.3. Effet de température.....	162
III. Les inhibiteurs utilisés en H ₂ SO ₄ (1M)	166
III.1. Etude gravimétrique.....	166
III.2. Etudes électrochimiques	167
III.2.1. Les courbes de polarisation	167
III.2.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	169
III.3. Effet de température	170
Conclusion	174
Conclusion générale	175
Références	176
 Chapitre V : Application biologique des nouveaux produits à base de 5-bromo-1H-indole-2,3-dione	
I. Introduction	180
II. Activité vasodilatatrice des nouveaux dérivés de 5-bromoisatine.....	180
II.1. Préparation du lit vasculaire mésentérique	181
II.2. Etude de l'effet vasodilatateur	182
II.3. Résultats et discussion	182
III. Activité antibactérienne des dérivés de 5-bromo-1H-indole-2,3-dione	183
III.1. Mise en évidence de l'activité antibactérienne.....	184
III.2. Micro-organismes utilisés	184
III.3. Préparation de l'inoculum et application du test antibactérien	185
III.4. Détermination de la CMI en milieu liquide	186
III.5. Résultats et discussion.....	186
III.5.1. Aromatogramme.....	186
III.5.2. Concentration minimale inhibitrice (CMI)	187
IV. Conclusion.....	188
Références	189
Conclusion générale	191
Perspectives.....	192

INTRODUCTION GENERALE

La synthèse organique des composés hétérocycliques en résulte d'une large variété de produits importants dans les domaines industriels, tels que les indoles et les quinoléines comme matière première pour la synthèse des médicaments.

La chimie des composés azotés suscite un grand intérêt chez les chercheurs. L'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles d'intérêt pharmacologique et de très nombreuses méthodes de synthèse ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques dont l'isatine, dérivé des indoles.

L'isatine (indoline-2,3-dione), dérivé de l'indole, est un produit naturel présent dans les plantes du genre *Isatis* [1], elle a été d'abord obtenue par Erdmann et Laurent en 1840 [2,3] en tant que produit d'oxydation de l'indigo par l'acide nitrique et l'acide chromique. Ses dérivés ont montré des propriétés anxiolytiques [4,5] sédatives [6,7] anticonvulsivantes [8,9], antimicrobiennes [10-13], anticancéreuses [14,15] et anti-VIH [16-18]. Ils se sont avérés de bons antagonistes de récepteurs des peptides natriurétiques [19].

En outre, l'isatine est un constituant de base de nombreux médicaments. Par exemple, le spirotétrahydro β -carboline est utilisable en dose minimale ou à dose unique par voie orale dans le traitement de la malaria [20], le *N*-méthylisatine- β ,4',4'-diéthylthiosemicarbazone (M-IBDET) inhibe spécifiquement la formation de la structure des protéines du virus Moloney de la leucémie [21] et les composés indenoquinoline, NSC 706744, NSC 725776 et NSC 724998 montrent des activités anti tumorales très importantes [22] (Figure 1).

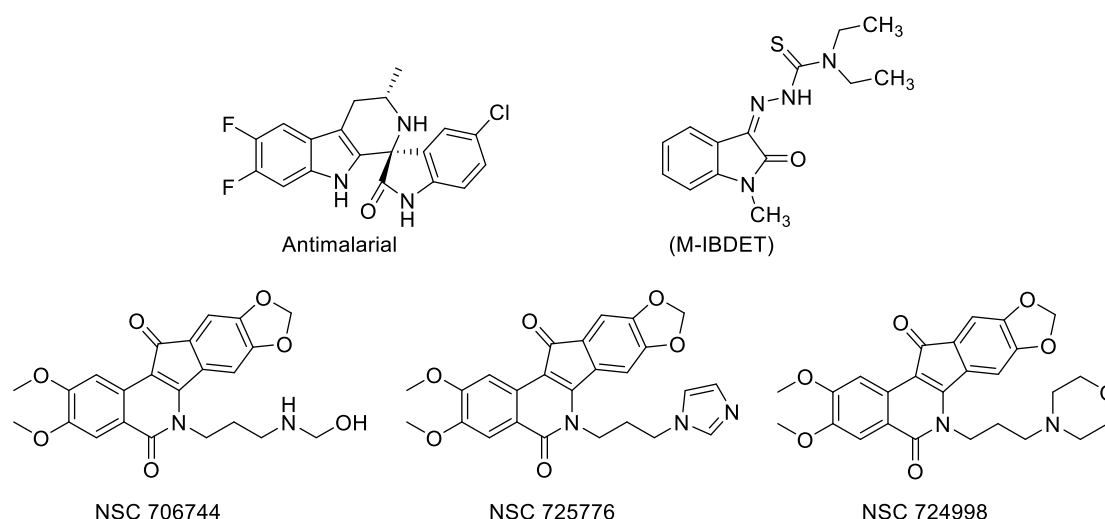


Figure 1

La condensation de l'isatine avec différents amino-hétérocycles a permis d'isoler des dérivés de l'indole utilisés comme colorants [23-26]. Ainsi, les azobisisatines sont des colorants des matériaux plastiques, alors que les méthylèneoxindoles et les thioindigoidthiazolidines sont employés pour la teinture des fibres naturelles et synthétiques [27-29] (Figure 2).

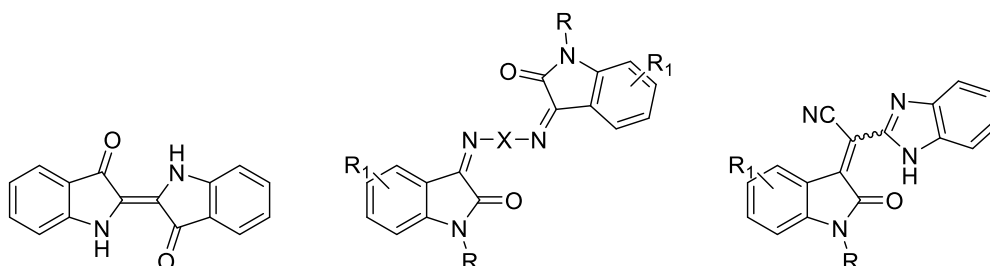


Figure 2

Il est à noter que, les dérivés des indoles présentent des activités pharmacologiques intéressantes, par exemple, les bases de Schiff de l'isatine sont utilisées pour leurs propriétés pharmaceutiques [30] et les spirooxindoles pour leurs activités biologiques [31,32]. Dans les dernières années, les bases de Mannich ont été aussi signalées comme des inhibiteurs efficaces de la corrosion [33,34] et des inhibiteurs de corrosion en phase vapeur [35].

Considérant l'importance de l'isatine comme une matrice dans la synthèse organique, et comme il y a un large éventail de réactions qui comprennent l'isatine dans la synthèse de composés hétérocycliques, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de l'isatine (5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione), en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase et des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les composés ainsi synthétisés, seront ultérieurement évalués pour leurs propriétés anticorrosives et biologiques.

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en cinq chapitres. Le premier chapitre rapporte un aperçu bibliographique sur la synthèse et la réactivité de la 1*H*-indole-2,3-dione. Dans le deuxième et le troisième chapitre nous traiterons la synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine, par des réactions d'alkylation et cycloaddition dipolaire-1,3. Le quatrième chapitre sera consacré à l'étude de l'effet inhibiteur de nouvelles molécules sur la corrosion de l'acier doux dans les milieux acides HCl et H₂SO₄. Le dernier chapitre de ce travail comporte l'étude biologique de quelques dérivés de l'isatine.

Références bibliographiques

- [1] Y. Guo, F. Chen. *Zhongcaoyao, Chem. Abstr.* **17**, 104 (1986).
- [2] O. L. Erdmann. *J. Prakt. Chem.* **19**, 321 (1840).
- [3] A. Laurent. *Ann. Chim. Phys.* **3**, 393 (1840).
- [4] G. Palit, R. Kumar, G. K. Patnaik, S. K. Bhattacharya. *Biogenic Amines*. **13**, 131 (1997).
- [5] M. Sarangapani, V. M. Reddy. *Indian. J. Pharm. Sci.* **59**, 105 (1997).
- [6] G. Zapata-Sudo, L. B. Pontes, D. Gabriel, T. C.F. Mendes, N. M. Ribeiro, A. C. Pinto, M. M. Trachez, R. T. Sudo. *Pharmacol. Biochem. Behavior.* **86**, 678 (2007).
- [7] A. E. Medvedev, V. Glover, *NeuroToxicology*. **25**, 185 (2004).
- [8] S. N. Pandeya, A. Senthil Raja, J. P. Stables, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **5**, 266 (2002).
- [9] S. N. Pandeya, A. K. Agarwal, A. Singh, J. P. Stables, *Acta Pharm.*, **53**, 15 (2003).
- [10] 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.*, **101**, 138 (2007).
- [11] A. Bacchi, M. Carcelli, P. Pelagatti, G. Pelizzi, M.C. Rodriguez-Arguelles, D. Rogolino, C. Solinas, F. Zani, *J. Inorg. Biochem.*, **99**, 397 (2005).
- [12] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Arzneim. Forsch.*, **50**, 55 (2000).
- [13] A. Amal Raj, R. Raghunathan, M. R. SrideviKumari and N. Raman, *Bioorg. Med.Chem.*, **11**, 407 (2003).
- [14] N. H. Eshbha, H. M. Salama, *Pharmazie*, **40**, 320 (1985).
- [15] A. Broadbent, H. Thomas, S. Broadbent, *Curr. Med. Chem.*, **5**, 469 (1998).
- [16] T. R. Bal, B. Anand, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4451 (2005).
- [17] D. Sriram, T. R. Bal, Pe Yogeeswari, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5865 (2004).
- [18] D. Sriram, T.R. Bal, P.Yogeeswari, *Il Farmaco*, **60**, 377 (2005).
- [19] S. Manjari, Pandey, A. Chakrabarti, L. K. Pandey, S.K. Bhattacharya, *Stress and Health*, **18**, 133 (2002).
- [20] B.K.S. Yeung, B. Zou, M. Rottmann, S.B. Lakshminarayana, S.H. Ang, S.Y. Leong, J. Tan, J. Wong, S. Keller-Maerki, C. Fischli, A. Goh, E.K. Schmitt, P. Krastel, E. Francotte, K. Kuhen, D. Plouffe, K. Henson, T. Wagner, E.A. Winzeler, F. Petersen, R. Brun, V. Dartois, T.T. Diagana, T.H. Keller. *J. Med. Chem.* **53**, 5155 (2010).
- [21] G. Ermut, N. Karal, I. Cetin, M. Topcul, S. Birteksoz. *Marmara Pharm. J.* **17**, 147 (2013).
- [22] Y. Song, X. Fu, Y. Qi, EP Patent 2011/2573072 A1, (2011).
- [23] G. Lang, J. Cotteret, *Eur. Pat. Appl.* **502**, 783 (1992).
- [24] H. Moeller, H. Hoffkes, WO 9847472, (1998).
- [25] G. Rosenbaum, J. Cotteret, US 4750908, (1988).
- [26] J.S. Anderson, T.M. Schultz, US 4921503, (1990).
- [27] W. Mueller, Swiss **580**, 673 (1976).
- [28] F. Merlo, G. Bornengo, *Eur. Pat. Appl.* **3**, 565 (1979).
- [29] R.K. Upadhyay, N. Agarwal, G. Mishra, *J. Indian Chem. Soc.*, **72**, 849 (1995).
- [30] A.A. Jarrahpour, D. Khalili. *Molbank*. **4**, 437 (2005).
- [31] L. Basabe-Desmonts, D.N. Reinhoudt, M. Crego-Calama. *Chem. Soc. Rev.* **36**, 993 (2007).
- [32] K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, W. Gao, D. Qin, J. Stuckey, K. Krajewski, P.P. Roller, S. Wang. *J. Med. Chem.* **49**, 3432 (2006).
- [33] G.S. Gardner, A.J. Saukaitis, *Inhibitor acid*, US Patent 2807,585 (1957).
- [34] M.A. Quraishi, I. Ahamad, A.K. Singh, S.K. Shukla, B. Lal, V. Singh, *Mater. Chem. Phys.* **112**, 1035 (2008).
- [35] M.A. Quraishi, *B. Electrochem.* **19**, 49 (2003).

CHAPITRE I

Etude bibliographique sur la synthèse et la réactivité du 1H-indole-2,3-dione

I. Introduction

Les isatines (1H-indole-2,3-dione) sont des substrats souples identifiés chez l'homme comme dérivés métaboliques de l'adrénaline, elles peuvent être utilisées pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques, tels que les indoles et les quinolines, et comme matière première pour la synthèse de médicaments [1,2].

Il existe une large gamme de réactions multi-composantes qui introduisent l'isatine dans la synthèse de composés hétérocycliques. Les différentes applications de ces composés synthétisés à base de l'indoline-2,3-dione par les différentes méthodes au cours des vingt-cinq dernières années sont rapportées dans cette étude, ainsi que les différentes propriétés biologiques et pharmacologiques.

II. Synthèse de l'isatine

II.1. Méthode de Sandmeyer

La méthode développée par Sandmeyer est la plus ancienne et la plus utilisée pour la synthèse de l'isatine. Elle consiste à la réaction de l'aniline avec le trichloroéthandiol et le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le sulfate de sodium aqueux pour former l'isonitroacétanilide, qui est isolé et traité avec de l'acide sulfurique concentré pour donner l'isatine avec 75% du rendement globale [3] (Schéma 1).

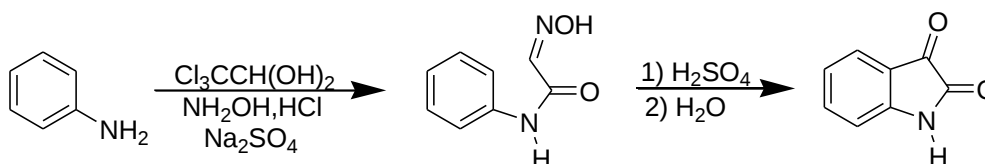


Schéma 1

Cette méthode présente des avantages économiques par l'utilisation des réactifs moins chers et facilement disponibles, avec des rendements généralement élevés. Récemment, la méthode de Sandmeyer a été modifiée par l'ajout de l'éthanol en tant que cosolvant [4]. Cette modification s'avère particulièrement utile dans le cas où le dérivé de l'aniline est insoluble dans la matrice de la réaction classique. L'application de la méthode de Sandmeyer modifiée a permis la synthèse de la 4,6-dibromoisatine, un intermédiaire clé pour la synthèse du produit naturel marin « convolutamydine A », avec un rendement de 85% [5].

II.2. Utilisation des nitroacétanilides

Les nitroacétanilides obtenus par hydrolyse alcaline de 1-arylamino-1-méthylthio-2-nitroéthène, sont facilement cyclisés en isatine-3-oxime en utilisant l'acide sulfurique concentré ou l'acide trifluorométhane-sulfonique à température ambiante, cette dernière méthode conduit à l'isatine avec un rendement de 32% [6] (Schéma 2).

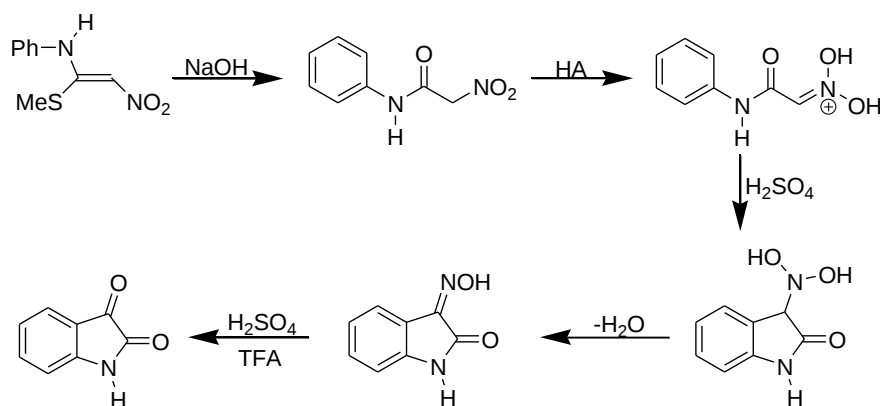


Schéma 2

II.3. Méthode de Stolle

L'alternative la plus importante de la procédure de Sandmeyer est la méthode de Stolle. Dans ce procédé, on fait réagir des anilines avec du chlorure d'oxalyde pour former un intermédiaire chloro-oxalylanilide qui peut être cyclisé en présence d'acide de Lewis. Généralement, le chlorure d'aluminium ou l'éther éthylique de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) [7] et TiCl_4 [8], ont également été utilisés pour obtenir l'isatine correspondante. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse des isatines polycycliques dérivées de phénoxazine, la phénothiazine et de la dibenzo azepine, ainsi que l'indoline [9,10]. Dans le cas de diméthoxyanilines, une cyclisation spontanée peut donner les diméthoxyisatines en absence d'acide de Lewis, le Schéma 3 illustre la synthèse de melosatine avec un très faible rendement.

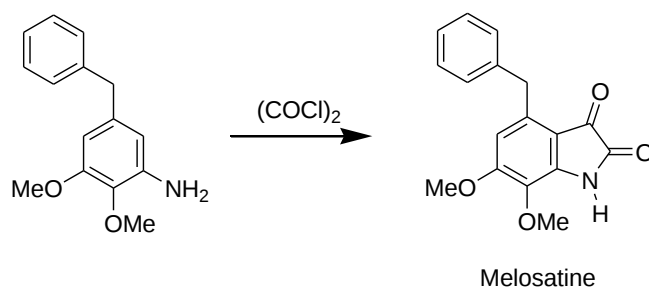


Schéma 3

II.4. Méthode de Martinet

La procédure de Martinet pour la synthèse de l'indole-2,3-diones implique la réaction d'un composé aromatique aminé et un ester oxomalonate ou son hydrate en présence d'un acide pour donner l'acide 3-(3-hydroxy-2-oxindole) carboxylique, qui après décarboxylation donne l'isatine. Cette méthode a été appliquée avec succès pour la synthèse de 5,6-diméthoxy isatine à partir du 4-aminoveratroles [11] (Schéma 4). Cette procédure est facilement appliquée au naphthylamine, produisant ainsi des dérivés de benzoisatine [12].

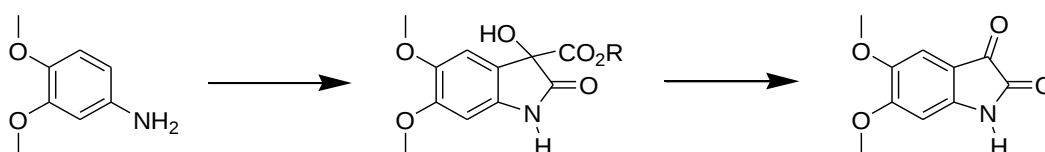


Schéma 4

II.5. Méthode de Gassman

Une méthode fondamentalement différente a été préparée par Gassman pour la synthèse des isatines [13,14]. Cette procédure consiste en la formation et l'oxydation ultérieure du 3-méthylsulfanyl-2-oxindole [15-17] pour donner les isatines substituées correspondantes avec un rendement de 40 à 81% (Schéma 5).

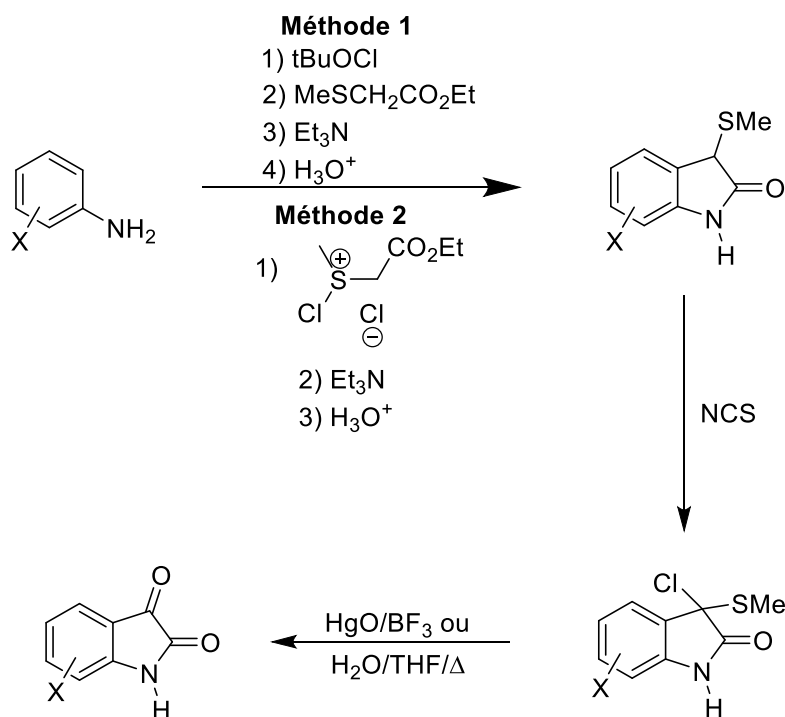


Schéma 5

Dernièrement, Wright et ses collègues [18] ont décrit une synthèse modifiée de l'oxindole de Gassman. Ils soulignent le problème associé à la préparation du sel de chlorosulfonium (réactif pour la méthode 2) à partir du chlore gazeux et de l'éthyl thioacétate de méthyle, ils ont démontré une procédure modifiée qui utilise un sulfoxyde comme un équivalent synthétique d'un halogénure de sulfényle (Schéma 6).

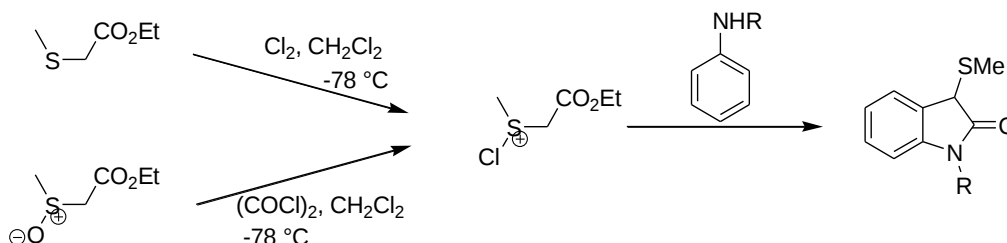


Schéma 6

II.6. Métallation des dérivés d'aniline

Cette méthode de synthèse des isatines est basée sur l'*ortho*-métallation dirigée (DOM) de la *N*-pivaloyl et la *N*-(tertibutoxycarbonyl)-aniline. Les dianions correspondants sont traités par l'oxalate de diéthyle et les isatines sont obtenues après déprotection et cyclisation du produit intermédiaire α -cétoester. Cette méthode présente l'avantage d'être régiosélective pour la synthèse de l'isatine 4-substituée à partir des anilines *méta*-substituées [19] (Schéma 7).

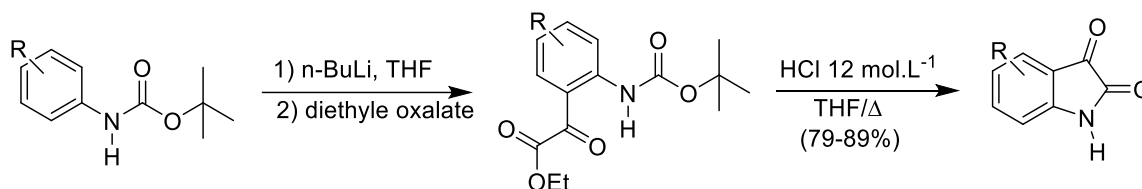


Schéma 7

La synthèse du 5-aza isatine a été réalisée par l'*ortho* lithiation du *t*-butylcarbamate 4-aminopyridine suivie d'un excès d'oxalate de diéthyle. La 5-aza isatine est obtenue après le chauffage de l'ester glyoxylique sous vide [20] (Schéma 8).

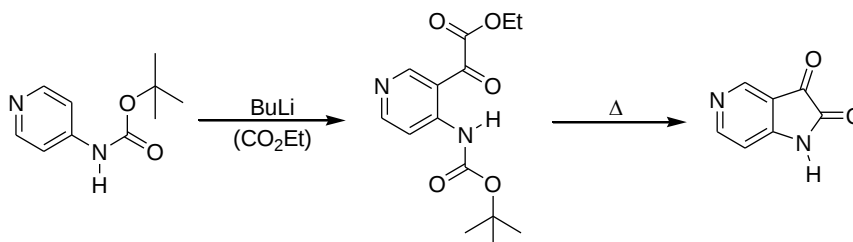


Schéma 8

Récemment, un procédé d'échange métal-halogène a été décrit pour la synthèse de l'isatine par l'*ortho*-lithiation de bromo-phénylurées, la carbonylation et la cyclisation intramoléculaire pour donner le produit désiré avec un rendement de 71 à 79% [21] (Schéma 9).

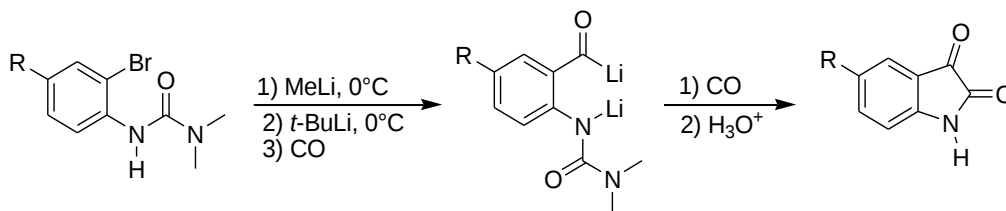


Schéma 9

II.7. Autres méthodes

La plupart des procédures décrites précédemment pour la synthèse des isatines sont les plus générales et couramment utilisées. D'autres méthodes ont été développées, mais elles sont moins efficaces et certaines conduisent au produit désiré avec un faible rendement.

Parrick et al. ont développé une méthodologie de synthèse pour les isatines à partir des indoles, en utilisant le *N*-bromosuccinimide (NBS), leur oxydation donne le 3,3-dibromo-oxindole qui s'oxyde en isatines souhaitées [22,23] (Schéma 10). En utilisant cette méthode, il est possible d'obtenir à partir de 7-azaisatin le 7-azaindole, mais avec un faible rendement.

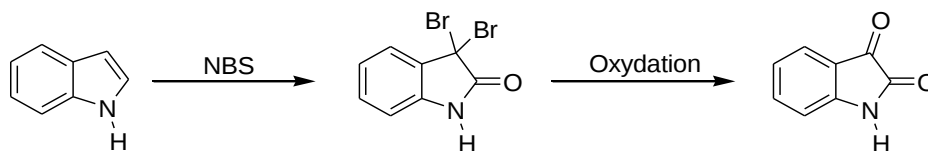


Schéma 10

Dans une autre méthode, les 2-oxindoles 4,6-disubstitués, obtenus à partir d'*o*-nitroarylemalonates, ont été convertis en 3,3-dibromo-oxindoles par réaction du pyridinium hydrobromide perbromide. Ces intermédiaires ont été hydrolysés en isatines correspondantes. Cette méthode, convient bien pour la synthèse régiosélective des isatines 4,6-disubstitués, tels que le 6-benzoylisatin [24] (Schéma 11).

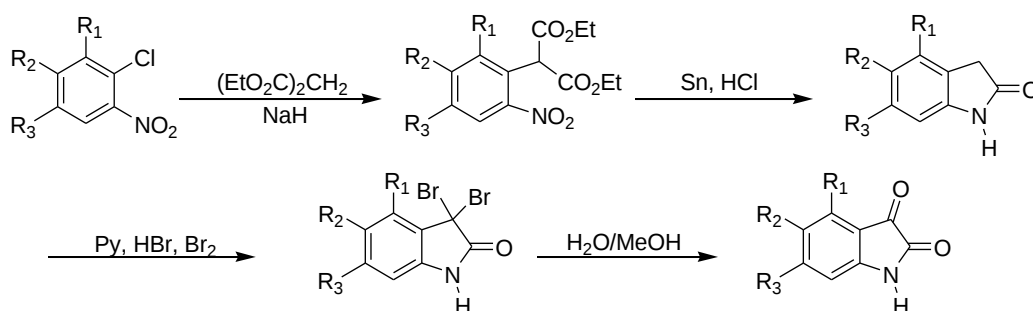


Schéma 11

Les nitrones et les dichlorocétènes réagissent pour donner le 3,3-dichloro oxindole, qui conduit après hydrolyse à l'isatine souhaitée [25]. Le *N*-aryl-benzoisatine peut également être obtenu à partir des anilines et des naphthoquinones comme résultat de l'oxydation des aniles cycliques [26] (Schéma 12).

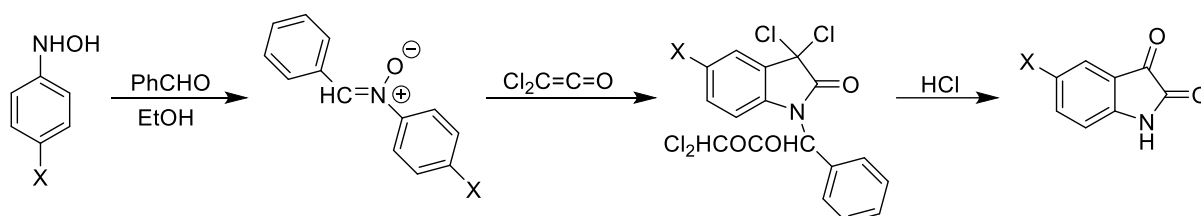


Schéma 12

Le 1,4-diméthyl isatine peut être obtenu à partir de l'hydrolyse et de l'oxydation par l'air du produit de cyclocondensation d'aryliminoacylhydrazone [27] (Schéma 13).

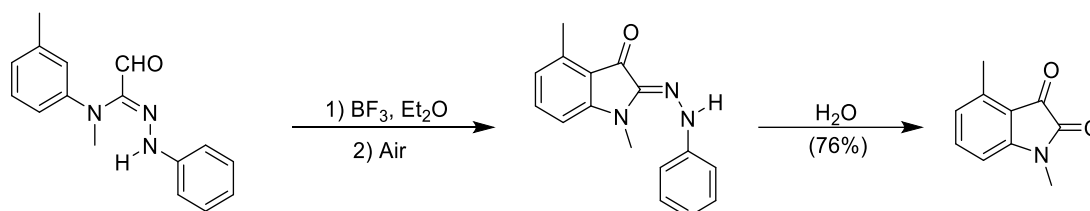


Schéma 13

Meth-Cohn et ses collaborateurs [28] ont constaté que le traitement du produit obtenu par la dimérisation des réactifs de Vilsmeier, préparé à partir de *N*-méthylformanilide dans POCl₃ en utilisant une amine tertiaire, avec une espèce électrophile après hydrolyse donne l'isatine avec un rendement de 11 à 79%. Les meilleurs rendements ont été observés lorsque le brome est utilisé comme une espèce électrophile (Schéma 14).

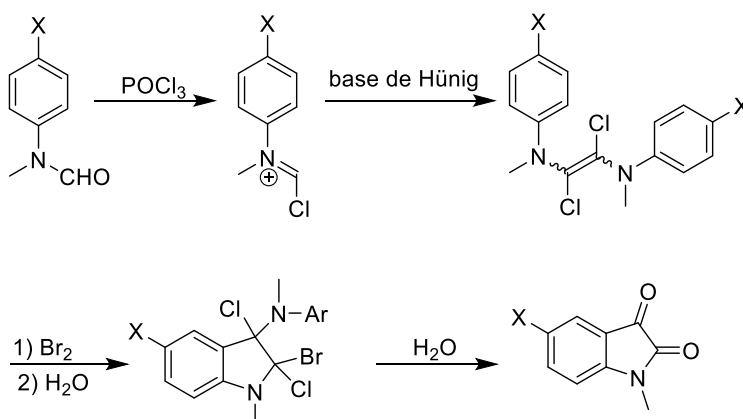


Schéma 14

L'isatine peut être formé à partir du 2-nitrocinnamaldéhyde, en faisant réagir le pentane-2,4-dione, sous l'action d'hydroxylamine et de trioxide de chrome. L'isatine est obtenue avec un rendement de 71 à 81% [29] (Schéma 15).

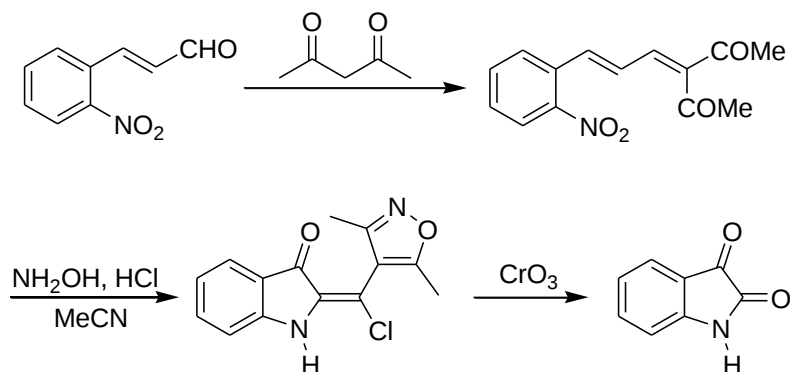


Schéma 15

Une autre méthode de synthèse de l'isatine a été rapportée par Yamamoto et coll [30]. Elle est basée sur la catalyse au palladium avec une carbonylation double de l'*ortho*-haloacétanilide en présence de diéthylamine pour donner l'amide d'acide glyoxylique, L'hydrolyse de cet amide donne l'isatine (Schéma 16).

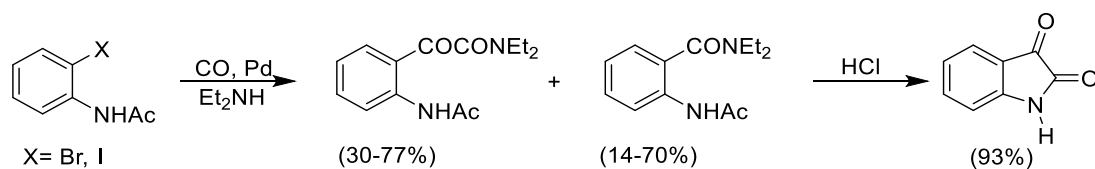


Schéma 16

Le 1-(dialkylamino)isatine peut être préparé à partir du cyclohexanone en trois étapes, la dernière impliquant une aromatisation oxydante par le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) [31] (Schéma 17).

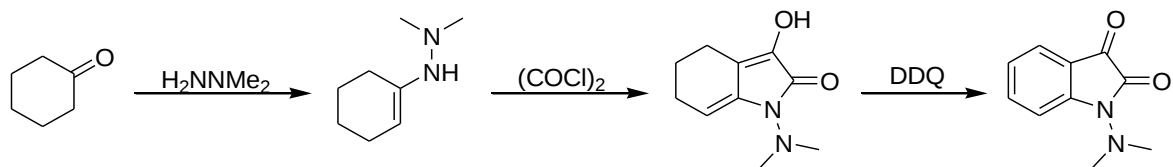


Schéma 17

Rigby a développé une approche différente pour la construction des hydroindolones [32]. Ces composés ont été préparés par le 1,4 cycloaddition d'isocyanates de vinyle et des isocyanures, en impliquant le diphenyle phosphoryle azide (DPPA) (Schéma 18).

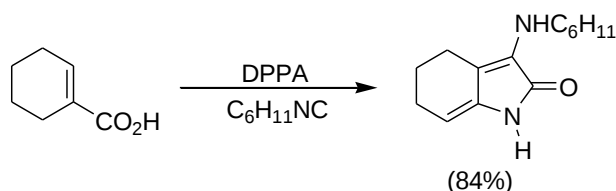


Schéma 18

Les dienamides peuvent être hydrolysés, puis oxydés par DDQ pour donner les dérivés de l'isatine [33], ce sont des précurseurs de synthèse d'alcaloïdes pyrrolo-phénanthridiniques (Schéma 19). Des dérivés similaires peuvent également être obtenus à partir des haloisatine-3-*N*-acétales de benzyle par un couplage de type Heck biaryle [34].

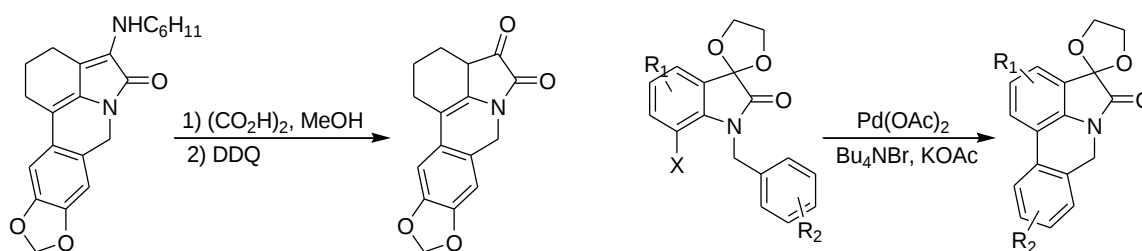


Schéma 19

La formation d'isatine a été rapportée au cours de la décomposition de certains produits naturels. De cette manière, la tentative d'époxydation conduit à la *N*-methyisatine [35] (Schéma 20).

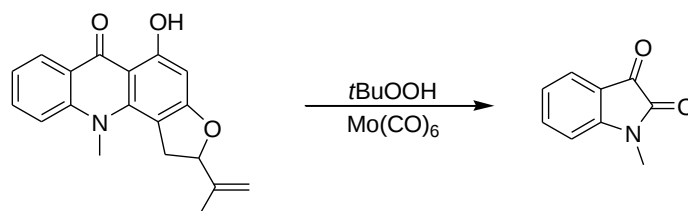


Schéma 20

Les isatines sont également formées au cours de la photo-oxydation du 5,6-dihydroxyindole [36], à partir de l'oxydation des indoles avec le thallium (III) trinitrate [37] et par l'oxydation électrochimique de l'indigo carmine [38]. Le 1-éthyl-5,6-méthylènedioxy isatine est obtenu par la réduction électrochimique de la cinoxacine, un agent antibactérien, avec un rendement de 92% [39] (Schéma 21).

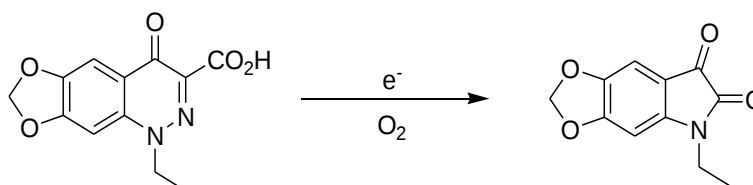


Schéma 21

III. Réactivité de l'isatine

III.1. Les réactions de *N*-alkylation et *N*-arylation

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour la *N*-alkylation d'isatines. Ces dérivés sont généralement synthétisés à partir de la réaction du sel de sodium de l'isatine avec des halogénures d'alkyle ou des sulfates d'alkyles [40,41]. Divers procédés pour la préparation de ce sel ont été rapportés, et basés sur la réaction d'isatine avec l'hydrure de sodium, que ce soit dans du toluène ou dans le DMF sous reflux [42,43]. D'autres procédés ont été développés en utilisant cette fois-ci du carbonate de potassium dans le DMF ou l'acétone [44-46]. Plus récemment, l'utilisation de l'hydrure de calcium dans le DMF conduit à la synthèse de mono et des bis-*N*-alkylisatines.

Ces composés *N*-alkylés ont déjà été préparés en utilisant des dihalogénoalcanes avec l'hydrure de sodium dans le dioxane ou le DMF [47,48] ou par l'utilisation de LiH [49]. Certaines de ces méthodes d'alkylation ont été évaluées pour la synthèse des isatines portant un résidu glycosidique lié à la position N-1 [50].

Une autre méthode de préparation des 1-alkylisatines consiste en la réaction d'halogénures d'alkyle et l'isatine dans le benzène-chloroforme, en utilisant l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase [51].

Le *N*-propargyle isatine obtenu à partir de l'isatine et de l'halogénure propargyle [52], peut être converti en *N*-acetonylisatines par hydratation avec des sels de mercure (II) dans un milieu acide [53]. La synthèse de 1-méthylisatine par le procédé de Stolle, en utilisant le tris (méthylphényle) amino méthane à la place de *N*-méthylaniline, conduit au produit désiré. La réaction d'isatine avec l'acétate de vinyle en présence de tétrachloropalladate de sodium (Na_2PdCl_4) donne le vinylisatine [54].

D'autre part, le produit de *O*-alkylation en position 2 a été obtenu, avec le produit *N*-alkylé, en utilisant le γ -butyrolactone [55] ou l'allyle bromide [56] comme agents d'alkylation et le sel de sodium de l'isatine. Le *O*-méthylisatine est décrit comme le produit de la réaction de l'iodure de méthyle avec le sel d'argent d'isatine, qui peut être préparé à partir de l'isatine et l'acétate d'argent [57].

La *N*-Arylisatine peut être obtenue à partir de l'isatine avec le $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ et le Cu^0 sous atmosphère inerte [58] ou par action de bromure d'aryle et de l'oxyde de cuivre [59].

III.2. Les dérivés de *N*-Méthylèneamino, *N*-Acylation et *N*-Sulfonylation

Les *N*-aminométhylisatines (bases de Mannich) peuvent être obtenus à partir des dérivés *N*-hydroxyméthyles par une réaction avec une amine [60], ou par réaction avec le chlorure d'acétyl pour obtenir le *N*-chlorométhylisatine qui peut être, en outre, traité avec le phtalimide de potassium ou l'alcool pour donner le *N*-phtalimidométhyle ou le *N*-alcoxyméthyle isatine [61]. La réaction de Mannich peut également être effectuée avec des dérivés d'isatine, tels que l'isatine-3-hydrazones [62] ou l'isatine-3-thiosemicarbazones [63].

La synthèse de *N*-acylisatines a été décrite en utilisant des chlorures d'acyle ou des anhydrides sous reflux. La réaction peut être réalisée sans additifs [64] ou en utilisant l'acide perchlorique dans le benzène, la triéthylamine dans le benzène [65], la pyridine dans le benzène [66] ou la triéthylamine dans le chloroforme [67,68] en tant que catalyseurs, ou par conversion de l'isatine à l'isatide de sodium en utilisant l'hydrure de sodium dans le toluène au reflux [45]. L'utilisation de 2,2-diméthyle chlorure de malonyl pour donner le 2,2-diméthylmalonyl-bis-isatine a échoué, et elle a conduit à la place à un composé tricyclique inattendu qui a été caractérisé par des méthodes spectroscopiques et par diffraction rayon X [69] (Schéma 22).

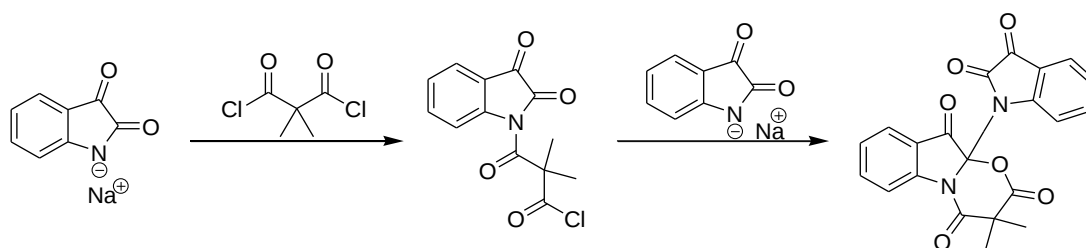


Schéma 22

D'autres produits complexes ont été obtenus par la réaction de l'isatine et l'anhydride acétique en présence de pyridine [70] (Schéma 23).

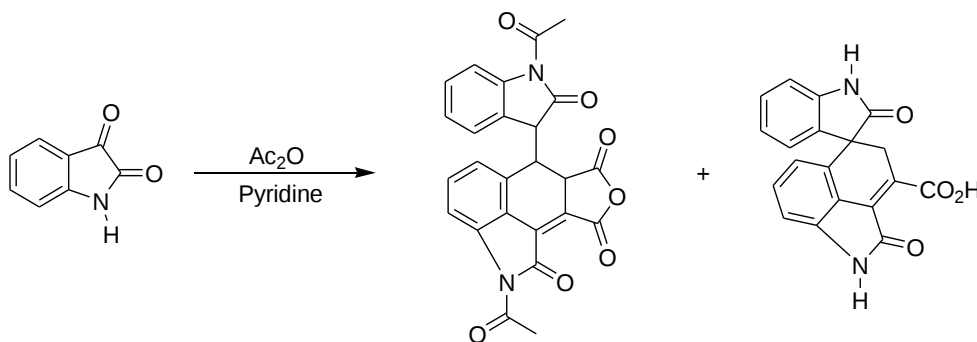


Schéma 23

Les *N*-sulfonyl isatines sont obtenus par la réaction d'isatine et de chlorure de sulfonyl en appliquant les mêmes méthodes que celles utilisées pour l'obtention de 1-acylisatine. Par exemple, le 1-tosylisatine est formé par l'addition de chlorure de tosyl isatine en présence de Et₃N ou avec le sel de sodium de l'isatine, il donne un rendement de 71 à 74% [71].

III.3. Réactivité du noyau aromatique

Les isatines avec des substituants liés au noyau aromatique sont généralement obtenus à partir des anilines substituées, ils peuvent être synthétisés par substitution électrophile aromatique. La nitration d'isatine s'effectue dans un mélange sulfonitrique qui aboutit à la formation de 5-nitroisatine [72]. Le contrôle précis de la température est nécessaire, sinon un mélange de produits nitrés est obtenu [73].

La bromation de l'isatine dans un milieu acide en présence des alcools donne le 5,7-dibromo-3,3-dialkyloxoxindole [74]. La monobromation en position 5 peut être réalisée, en utilisant de la *N*-bromoacétamide dans un milieu d'acide acétique [75]. La 5-Bromoisatine peut subir une arylation à l'aide d'un aryle par la réaction de Suzuki catalysée par le palladium [76]. Récemment, le 4,6-dibromoisatine, un intermédiaire clé dans la synthèse de convolutamydine A, a été préparé par bromation d'un dérivé de 5-aminoisatine [77] dans l'éthanol (Schéma 24).

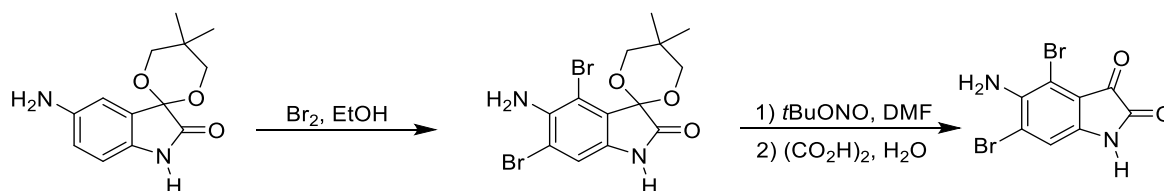


Schéma 24

III.4. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sont parmi les stratégies fondamentales pour la synthèse des composés hétérocycliques naturels et des alcaloïdes. La réaction des azométhine ylides dérivés d'isatine avec des dipolarophiles conduit aux hétérocycles à cinq chaînons de types spirooxindole. Cette famille de composés représente une classe très importante de composés naturels caractérisée par ses applications biologiques, antibactériennes et anti tumorales.

L'action du benzylazide sur les *N*-propargylisatines, au reflux de l'éthanol absolu, pendant 24 heures, conduit à la formation d'un seul régioisomère, résultant de l'attaque de l'azote le plus nucléophile du dipôle sur le carbone sp³ le plus électrophile du dipolarophile. [78] (Schéma 25).

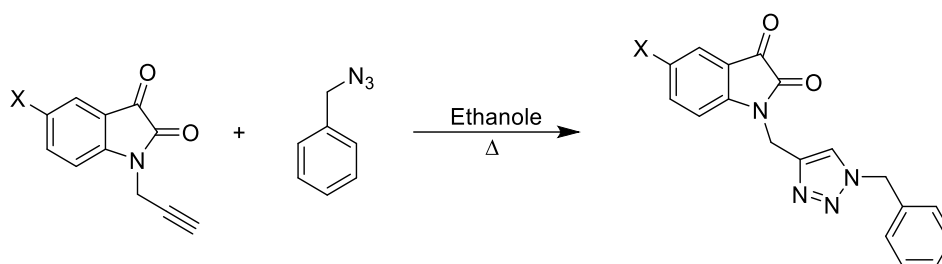


Schéma 25

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de la *N*-allylisatine avec un léger excès de l'arylnitriloxyde, obtenu par action de l'eau de Javel sur le *p*-méthoxybenzaldehyde oxime, conduit à deux cycloadduits qui sont isolés par chromatographie sur colonne de silice [79] (Schéma 26).

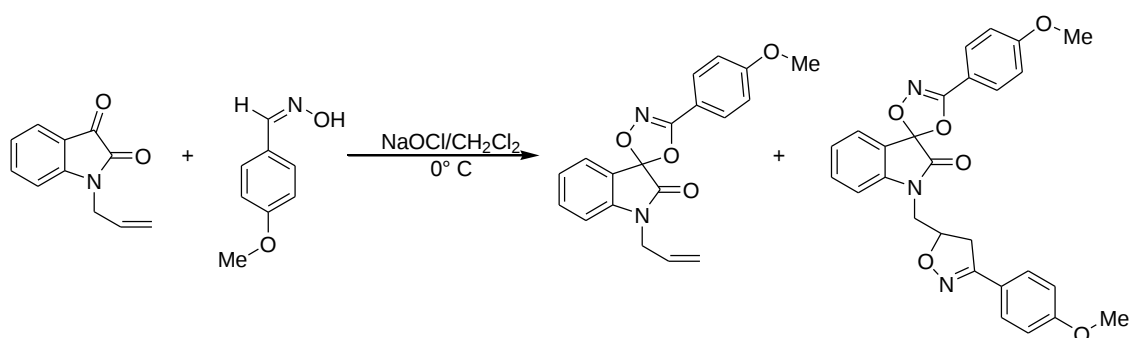


Schéma 26

IV. Les différentes applications de l'isatine

De nombreuses méthodes de synthèse ont été décrites pour la conversion des isatines avec d'autres systèmes hétérocycliques. Parmi ces méthodes on peut citer :

- L'oxydation de l'hétérocycle, par exemple, la conversion de l'isatine à l'anhydride isatoïque ;
- Réduction partielle ou totale des hétérocycles, conduisant à l'indole et ses dérivés ;
- Addition nucléophile en C-2 et C-3.

IV.1. Oxydation

L'oxydation de l'isatine en utilisant, soit le peroxyde d'hydrogène ou l'anhydride chromique donne l'anhydride isatoïque [80-82] (Schéma 27).

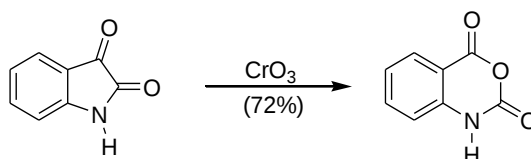


Schéma 27

L'anhydride isatoïque peut être condensé avec la proline dans des solvants polaires aprotiques à haute température, ou dans une réaction catalysée par une enzyme (la catalase), pour donner le pyrrolo[1,4]benzodiazépine, un modèle structural trouvé dans certains antibiotiques antinéoplasiques [83] (Schéma 28).

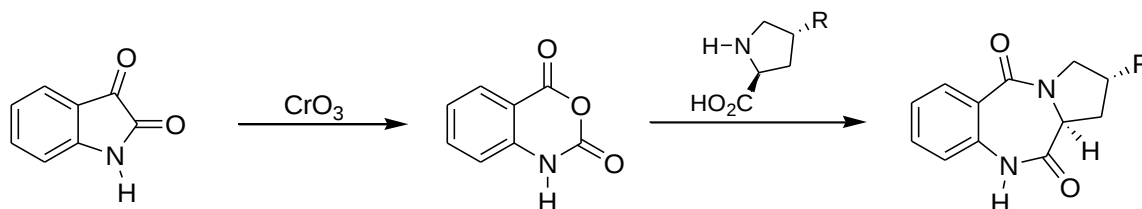


Schéma 28

L'anhydride isatoïque peut être converti en isatine par traitement avec le cyanure, et l'hydrolyse des dérivés 2-imino en milieu acide [84] (Schéma 29).

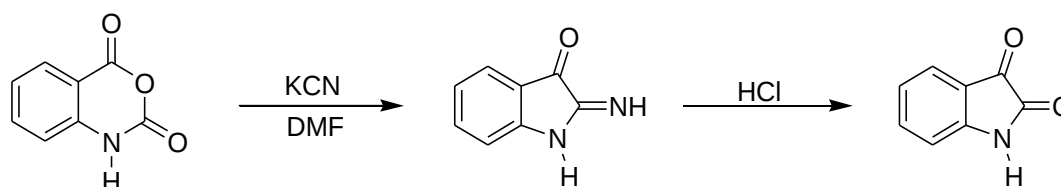


Schéma 29

Le traitement de l'isatine-3-oxime ou de leurs bases de O-sulfonates, tels que le méthoxide de sodium au reflux du diéthylène glycole ou de NaOH et CuSO₄ conduit aux 2-cyanoanilines [85]. Dans les conditions de réarrangement de Beckmann, l'oxime O-tosyle fournit les cyanoanilines [86], tandis que la première oxime donne l'intermédiaire 2-cyanophényle isocyanate [87]. Campbell [88] a proposé un mécanisme dans lequel l'isomère E de l'oxime forme le 2-cyanoisocyanate qui conduit après hydrolyse et decarboxylation au 2-cyanoaniline (Schéma 30).

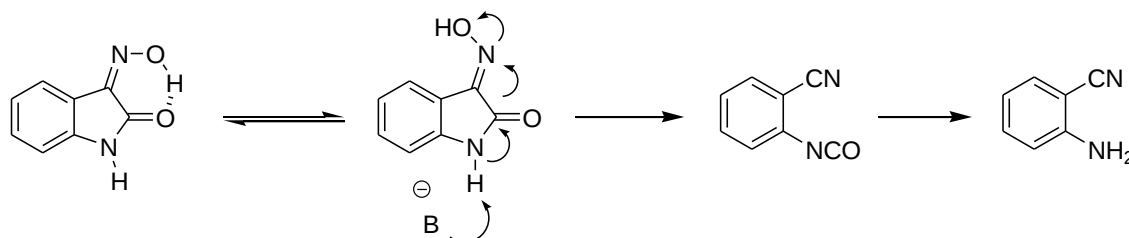


Schéma 30

L'oxydation de l'isatine avec l'acide méta-chloroperbenzoïque donne le 1,4-benzoxazine-2,3(4H)-dione, qui est ensuite converti en blepharin, un glycoside obtenu à partir de (*Blepharis*

edulis Paris), qui est utilisé en thérapie dans la médecine [89]. Cette oxydation peut être effectuée avec du persulfate de potassium dans l'acide sulfurique [90,91] (Schéma 31).

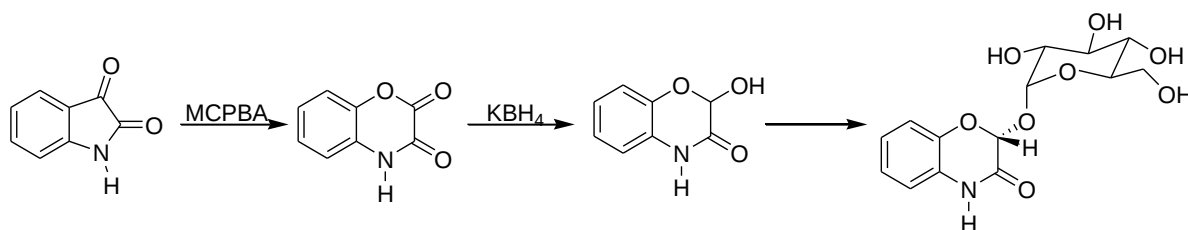


Schéma 31

IV.2. Réduction

IV.2.1. Synthèse de l'indole

La réduction de l'isatine avec l'hydruire de lithium et d'aluminium dans de la pyridine donne des indoles avec des rendements modérés. Cependant, l'utilisation de THF comme solvant sous une atmosphère inerte, donne des rendements plus élevés (86-92%) [92]. Les isatines peuvent avoir une réaction d'alkylation chimiosélective au niveau des positions N-1 et C-3. La réduction de ces composés en utilisant des hydrures métalliques conduit aux 1- ou 3-alkylindoles [93] (Schéma 32).

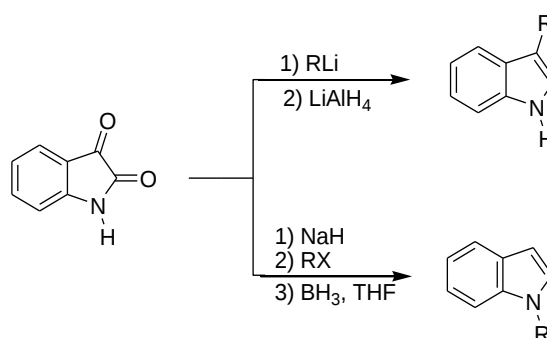


Schéma 32

Le médicament analgésique "Pemedolac", et les alcaloïdes hobartine et aristotoline [94] ont été synthétisés par une réaction d'alkylation de C-3 pour donner les dioxindoles qui ont, ensuite été réduits aux indoles par l'utilisation d'hydruire de lithium et d'aluminium (Schéma 33).

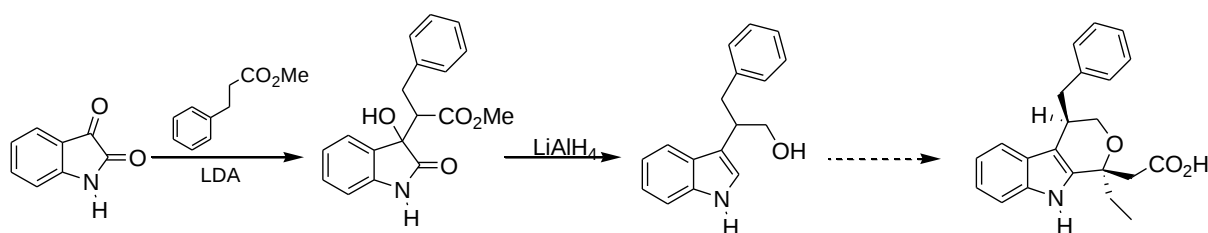


Schéma 33

Les isatines ont été utilisées pour la synthèse de dérivés d'indole condensés. La réduction de 1-méthylisatine-3-oximes par le zinc en acide-médias, donne les acétamido-oxindoles, qui conduisent aux indolothiazoles par réaction avec le pentasulfure de phosphore (P_4S_{10}), avec de bons rendements [95] (Schéma 34).

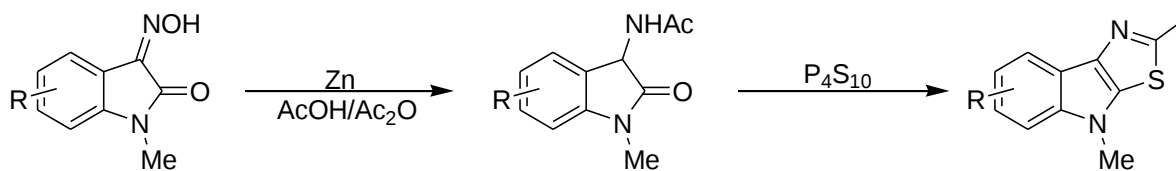


Schéma 34

IV.2.2. Synthèse de l'oxindole et dioxindole

Les oxindoles et les dioxindoles sont obtenus par réduction partielle de l'isatine, ces produits sont largement utilisés dans la synthèse organique, en particulier dans le développement de nouveaux médicaments.

Les dioxindoles peuvent être obtenus à partir de l'isatine par réduction ou par addition du carbanion à la fonction cétone C-3. Parmi les méthodes les plus utilisées pour la réduction de l'isatine en dioxindole, on trouve l'utilisation de $Zn/HgCl_2$ au reflux dans le benzène [40], le Fe/HCl dans une solution aqueuse de l'éthanol [96], la réduction électrochimique et photochimique [43], ainsi que la *N*-méthylisatine peut être réduite en dioxindole par réaction avec le tétracarbonylhydridoferrate de potassium ($KHFe(CO)_4$) [97].

Les oxindoles peuvent être préparés par la réduction, soit de dioxindole, ou de l'isatine. Les réductions ont été réalisées à l'aide de phosphore rouge et l'acide iodique [96], par l'utilisation de H_2S dans la pyridine [98], ou par la réaction de Wolf-Kishner [99-102] en présence de l'EtOH ou l'*i*-propanol. La condensation de l'isatine avec l'oxindole en milieu acide permet d'isoler l'isoindigo. La réduction diastéroselective de ce dernier en présence de $Zn/AcOH$, suivie d'un réarrangement acido-catalysé, conduit au diazacrisenodione [103] (Schéma 35).

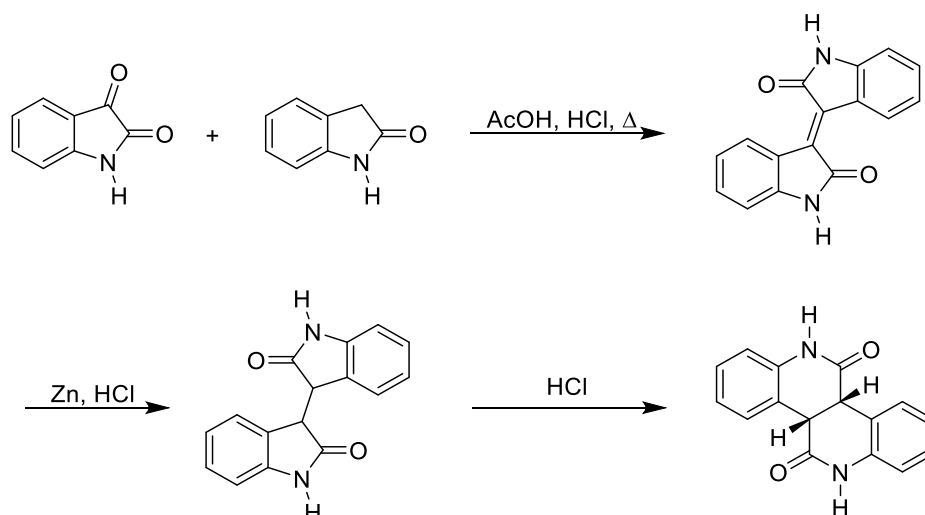


Schéma 35

IV.2.3. Réduction par des radicaux libres

L'isatine et le 1-méthylisatine peuvent être réduits par des radicaux libres merostabilisés pour former l'isatide et le *N,N'*-diméthylisatide à travers les radicaux intermédiaires de dioxindolyle [104] (Schéma 36).

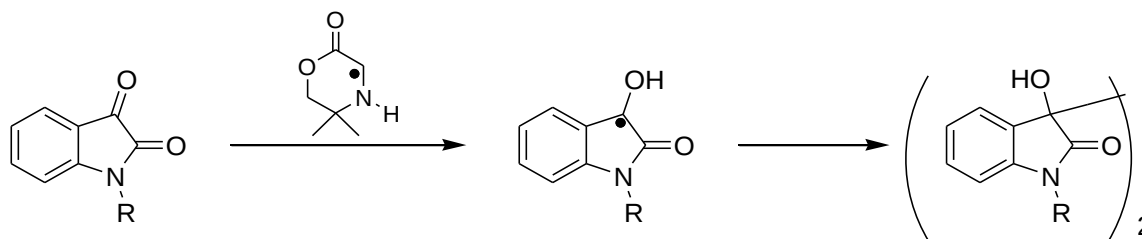


Schéma 36

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

Les isatines et leurs dérivés peuvent subir une attaque nucléophile en positions C-2 et C-3. La chimiosélectivité de ces réactions dépend de la nature du nucléophile et de la nature des substituants liés au noyau de l'isatine, en particulier ceux liés à l'atome d'azote, ainsi que le solvant et la température employée. Les produits initiaux obtenus peuvent subir une réaction ultérieure en présence d'un second groupe nucléophile pour donner des produits de cyclisation.

IV.3.1. Les amines et leurs dérivés

- *L'ammoniac, l'hydroxylamine et l'hydrazine*

L'isatine réagit avec l'hydroxyde d'ammonium ou l'acétate d'ammonium pour former un mélange de composés. Parmi ceux, l'acide isamique et l'isamide. L'acide isamique peut être

considéré comme un dimère formé par addition/condensation d'un équivalent de l'ammoniac avec deux équivalents d'isatine. La formation de l'intermédiaire subit une lactonisation suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire. L'action d'une deuxième molécule d'ammoniac conduit à l'amide [105] (Schéma 37).

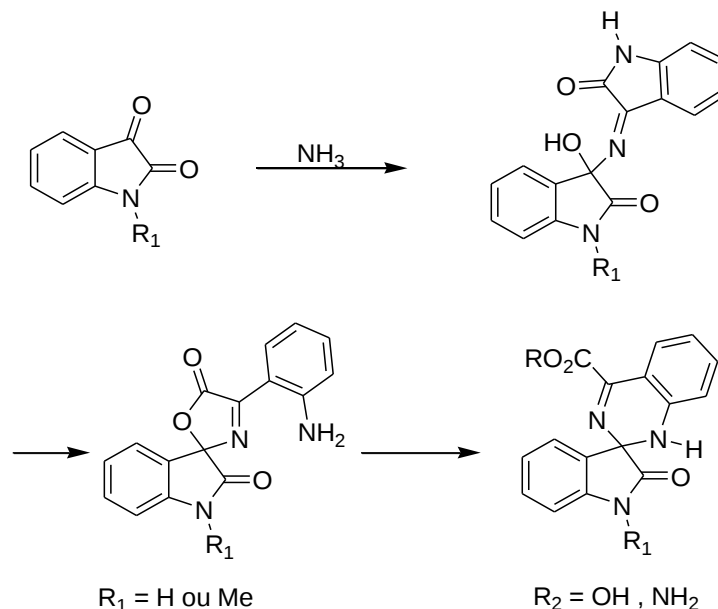


Schéma 37

La réaction de *N*-acetylisatine et le *N*-chloroacetylisatine avec l'ammoniac par l'attaque nucléophile en position C-2 mène à la coupure de l'hétérocycle du produit formé. Les *N*-benzylformamides obtenus, dans ce cas, réagissent avec l'ammoniac pour produire des dérivés de quinazoline [106,107] (Schéma 38).

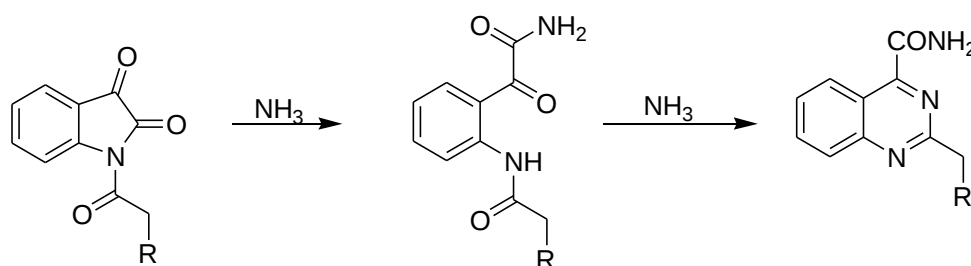


Schéma 38

D'une manière similaire, le 1-acétylisatine, lorsqu'il réagit avec du chlorhydrate d'hydroxylamine fournit le quinazoline-3-oxyde par cyclisation de l'acide hydroxamique [108]. Cet acide hydroxamique peut être isolé par traitement de l'oxyde de quinazoline avec une base [109] (Schéma 39).

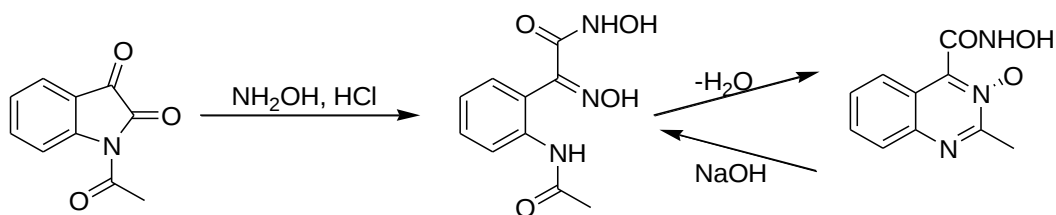


Schéma 39

L'isatine et le 1-alkylisatine fournissent des produits de condensation lors de la réaction à la position C-3 avec l'hydrazine, les hydrazines d'alkyle et d'aryle, la pyrazine et le thiazole, [110-112]. La réaction du 1-méthylisatine avec le semicarbazone aboutit à la méthisazone, un composé qui est utile dans le traitement de la variole, une maladie virale qui a maintenant été éradiquée [113] (Schéma 40).

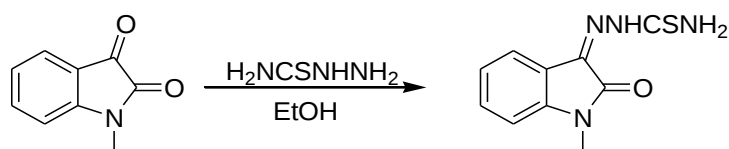


Schéma 40

- **Les alkylamines**

La réaction de l'isatine et des 1-alkylisatines avec les alkylamines primaires, aboutit aux 3-imines, qui donnent par réduction avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol à chaud des dérivés de phényléthanolamine [114] (Schéma 41).

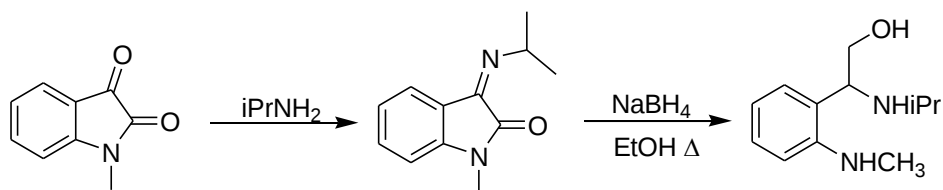


Schéma 41

D'autre part, la réaction de l'isatine avec la *N,N*-diméthyléthylènediamine dans l'eau donne le spiro-diazolaneoxindole, cependant lorsque la réaction de condensation est effectuée par distillation azéotropique dans le toluène, il est possible d'isoler un produit instable résultant de l'addition d'un azométhine ylides sur l'isatine [115] (Schéma 42).

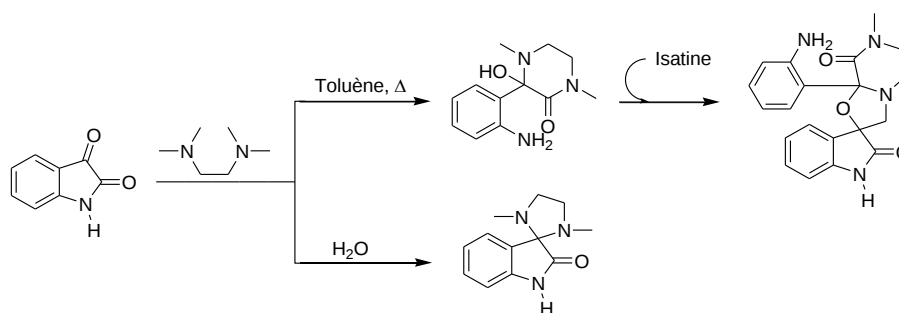


Schéma 42

• **Les anilines et les amines hétérocycliques**

Lors de la réaction avec le *N,N*-thionyle diimidazole, l'isatine et le 1-méthylisatine fournissent des produits résultants de l'addition de deux groupes imidazole en position C-3. Ces composés possèdent une activité antimycosique [116] (Schéma 43).

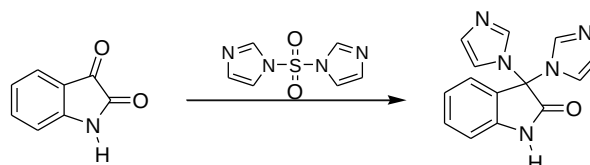


Schéma 43

La réaction de l'isatine avec l'*ortho*-phénylènediamine donne les indophenazines, les 3-iminoisatins et/ou les spirobenzimidazolines, la proportion entre ces composés dépend principalement de la polarité du solvant. Ainsi les indophenazines ont été obtenus avec des rendements de 89% par traitement de l'isatine et de l'*ortho*-phénylènediamine en utilisant l'acide acétique [117-120]. Les isatine-3-imines ont été obtenus en utilisant le THF ou le benzène avec 50% du MeOH. L'utilisation du solvant aprotique polaire tel que le *N,N*-diméthylacétamide à des températures élevées conduit aux spirobenzimidazoles avec des rendements élevés [121] (Schéma 44).

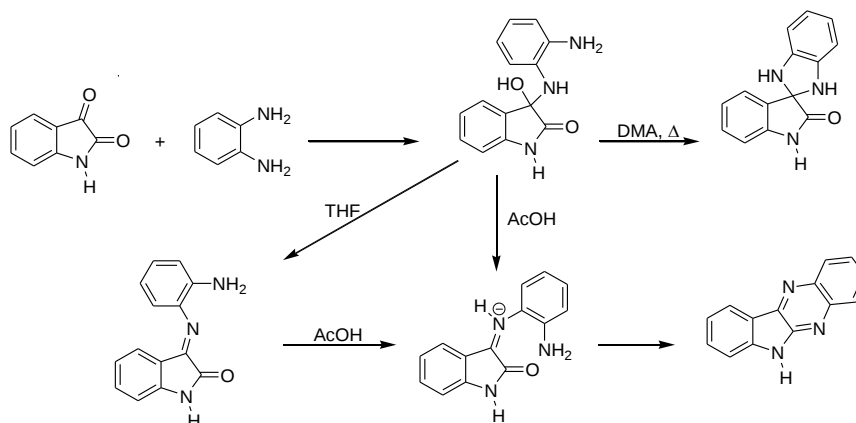


Schéma 44

IV.3.2. Les réactifs nucléophiles

IV.3.2.a. Réactifs nucléophiles oxygénés, soufrés et phosphorés

L'isatine et le 1-arylisatine s'hydrolysent dans des solutions alcalines, conduisant aux isatinates. Des études biologiques, ont montré des activités biologiques et pharmacologiques décrites pour les isatines, dûes à la présence des isatinates [122,123]. L'hydrolyse de l'isatine a montré que la variation du pH révèle l'existence d'un comportement complexe, pour les différentes étapes de la réaction dans la solution. (Schéma 45).

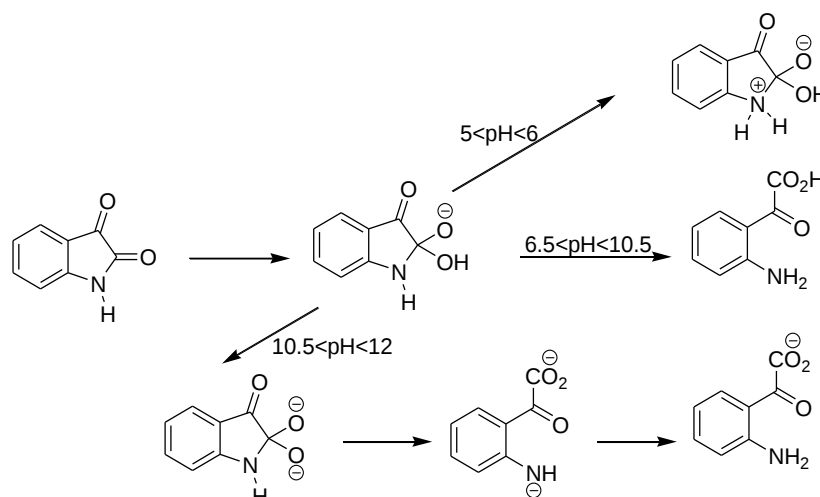


Schéma 45

La réaction de l'isatine avec le P_4S_{10} dans la pyridine donne le pentathiepino [6,7-b] indole [97] (Schéma 46).

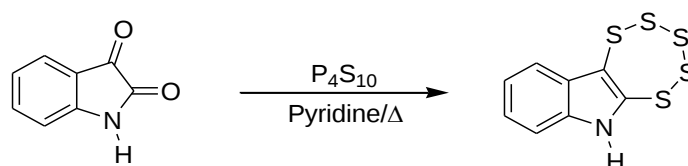


Schéma 46

L'addition des arylphosphites à l'isatine et aux dérivés *N*-substitués en position C-3 génère le dioxindolophosphite [124], et l'utilisation de chlorophosphites génère le 3-(3-Clorooxindolye) phosphine [125] (Schéma 47).

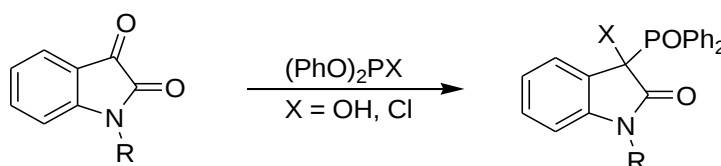


Schéma 47

IV.3.2.b. Réactifs nucléophiles carbonés

Le cyanure de potassium et le carbonate d'ammonium réagissent avec le 1-alkyl ou le 1-alcényle isatine générant des spiro hydantoïnes [126]. Ces composés sont des inhibiteurs de l'enzyme aldose-réductase, et ils sont utilisés en tant qu'agents hypoglycémiques (Schéma 48).

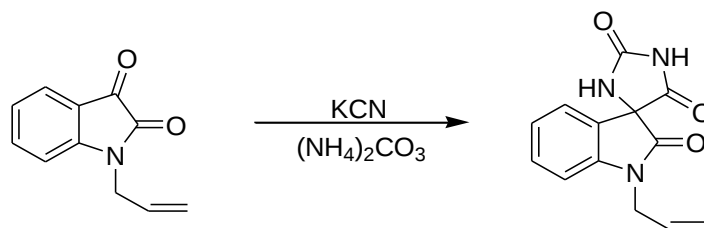


Schéma 48

La condensation de Knoevenagel, de l'isatine avec le cyanoacétate d'éthyle, conduit au 3-[cyano(éthoxycarbonyl)méthylène]-2-oxindoles. Les analyses par RMN et les calculs chimiques quantiques ont montré que le 3-[cyano(éthoxycarbonyl)méthylène]-2-oxindoles, obtenus par la réaction de l'isatine ou de 1-méthylisatine avec le cyanoacétate d'éthyle, existent sous forme d'un mélange des isomères E et Z. Ces expériences ont également montré que l'isomère E existe en équilibre entre deux conformations, le s-trans-cis et trans-s-trans [127] (Schéma 49).

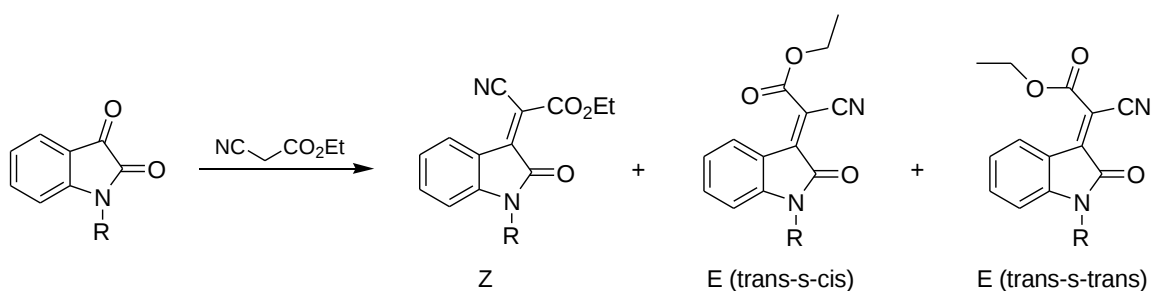


Schéma 49

Lorsque l'hydrolyse alcaline est effectuée avec le N-phénacyle ou le N-acétonyle isatine [128,129], on obtient les indoles 2-substitués après décarboxylation de l'acide 2-acylindole-3-carboxylique. Le mécanisme de cette réaction implique une réaction d'ouverture de cycle, suivie par une cyclisation par la condensation de Knoevenagel [130]. Cette méthode présente de nombreux avantages par rapport aux autres décrites précédemment pour l'obtention de dérivés indoliques, en raison des matières premières facilement disponibles (Schéma 50).

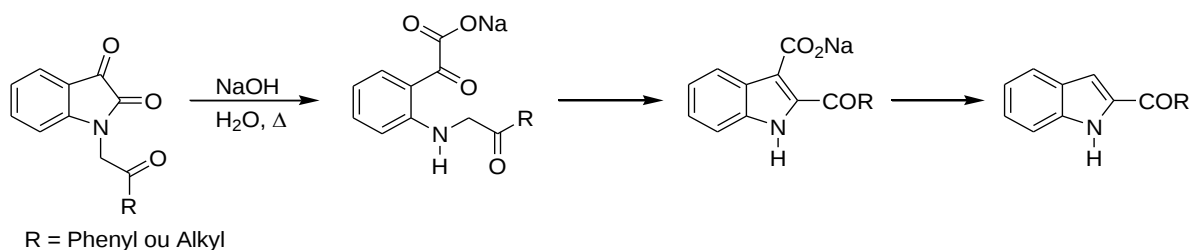


Schéma 50

IV.3.2.c. Réactifs nucléophiles halogénés

La réaction d'isatine dans le benzène à la température ambiante avec le pentachlorure de phosphore conduit au 3,3 dichloro-oxindole. Cet intermédiaire a été utilisé dans la synthèse des oxindoles substitués en position 3 en utilisant des agents nucléophiles tels que des amines, le KSCN et les thiols [131]. Par exemple, la 4-bromoisatine, après réaction avec le PCl_5 dans le toluène à reflux pendant huit heures fournit le 2,2-thiocétal, qui a été décomposé en 4-bromo-2-méthylthio-indoline-3-one [132] (Schéma 51).

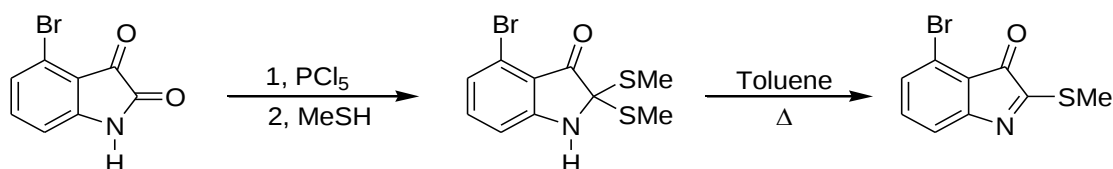


Schéma 51

Lorsque la réaction est réalisée avec du benzène au reflux un produit cristallin rouge a été obtenu. Ce composé a été caractérisé en tant que 2-chloro-3H-indole-3-one. Le 2-chloro-3H-indole-3-one a été également mis en réaction avec les phénols et le N,N -diméthylaniline pour donner des colorants [133] (Schéma 52).

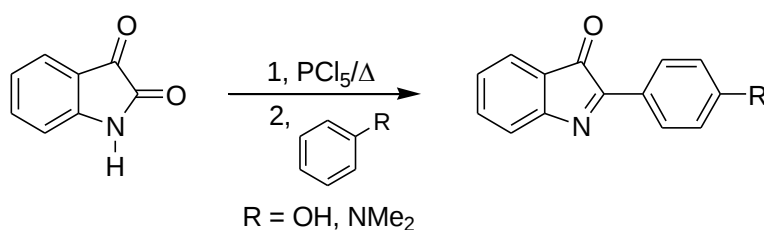


Schéma 52

IV.4. Les complexes métalliques

Le fragment cis α -dicarbonyl est un bon substrat pour la synthèse des complexes métalliques, seuls ou avec d'autres ligands. Leurs dérivés sont utilisés comme ligands et principalement ceux qui sont substitués en position C-3 tels que l'isatine-3-hydrazone et

l'isatine-3-imines portant un cycle hétéroaromatique supplémentaire. De cette manière, les bases de Schiff formées à partir d'un gel de silice sont utiles pour les cations divalents et de Fe (III) [134] (Figure 3).

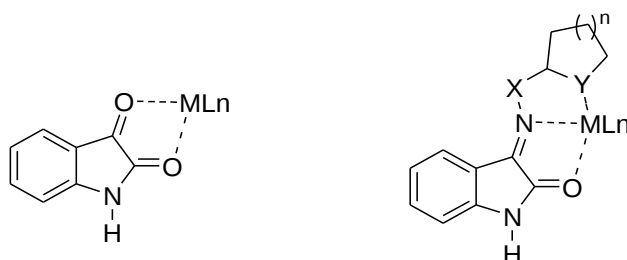


Figure 3

En raison de sa capacité à lier des ions ferriques, l'isatine-3-thiosemicarbazone peut être utilisé pour former des composites magnéto-polymères avec du poly (chlorure de vinyle) [135].

IV.5. Les squelettes Spiro-Fusionnés

Les isatines ont été utilisées dans l'architecture de différents types de formes spiro-hétérocycliques. Cette section comprend une série de réactions multi-composantes comportant l'isatine, en commençant par la synthèse des composés spiro-condensés à cinq chaînons par des réactions à trois composants. Ensuite, la synthèse de composés à six chaînons spiro-condensé. La conception des réactions impliquant trois ou plusieurs réactifs de départ, généralement appelées des réactions des multicomposants (MCR) est devenue un domaine important dans la recherche en chimie organique et médicinale [136-139]. Les avantages de la MCR sont : la minimisation des réactifs, des solvants, des coûts et du temps. D'autres avantages font de la MCR un outil efficace pour les chimistes de synthèse, tel que la facilité de séparation en évitant les procédures de purification compliquées et en minimisant également la formation des déchets chimiques [140].

La synthèse impliquant des réactions à trois composants des isatines (Schéma 53).

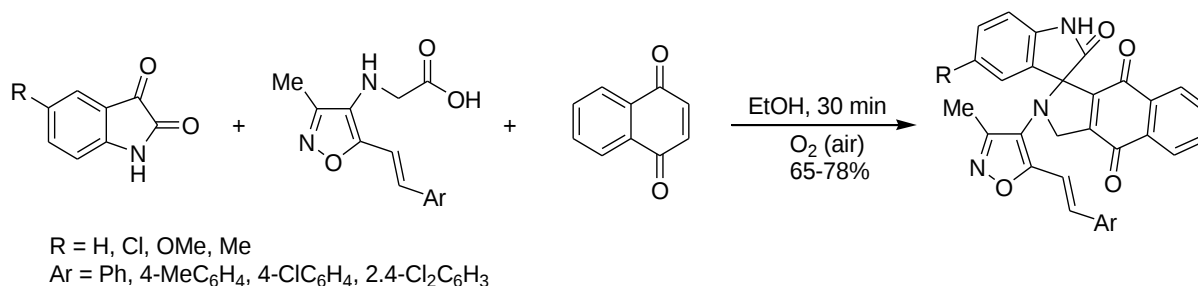


Schéma 53

La synthèse impliquant des réactions de quatre composants des isatines (Schéma 54)

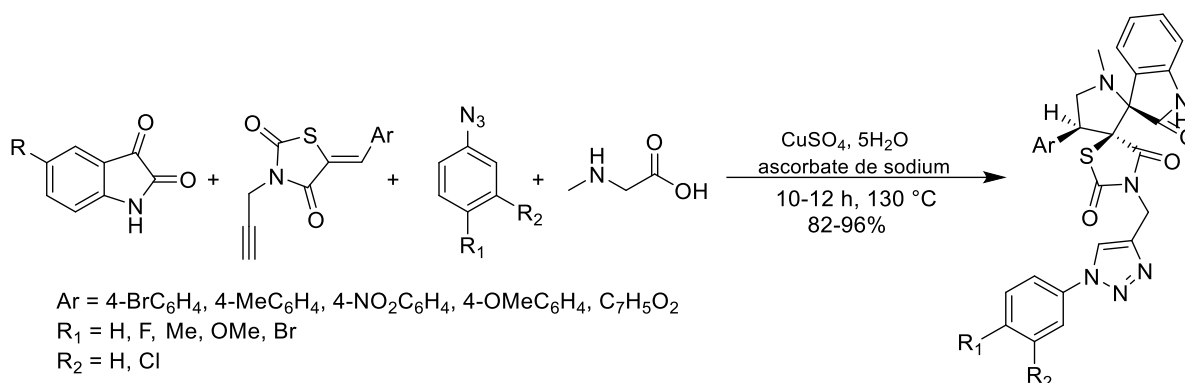


Schéma 54

La synthèse impliquant des réactions de cinq composants des isatines sous action de (TSA) l'acide toluènesulfonique au reflux (Schéma 55).

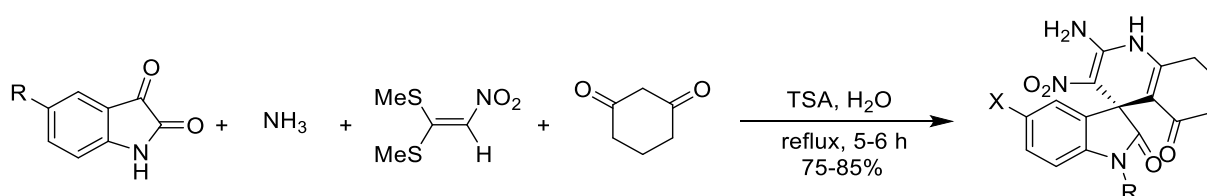


Schéma 55

V. Les activités biologiques de l'isatine

L'isatine et ses dérivés présentent des activités intéressantes dans plusieurs domaines en raison de leur gamme diversifiée d'applications potentielles dans les domaines cliniques et médicaux. Les isatines et leurs analogues ont formé un domaine de recherche autour de leurs propriétés anticancéreuses, anticonvulsivants, antibactériennes et sédatives.

V.1. Activité sur le système nerveux central

V.1.1. Activité antidépresseur

L'isatine est un produit de dégradation de certains neurotransmetteurs, dont la dopamine et la sérotonine. Ainsi, le niveau d'isatine est élevé chez les patients souffrant de stress (les patients atteints de la maladie de Parkinson et les femmes enceintes). En effet, l'isatine est un inhibiteur de la monoamine oxydase B, une enzyme qui catalyse la dégradation initiale de la dopamine et de la sérotonine. Cet effet inhibiteur fait de l'isatine une sorte d'antidépresseur qui va soulager les symptômes des patients souffrant de la maladie de Parkinson [141-143].

V.1.2. Activité anticonvulsivante

Les spiro [1,3-dioxolane-2,3'-indoline]-2'-ones (Figure 4) ont été synthétisés et testés pour une activité anticonvulsivante [144], ces composés soumis pour le dépistage présentaient la capacité de protéger les souris contre les attaques induites électriquement et chimiquement.

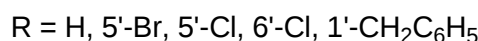
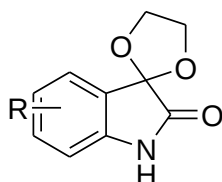


Figure 4

Les pyrido [2,3-b] indoles ont été synthétisés pour le traitement des maladies du système nerveux central [145] via les récepteurs de métabotrophique glutamate (Figure 5). Ils sont utilisés également pour le traitement de l'épilepsie et la maladie de Parkinson.

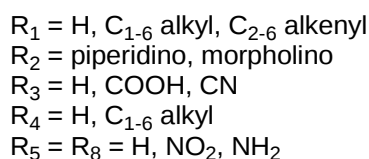
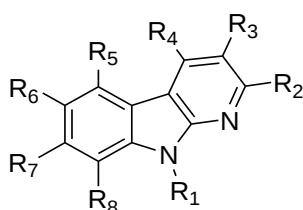


Figure 5

V.1.3. Activité anxiolytique

L'isatine s'est révélé comme anxiolytique, elle réagit comme inhibiteur de la liaison d'acide nucléique peptidique (ANP) à son récepteur, a un effet anxiogène sur les animaux. Palit et ses collaborateurs [146], ont étudié les effets comportementaux de l'isatine, ils ont montré que l'isatine est un constituant essentiel du tribulin marqueur endocoïde de stress et de l'inquiétude (Figure 6).

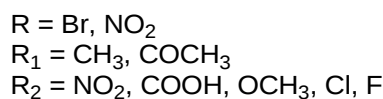
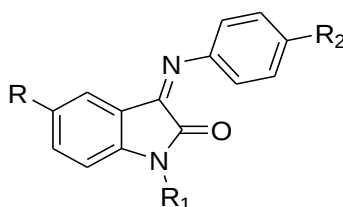


Figure 6

V.2. Activité chimiothérapeutique

V.2.1. Activité antibactérienne

Les isatines sont des hétérocycles biologiquement actifs. Ainsi, plusieurs dérivés de la *N*-alkylisatine (Figure 7) ont été évalués contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *saccharomyces cervisiae*. Ces composés ont montré une bonne activité contre les *S. aureus* et *E. coli* [147].

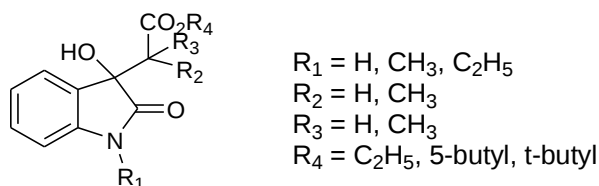
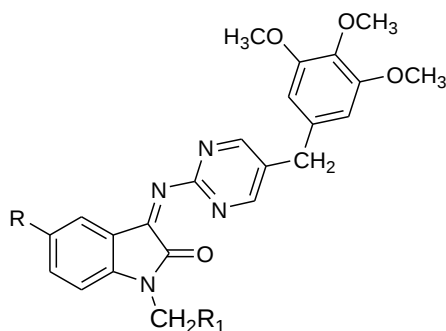


Figure 7

D'autres dérivés de la base de la Schiff synthétisé à partir de trimthoprim et de base de *N*-Mannich (Figure 8), ont montré une bonne activité contre le *vibro-cholerae*, *shigella boydii*, *enterbacter faecalis* et *edward siella tardis* 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*. Ces produits ont inhibé le VIH IIB avec EC₅₀ de 7.6 à 12.3 µg/ml [148-153].



$R_1 = \text{N(CH}_3)_2, \text{N(C}_2\text{H}_5)_2, \text{morpholino, piperidino, pyrrolidino, sulphamethoxazolo}$

Figure 8

V.2.2. Activités anti-VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un lentivirus qui cause le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), [154,155] dans lequel l'effondrement progressif du système immunitaire humain permet à des infections et à des cancers de prospérer, conduisant à la mortalité. Le développement des médicaments avec une activité anti-VIH a acquis une place importante dans la recherche actuelle. Ainsi, les dérivés de l'isatine ont affirmé leur pertinence et leur relative activité anti-VIH [156].

La Figure 9 illustre la *N*-méthylisatin- β -4',4'-diéthylthiosemicarbazone qui présente l'inhibition du VIH, par leur action sur la transcriptase des protéines virales [157].

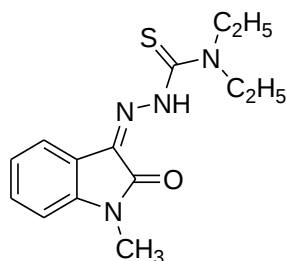
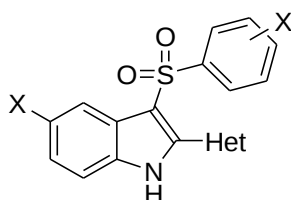


Figure 9

Britcher et Susan ont préparé des inhibiteurs de VIH dérivés de l'indole substitué en position 2 par des hétérocycles (Figure 10). Ces indoles et leurs sels sont utiles comme inhibiteur de la VIH transcriptase inverse, et pour le traitement et la prévention du VIH.

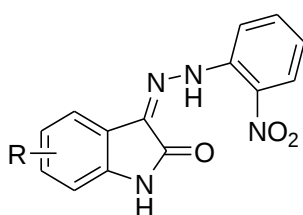


X= halo, NO₂, cyano, C₁₋₄ alkoxy ou alkylamine, sulfonamido
Het= 2-pyrazolo, 3-triazolo

Figure 10

V.2.3. Activité anticancéreuse

Certains dérivés de l'isatine sont également doués de propriétés antiseptiques et sont des inhibiteurs de radicaux libres, donc potentiellement anticancéreux. Popp et Pajouhesh ont préparé la 3-*o*-nitrophénylhydrazone isatine, par condensation de l'isatine avec l'*o* nitrophénylhydrazine [158]. Ces composés sont actifs contre Walker carcinoma-256 et inactifs contre la lignée cellulaire (leucémie) (Figure 11).



R = H, 4-CF₃, 5-Br, 5-Cl, 5-F, 5-OCH₃, 5-CH₃, 5-NO₂,
5-SO₃H, 7-Cl, 7-CH₃, 4-Cl-7-OCH₃, 6-Cl-5-OCH₃,
4-Cl-7-CH₃, 4,7-(Cl)₂, 5,7-(CH₃)₂, 6,7-(CH₃)₂

Figure 11

V.2.4. Activité anti parasitaire

Des recherches récentes ont décrit l'utilisation de l'hybridation moléculaire vers la synthèse des β -lactam-7-chloroquinoléine et l'évaluation de leurs profils antipaludiques. Une activité contre la *P. falciparum* a été observée pour être dépendante des *N*-substituants de cycle β -lactam (Figure 12). Ces produits ont montré des activités antipaludiques importantes [159].

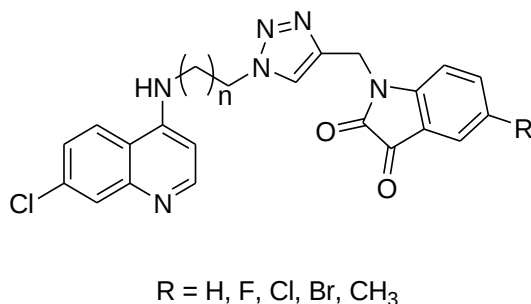


Figure 12

V.3. Autres activités

Baylis et Hillman ont synthétisé des *N*-cinnamyle substitués, dérivés de l'isatine et ils ont évalué leur activité antituberculeuse sur la souche de *Mycobacterium tuberculosis* par la méthode de dilution en gélose. L'activité anti-cancéreuse, pour les mêmes composés a également été projetée sur quatre lignées cellulaires différentes [160] (Figure 13).

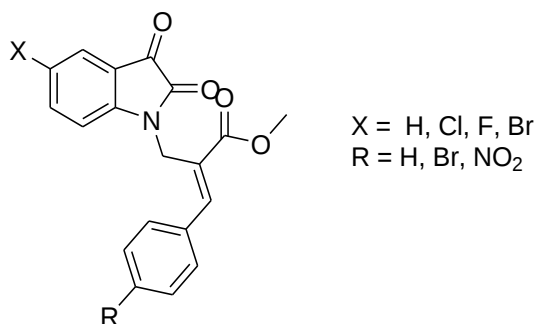


Figure 13

Quelques bases de Mannich ont été rapportées comme des inhibiteurs efficaces de corrosion en milieu acide, ces inhibiteurs organiques utilisés ont généralement des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent être des sites actifs pour le processus de chimisorption. Le 1-allyl-1H-indole-2,3-dione dérivé de l'isatine agit comme un excellent inhibiteur de la corrosion de l'acier au carbone dans une solution de HCl 1M [161].

VI. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une étude bibliographique sur les différentes méthodes, décrites dans la littérature, adoptées pour la préparation et la réactivité de l'isatine et ses dérivés.

Ainsi, nous avons fait le point sur l'importance de ces composés qui peuvent être utilisés dans la conception des complexes métalliques et spirocycliques, et aussi, leur intérêt biologique dans le domaine médical, comme des agents antitumoraux, anti inflammatoires...etc.

En effet, les dérivés de l'isatine sont utilisés quasiment dans tous les domaines de la vie quotidienne, notamment en médecine, en microbiologie et en pharmacologie. L'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques et de tester leurs applications dans différents domaines.

Références

- [1] E. Abele, R. Abele, O. Dzenibs, *Chemistry of Hetrocyclic Compounds*. **39**, 1 (2003).
- [2] E.G. Mesropyan, G.B. Ambrtsumyan, A.A. Avetisyan, R. *J. Org. Chem.* **39**, 1130 (2003).
- [3] M. Alam, M. Younas, M.A. Zafar, Naeem. Pak. *J. Sci. Ind. Res.* **32**, 246 (1989).
- [4] S.J. Garden, J.C. Torres, A.A. Ferriera, R.B. Silva, A.C. Pinto. *Tetrahedron. Lett.* **38**, 1501 (1997).
- [5] G.K. Jnaneswara, A.V. Bedekar, V.H. Deshpande. *Synthetic. Commun.* **29**, 3627 (1999).
- [6] T. Kearney, P.A. Harris, A. Jackson, J.A. Joule, *Synthesis*, 769 (1992).
- [7] G. Loloiu, O. Maior. *Rev. Roum. Chim.* **42**, 67 (1997).
- [8] Y. Fukuda, Y. Itoh, K. Nakatani, S. Terashima. *Tetrahedron.* **50**, 2793 (1994).
- [9] W.A. Lopes, G.A. Silva, L.C. Sequeira, A.L. Pereira, A.C. Pinto. *J. Braz. Chem. Soc.* **4**, 34 (1993).
- [10] W.J. Welstead Jr, H.W. Moran, H.F. Stauffer, L.B. Turnbull, L.F. Sancilio. *J. Med. Chem.* **22**, 1074 (1979).
- [11] A. Taylor. *J. Chem. Res.* 347 (1980).
- [12] K.C. Rice, B.J. Boone, A.B. Rubin, T.J. Rauls. *J. Med. Chem.* **19**, 887 (1976).
- [13] P.G. Gassman, B.W. Cue Jr, T.Y. Luh. *J. Org. Chem.* **42**, 1344 (1977).
- [14] P.G. Gassman, B.W. Cue Jr. U.S. Patent No 2,815,609 (1978).
- [15] P.G. Gassman. U.S. Patent No 3,000,338 (1980).
- [16] P.G. Gassman, B.W. Cue Jr. U.S. Patent No 4186132 (1980).
- [17] P.G. Gassman. U.S. Patent No 4252723 (1981).
- [18] S.W. Wright, L.D. McClure, D.L. Hageman. *Tetrahedron. Lett.* **37**, 4631 (1996).
- [19] P. Hewawasam, N. Meanwell. *Tetrahedron. Lett.* **35**, 7303 (1994).
- [20] C. Rivalle, E. Bisogni. *J. Heterocyclic. Chem.* **34**, 441 (1997).
- [21] K. Smith, G.A. El-Hiti, A.C. Hawes. *Synlett.* **1**, 945 (1999).
- [22] J. Parrick, A. Yahya, Y. Jin. *Tetrahedron. Lett.* **25**, 3099 (1984).
- [23] J. Parrick, A. Yahya, A.S. Ijaz, J. Yizun. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1.* 2009 (1989).
- [24] E.A. Kraynack, J.E. Dalgard, F.C.A. Gaeta. *Tetrahedron. Lett.* **39**, 7679 (1998).
- [25] A.D Baker, D. Wong, S. Lo, M. Bloch, G. Horozoglu, N.L. Goldman, R. Engel, D.C. Riotta. *Tetrahedron. Lett.* 215 (1978).
- [26] E. Lokmane, L. Larina, I. Mazeika, J. Freimanis. *Latv. P.S.R. Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.* 699 (1980).
- [27] T. Benincori, R. Fusco, F. Sannicolo. *Gazz. Chim. Ital.* **120**, 635 (1990).
- [28] Y. Cheng, S. Goon, O. Meth-Cohn. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. T. 1.* 1619 (1998).
- [29] O.N. Chupakhin, V.L. Rusinov, D.G. Beresnev, H. Neunhoeffer. *J. Heterocycl. Chem.* **34**, 573 (1997).
- [30] F. Ozawa, H. Yanagihara, A. Yamamoto. *J. Org. Chem.* **51**, 415 (1986).
- [31] J. Bergman. *Tetrahedron. Lett.* **30**, 1837 (1989).
- [32] J.H. Rigby, M. Qabar. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 8975 (1991).
- [33] J.H. Rigby, M.E. Mateo. *Tetrahedron.* **52**, 10569 (1996).
- [34] S.J. Garden, J.C. Torres, A.C. Pinto. *J. Braz. Chem. Soc.* **11**, 441 (2000).
- [35] J. Reisch, K. Schiwiek. *Acta. Pharm. Turc.* **35**, 39 (1993).
- [36] M. Ischia, G. Prota. *Gazz. Chim. Ital.* **116**, 407 (1986).
- [37] T. Ohnuma, H. Kasuya, Y. Kimura, Y. Ban. *Heterocycles.* **17**, 377 (1982).
- [38] G. Beggiato, G. Casalboremiceli, A. Geri, D. Pietropaolo. *Ann. Chim.* **83**, 355 (1993).
- [39] A. Dinner, E. Rickard. *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 333 (1978).
- [40] L. Arsenijevic, M. Bogavac, S. Pavlov, V. Arsenijevic. *Arh. Farm.* **35**, 39 (1985).
- [41] B.R. Boar, A.J. Cross. *PCT Int. Appl.* WO 93 12,085 (1993).
- [42] J.M. Muchowski, P.H. Nelson. *Tetrahedron. Lett.* **21**, 4585 (1980).
- [43] J. Tatsugi, K. Ikuma, Y. Izawa. *Heterocycles.* **43**, 7 (1996).

- [44] O.M. Radul, G.I. Zhungietu, M.A. Rekhter, S.M. Bukhanyuk. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1562 (1980).
- [45] O.M. Radul, G.I. Zhungietu, M.A. Rekhter, S.M. Bukhanyuk. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 353 (1983).
- [46] K.C. Majumdar, A.K. Kundu, P. Chatterjee. *J. Chem. Res.* 460 (1996).
- [47] D.S.C. Black, D.J. Brockway, G.I. Moss. *Aust. J. Chem.* **39**, 1231 (1986).
- [48] Q. Li, J. Yang, W. Fan. *Huaxue Tongbao.* 35 (1991).
- [49] N.P. Dormidontova. *Nauka-Farm. Prakt.* 63 (1984).
- [50] K. Hamada, S. Tanaka, T. Suzukamo, S. Morisada, M. Fukui, K. Kadota, T. Okuda. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* JP 60,246,395 (1985).
- [51] K.C. Joshi, V.N. Pathak, R. Gupta. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2**, 15 (1992).
- [52] T. Haga, H. Nagano, M. Enomoto, K. Morita, M. Sato. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* JP 63,313,770 (1988).
- [53] M.A. Rekhter, L.M. Zorin, G.I. Zhungietu. U.S.S.R. 642,306 (1979).
- [54] E. Bayer, K. Geckeler. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **91**, 568 (1979).
- [55] N.A. Aliev, E.I. Ahmad-Hasan, A. Abdusamatov. Deposited Doc. VINITI 215-78 (1978).
- [56] K. Khuseinov. *Dokl. Akad. Nauk Tadzh. SSR.* **19**, 30 (1976).
- [57] A.B. Tomchin, G.A. Shirokii, V.S. Dmitrukha. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 83 (1976).
- [58] J.E. Dombrowski, P.G. Mattingly. *Eur. Pat. Appl.* EP 369,344 (1990).
- [59] G.M. Coppola. *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1249 (1987).
- [60] M. Jancevska, B. Stojceva. *Glas. Hem. Tehnol.* **2**, 53 (1975).
- [61] I. Zawadowka. *Acta. Pol. Pharm.* **32**, 33 (1975).
- [62] R.S. Varma, S. Chauhan, C.R. Prasad. *Indian J. Chem. Sect. B.* **24**, 280 (1985).
- [63] R.P. Gupta, N.L. Narayana. *Pharm. Acta. Helv.* **72**, 43 (1997).
- [64] A.C. Pinto, F.S.Q. Silva, R.B. Silva. *Tetrahedron. Lett.* **35**, 8923 (1994).
- [65] A.B. Tomchin, S.P. Fradkina, I.M. Krylova, Z.A. Khromenkova. *Zh. Org. Khim.* **22**, 2409 (1986).
- [66] D.S.C. Black, M.C. Bowyer, M.M. Catalano, A.J. Ivory, P.A. Keller, N. Kumar, S.J. Nugent. *Tetrahedron.* **50**, 10497 (1994).
- [67] S. Nishigashi, M. Sakae, S. Takamatsu. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* 61 91,163 (1986).
- [68] S. Nishigashi, M. Sakae, S. Takamatsu. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* 61 91,168 (1986).
- [69] D.S.C. Black, N. Chaichit, B.M. Gatehouse, G.I. Moss. *Aust. J. Chem.* **40**, 1745 (1987).
- [70] Y. Kondo, Y. Mitadera, S. Nozoe. *Yakugaku. Zasshi.* **105**, 724 (1985).
- [71] A.B. Tomchin, I.M. Krilova. *Zh. Org. Khim.* **22**, 2420 (1986).
- [72] A.B. Tomchin, I.V. Tumanova. *Zh. Org. Khim.* **26**, 1327 (1990).
- [73] L.I. Mazhilis, P.B. Terent'ev, V.A. Bolotin. *Chem. Heterocycl. Compd.* **25**, 50 (1989).
- [74] J. Gasparic, T. Vontor, A. Lycka. *D. Snobl. Collect. Czech. Chem. Commun.* **55**, 2963 (1990).
- [75] M. Gopal, G. Srivastava, U.C. Pande, R.D. Tiwari. *Microchim. Acta.* 215 (1977).
- [76] F. Martinez, H. Naarmann. *Synth. Met.* **39**, 195 (1990).
- [77] G.K. Jnaneswara, V.H. Deshpande. *J. Chem. Res.* 632 (1999).
- [78] R. Bouhfid, N. Joly, M. Massoui, R. Cecchelli, V. Lequart, P. Martin, E. M. Essassi. *Heterocycles.* **56**, 2949 (2005).
- [79] R. Bouhfid, *Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences Rabat.* (2007).
- [80] W. Czuba, D. Sedzik-Hibner. *Pol. J. Chem.* **63**, 113 (1989).
- [81] G. Reissenweber. US 4316020 (1982).
- [82] G. Reissenweber, D. Mangold. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **92**, 196 (1980).
- [83] A. Kamal. *J. Org. Chem.* **56**, 2237 (1991).
- [84] G.M. Coppola. US 4,212,804 (1980).
- [85] Y. Christidis, A. Schouteeten. *Brit. UK Pat. Appl.* GB 2,096,611 (1982).

- [86] E.L. Zaitseva, A.N. Flerova, R.M. Gitina, L.N. Kurkovskaya, E.N. Teleshov, A.N. Pravednikon, E.S. Botvinnik, N.N. Shmagina, E.L. Gefter. *Zh. Org. Khim.* **12**, 1987 (1976).
- [87] D. Sicker, F. Fiebig, G. Mann. Ger (East) DD 263,756 (1989).
- [88] J.B. Campbell Jr. T.V. Davenport. *Synth. Commun.* **19**, 2255 (1989).
- [89] A. Sahu, A. Chatterjee. *Indian J. Chem. Sect. B.* **29**, 603 (1990).
- [90] G. Reissenweber, D. Mangold. US 4297491 (1981).
- [91] G. Reissenweber, R. Niess. Ger. Offen. DE 3,323,975 (1984).
- [92] M.J.E. Hewlins, A.H. Jacson, A.M. Oliveira-Campos, P.V.R. Shannon. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2906 (1981).
- [93] R. Menicagli, C. Malanga, L. Lardicci. *Chim. Ind. (Milan)*. **59**, 652 (1977).
- [94] C. Mirand, G. Massiot, J. Lévy. *J. Org. Chem.* **47**, 4169 (1982).
- [95] V.G. Dzyubenko, P.I. Abramenko, *Zh. Vses. Khim. Ova. Im. D.I. Mendeleeva*. **31**, 229 (1986).
- [96] I. Hashiba, Y. Ando, I. Kawakami, R. Sakota, K. Nagano, T. Mori. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* 79 70,265 (1979).
- [97] J.J. Brunet, R. Chauvin, F. Kindela, D. Neibecker. *Tetrahedron. Lett.* **35**, 8801 (1994).
- [98] Y. Ono, F. Nishimura, K. Tamaki, K. Fujii. *Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho.* 79 151,963 (1979).
- [99] S.B. Kadin. US 4,730,004 (1988).
- [100] R.E. Holmes, G.P. Jourdan. U.S. Publ. Pat. Appl. B 427,946 (1976).
- [101] T. Zhong. *Huaxue Tongbao*. 35 (1986).
- [102] L.H. Kuo, J.P. Hsu, C.T. Chen. US 5973165 (1999).
- [103] C. Papageorgiou, X. Borer. *Helv. Chim. Acta*. **71**, 1079 (1988).
- [104] W.B. Bennett, D.L. Wharry, T.H. Koch. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2345 (1980).
- [105] J.W. Cornforth. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1976) 2004.
- [106] J. Bergman, P. Engelhardt, A.I. Kiss, J.O. Lindström, K. Wärnmark. *Chem. Heterocycl. Comp.* **35**, 1 (1988).
- [107] M. Ogata, H. Matsumoto, *H. Chem. Ind.* 1067 (1976).
- [108] S. Ranganathan, D. Ranganathan, P.V. Ramachandran, M.K. Mahanty, S. Bamezai, *Tetrahedron*. **37**, 4171 (1981).
- [109] J. Bergman, R. Carlsson, J.O. Lindström. *Tetrahedron. Lett.* **40**, 3611 (1976).
- [110] Molloy, B.B U.S. 3,882,236 (1975).
- [111] F.A. Snavely, S. Un. *J. Org. Chem.* **46**, 2764 (1981).
- [112] K.C. Joshi, V.N. Pathak, S.K. Jain. *Pharmazie*. **35**, 677 (1980).
- [113] W.O. Foye, T.L. Lemke, D.A. Williams. *Principles of Medicinal Chemistry*, Williams; Wilkins, 4 ed.; Media, 856 (1995).
- [114] J. Ashby, E.M. Ramage. *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 1501 (1978).
- [115] J. Bergman, C. Stalhandske, H. Vallberg. *Acta Chem. Scand.* **51**, 753 (1997).
- [116] M. Ogata, H. Matsumoto, K. Tawara. *Eur. J. Med. Chem.* **16**, 373 (1981).
- [117] V.A. Singh, R.S. Varma, S.D. Dwivedi, H.N. Verma. *Indian Drugs*. **22**, 582 (1985).
- [118] Bergman, J.O.E.; Aokerfeldt, S.G. PCT Int. Appl. WO 87 04,436 (1987).
- [119] K.D. Banerji, A.K.D. Mazumdar, K. Kumar, S.K. Guha. *J. Indian Chem. Soc.* **56**, 396 (1979).
- [120] A.G. Drushlyak, A.V. Ivashchenko, V.V. Titov. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1544 (1984).
- [121] K. Niume, F. Toda, K. Uno, M. Hasegawa, Y. Iwakura. *J. Polymer Sci. Polymer Chem. Ed.* **21**, 615 (1983).
- [122] D. Maysinger, M. Birus, M. Movrin. *Pharmazie*. **37**, 779 (1982).
- [123] H. Stünzi. *Aust. J. Chem.* **34**, 365 (1981).
- [124] M.M. Sidky, W.M. Abdou, A.A El-Kateb, F.H. Osman, N.M. Abdel-Rahman. *Egypt. J. Chem.* **27**, 817 (1984).

- [125] A.I. Razumov, P.A. Gurevich, S.K. Nurtdinov, S.A. Muslimov, L.M. Tyl'nova. *Zh. Obshch. Khim.* **47**, 1421 (1977).
- [126] H. Otomasu, S. Ohmiya. *Japan. Kokai* 75,137, 976 (1975).
- [127] H. Junek, R. Dworczak, H. Sterk, W. Fabian. *Liebigs Ann. Chem.* 1065 (1989).
- [128] G.I. Zhungieto, L.M. Zorin, M.A. Rekhter. *Izv. Akad. Nauk Mold. SSR, Ser. Biol. Khim. Nauk.* 57 (1981).
- [129] A.H. Jackson, N. Prasitpan, P.V.R. Shannon, A.C. Tinker. *J. Chem. Soc. Perkin. T.1.* 2543 (1987).
- [130] D.S.C.Black, L.C.H. Wong. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 200 (1980).
- [131] A.R. Katrizky, W.Q. Fan, A.E. Koziol, G.I. Palenik. *J. Heterocycl. Chem.* **26**, 821 (1989).
- [132] J.T. Baker, C.C. Duke. *Aust. J. Chem.* **29**, 1023 (1976).
- [133] J.M. Adam, T. Winkler. *Helv. Chim. Acta.* **67**, 2186 (1984).
- [134] E.M. Soliman. *Anal. Lett.* **31**, 299 (1998).
- [135] A. Kosturiak, J. Polavka, L. Valko, J. Slama, A. Gruskova, M. Miglierini. *J. Magn. Mater.* **153**, 184 (1996).
- [136] J.D. Sunderhaus, S.F. Martin. *Chem. Eur. J.* **15**, 1300 (2009).
- [137] G. Guillena, D.J. Ramon, M. Yus. *Tetrahedron. Asymmetr.* **18**, 693 (2007).
- [138] H. Liu, G. Dou, D. Shi. *J. Comb. Chem.* **12**, 633 (2010).
- [139] Y.M. Litvinov, A.A. Shestopalov, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopaqlov. *J. Comb. Chem.* **11**, 914 (2009).
- [140] E. Rajanarendar, S. Ramakrishna, K.G. Reddy, D. Nagaraju, Y.N. Reddy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 3954 (2013).
- [141] V. Glover, J.M. Halket, P.J. Watkins, A. Clow, B.L. Goddwin, M.J. Sandler. *Neurochem.* **5**, 656 (1988).
- [142] J. Seidel, J. Wenzel. *Pol. J. Pharmacol.* **35**, 407 (1979).
- [143] I.M. Mc Intyre, T.R. Norman. *J. Neural. Transm.* **79**, 35 (1990).
- [144] Milind Rajopadhyet and Frank D. Popp. *J. Med. Chem.* **31**, 1001-1005 (1988).
- [145] H. P. Olesen, A. Kanstrup, Den. Pat. 97, 05, 137. *Chem. Abstr.* **126** (1997).
- [146] G. Palit, R. Kumar, G.K. Patnaik, S.K. Bhattacharya. *Biogenic. Amines*, **13**, 131 (1997).
- [147] S. Dilber, M. Saban, A. Gelinco, L. Arsenijevi, M. Bogavac, S. Pavlov. *Pharmazie.* **45**, 800 (1990).
- [148] S.N. Pandeya, D. Sriram. *Acta. Pharm. Turc.* **40**, 33 (1998).
- [149] S.N. Pandeya, P. Yogeewari, D. Sriram, G. Nath. *Bull. Chim. Farm.* **137**, 321 (1998).
- [150] S.N. Pandeya, C.G. Sundari, M. Mariammal, M. Saravanan, P.S. Balaji, S.S. Kumar, D. Sriram. *Indian J. Pharm. Sci.* **60**, 280 (1998).
- [151] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq. *Eur. J. Pharm. Sci.* **9**, 25 (1999).
- [152] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq. *Indian J. Pharm. Sci.* **61**, 358 (1999).
- [153] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq. *Arzneim. Forsch.* **50**, 55 (2000).
- [154] R.A. Weiss. *Science.* **260**, 1273 (1993).
- [155] D.C. Douek, M. Roederer and A. Koup. *Annu. Rev. Med.* **60**, 471 (2009).
- [156] M.R. Islam, J. Abedin and K. Khayer. *Indian J. Chem., Sect. B.* **40**, 240 (2001).
- [157] Y. Teitz, D. Ronen, A. Vansover, T. Stematsky, J. L. Riggs. *Antiviral Res.* **24**, 305 (1994).
- [158] F. D. Popp, H. Pajouhesh. *J. Pharm. Sci.* **72** 318 (1983).
- [159] R. Raj, P. Singh, P. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar. (2013). *Eur. J. Med. Chem.* **62**, 590-596 (2013).
- [160] B.K. Sriramoju, R. Mettu, K. Golla, J.R. Vaidya, Y. Perumal, S. Darmarajan. *Med. Chem. Res.* **23**, 1934-1940 (2014).
- [161] H. Zarrok, K. Al Mamari, A. Zarrouk, R. Salghi, B. Hammouti, S.S. Al-Deyab, E.M. Essassi, F. Bentiss, H. Oudda. *Int. J. Electrochem. Sci.* **7**, 10338-10357 (2012).

CHAPITRE II

Les réactions d'alkylation de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione

I. Introduction

L'objectif de cette seconde partie consiste à réaliser des réactions d'alkylation du noyau de 5-bromo-isatine, permettant l'accès à de nouveaux composés *N*-alkylés. Cette méthode consiste en la condensation du sel d'isatine obtenu par déprotonation par une base forte, avec des halogénures d'alkyle ou des sulfates d'alkyles.

Les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace qui est basée sur la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [1-4]. Cette méthode présente plusieurs avantages, elle est facile à exécuter et conduit à un bon rendement avec un gain d'énergie très important. Selon la nature de la base utilisée, on distingue deux types de catalyse :

- La CTP liquide / liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- La CTP solide / liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans le DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-*n*-butylammonium.

De notre part, nous avons adopté la réaction de *N*-alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide / liquide pour la synthèse de nouveaux composés (*N*-alkylisatines), en présence du carbonate de potassium comme base, du bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA) comme catalyseur.

II. Alkylation de 5-Bromo isatine, caractérisation spectrale et étude cristallographique

II.1. Action des chaînes carbonées monohalogénées

Nous avons adopté l'alkylation de la 5-bromo isatine par différentes chaînes carbonées (bromoalcane à longues chaînes) dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide dans le diméthylformamide, en présence du carbonate de potassium comme base, du bromure de tétra-*n*-butylammonium comme catalyseur, avec 1,1 équivalent d'agent alkylant. Dans tous les cas, il nous a été possible d'isoler exclusivement les *N*-alkylisatines correspondantes avec un bon rendement (Schéma 56).

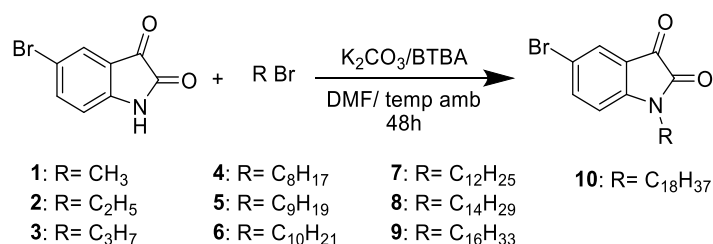


Schéma 56

La structure des produits alkylés a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et ^{13}C). Sur le spectre RMN ^1H du composé **10** (Figure 14), on observe des signaux vers 1.26 ppm relatifs aux hydrogènes liés aux carbones de la chaîne *N*-alkyle puis d'autres signaux à 7.7 et 7.6 ppm relatifs aux protons du cycle aromatique.

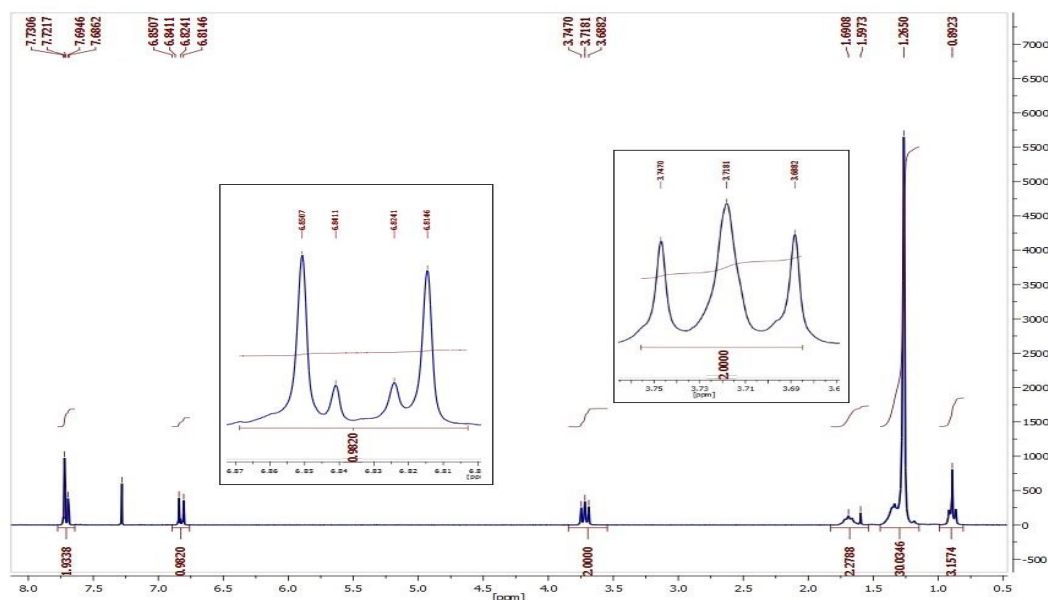


Figure 14 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **10**.

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **10** (Figure 15) on observe la présence de deux signaux à 180,4 et 160,3 ppm correspondants aux deux carbones ($\text{C}=\text{O}$), puis des signaux de 23,8 à 30,2 ppm relatifs aux carbones de la chaîne *N*-alkyle.

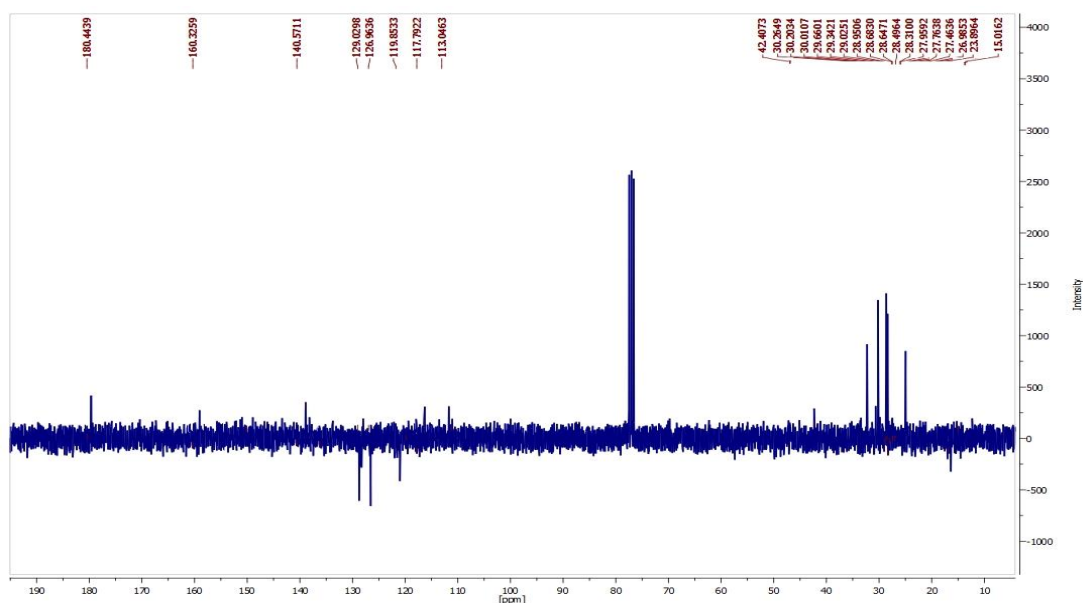


Figure 15 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **10**.

- **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-méthylindoline-2,3-dione**

L'importance de l'analyse par diffraction aux Rayons X d'un monocristal permis la détermination de la structure complète du composé synthétisé. Les cristaux utilisés dans cette étude ont été obtenus lors de l'évaporation de la solution du composé dissout dans l'éthanol ou l'hexane à température ambiante. Les cristaux obtenus se présentent sous forme d'aiguilles de différentes couleurs.

L'analyse par diffraction aux rayons X, les données de raffinement de la cellule et la réduction des données ont été analysées par l'appareil Brucker APEX2, SAINT [5]. Le programme utilisé pour résoudre la structure est SHELXL 2014 [6], les programmes utilisés pour affiner la structure sont SHELXL 2014 [7] et graphiques moléculaires: Ortep-3 pour Windows [8] et publCIF [9].

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique du composé **1** se présentent sous forme d'aiguilles rouges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$. La structure moléculaire du composé **1** est présentée dans la figure 16. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 1.

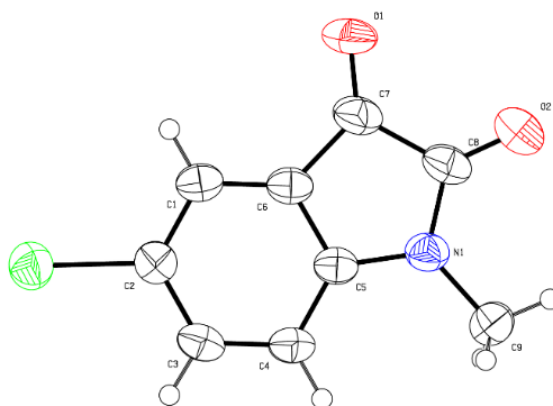


Figure 16 : ORTEP du composé **1** avec l'étiquetage atomique [10].

Tableau 1 : Données cristallographiques du composé **1**.

C ₉ H ₆ BrNO ₂	Z = 4
M _r = 240.06	F(000) = 472
Monoclinique, P2 ₁ /n	Radiation type : Mo K α , λ = 0.71073 Å
Température = 296 K	μ = 4.68 (mm ⁻¹)
a = 4.0634 (1) (Å)	Crystal size (mm) 0.77 × 0.22 × 0.03
b = 11.9235 (3) (Å)	Dx = 1.829 Mg m ⁻³
c = 18.0978 (5) (Å)	θ = 2.8–25.6°
β = 96.170 (2)°	Needle, red
V = 871.76 (4) (Å ³)	2540 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	1790 reflections with I > 2 σ (I)
Radiation source: sealed tube	R _{int} = 0.045
ϕ and ω scans	$\theta_{\max}$ = 30.5°, $\theta_{\min}$ = 3.4°
11542 measured reflections	h = -5 to 5
T _{min} = 0.452, T _{max} = 0.746	k = -17 to 17
Refinement on F ²	l = -25 to 25
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
R[F ² > 2 σ (F ²)] = 0.043	H-atom parameters constrained
wR(F ²) = 0.115	w = 1/[σ^2 (F _o ²) + (0.0454P) ² + 0.708P] where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
S = 1.07	(Δ/σ) _{max} < 0.001
2540 reflections	$\Delta\rho_{\max}$ = 0.67 e Å ⁻³
119 parameters	$\Delta\rho_{\min}$ = -0.36 e Å ⁻³
0 restraints	Extinction correction: none

• **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-ethylindoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de prismes rouges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *Pi*.

La structure moléculaire du composé **2** est présentée dans la figure 17. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 2.

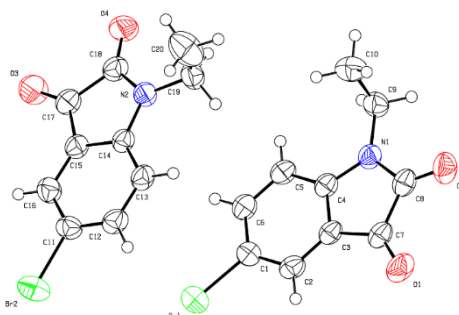
**Figure 17** : ORTEP du composé **2** avec l'étiquetage atomique [11].

Tableau 2 : Données cristallographiques du composé **2**.

$C_{10}H_8BrNO_2$	$Z = 4$
$M_r = 254.08$	$F(000) = 504$
Triclinique, Pi	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 9.5198 (3) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.50 \times 0.27 \times 0.16$
$b = 10.0655 (3) (\text{\AA})$	$D_x = 1.714 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 11.2341 (3) (\text{\AA})$	$\theta = 2.4\text{--}26.9^\circ$
$\alpha = 70.9288 (16)^\circ$	$\mu = 4.15 (\text{mm}^{-1})$
$\beta = 75.4109 (16)^\circ$	Prism, red
$\gamma = 85.2199 (16)^\circ$	Température = 296 K
$V = 984.58 (5) (\text{\AA}^3)$	6275 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	4053 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.045$
ϕ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 31.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.1^\circ$
40192 measured reflections	$h = -13$ to 13
$T_{\text{min}} = 0.363$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -14$ to 14
Refinement on F^2	$l = -16$ to 16
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.105$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0447P)^2 + 0.4234P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
6275 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.66 \text{ e \AA}^{-3}$
255 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.47 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

• **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-octylindoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme irrégulière rouge, qui se cristallisent dans le système cristallin de type triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace Pi .

La structure moléculaire du composé **4** est présentée dans la figure 18. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 3.

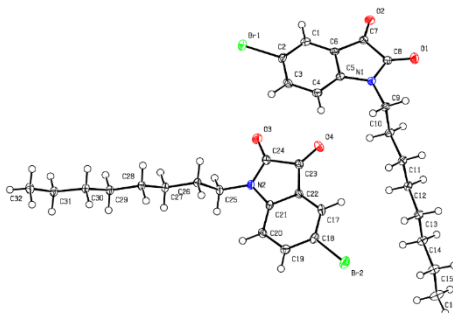
**Figure 18** : ORTEP du composé **4** avec l'étiquetage atomique [12].

Tableau 3 : Données cristallographiques du composé **4**.

$C_{16}H_{20}BrNO_2$	$Z = 4$
$M_r = 338.24$	$F(000) = 696$
Triclinique, Pi	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.5284 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.13 \times 0.12 \times 0.10$
$b = 13.2044 (6) (\text{\AA})$	$D_x = 1.467 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 25.9133 (11) (\text{\AA})$	$\theta = 2.4\text{--}28.2^\circ$
$\alpha = 96.663 (3)^\circ$	$\mu = 2.69 (\text{mm}^{-1})$
$\beta = 90.728 (3)^\circ$	Irregular shape, red
$\gamma = 95.393 (3)^\circ$	Température = 100 K
$V = 1531.77 (12) (\text{\AA}^3)$	7501 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	6054 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.035$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.6^\circ$
32458 measured reflections	$h = -6$ to 6
$T_{\text{min}} = 0.649$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -17$ to 17
Refinement on F^2	$l = -34$ to 34
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.031$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.069$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0287P)^2 + 0.7476P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
7501 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.41 \text{ e \AA}^{-3}$
363 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.37 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

• **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-nonylindoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de plaquettes oranges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$. La structure moléculaire du composé **5** est présentée dans la figure 19. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 4.

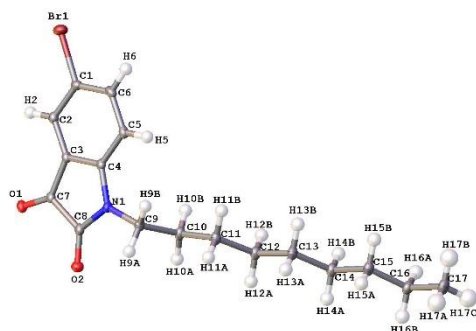
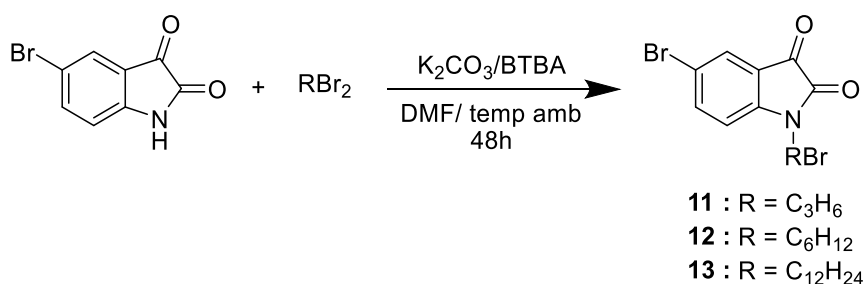
**Figure 19 :** ORTEP du composé **5** avec l'étiquetage atomique [13].

Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 5.

$C_{17}H_{22}BrNO_2$	$Z = 4$
$M_r = 352.26$	$F(000) = 728$
Monoclinique, $P2_1/c$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.8428 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.20 \times 0.17 \times 0.07$
$b = 31.7181 (14) (\text{\AA})$	$D_x = 1.449 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 10.7171 (5) (\text{\AA})$	$\theta = 2.3\text{--}30.4^\circ$
$\beta = 101.206 (2)^\circ$	Platelet, orange
$\mu = 2.55 (\text{mm}^{-1})$	Température = 100 K
$V = 1614.81 (12) (\text{\AA}^3)$	4904 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	4293 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.031$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 30.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.3^\circ$
35132 measured reflections	$h = -6$ to 5
$T_{\text{min}} = 0.658$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -45$ to 45
Refinement on F^2	$l = -15$ to 15
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.027$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.062$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0246P)^2 + 0.8688P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.09$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.002$
4904 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.46 \text{ e \AA}^{-3}$
191 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.46 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

II.2. Action des chaines carbonées dihalogénées

Afin de synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques à partir des dérivés de la 5-bromo isatine, nous avons fait réagir ce produit avec trois agents alkylants: le 1,3-dibromopropane, le 1,6-dibromohéxane et le 1,12-dibromododécane dans le DMF en présence de carbonate de potassium comme base, et le BTBA en tant que catalyseur pendant 48 heures [14] (Schéma 57).

**Schéma 57**

Les figures 20 et 21 montrent les spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **12**. Le spectre RMN ^1H montre la présence d'un triplet au environ de 3.6 ppm relatif aux protons CH_2 adjacents à l'atome d'azote, un triplet à 3.3 ppm attribué aux protons CH_2 adjacents à l'atome de brome, et des massifs entre 1.2 et 1.8 ppm attribuables aux autres groupements méthylènes.

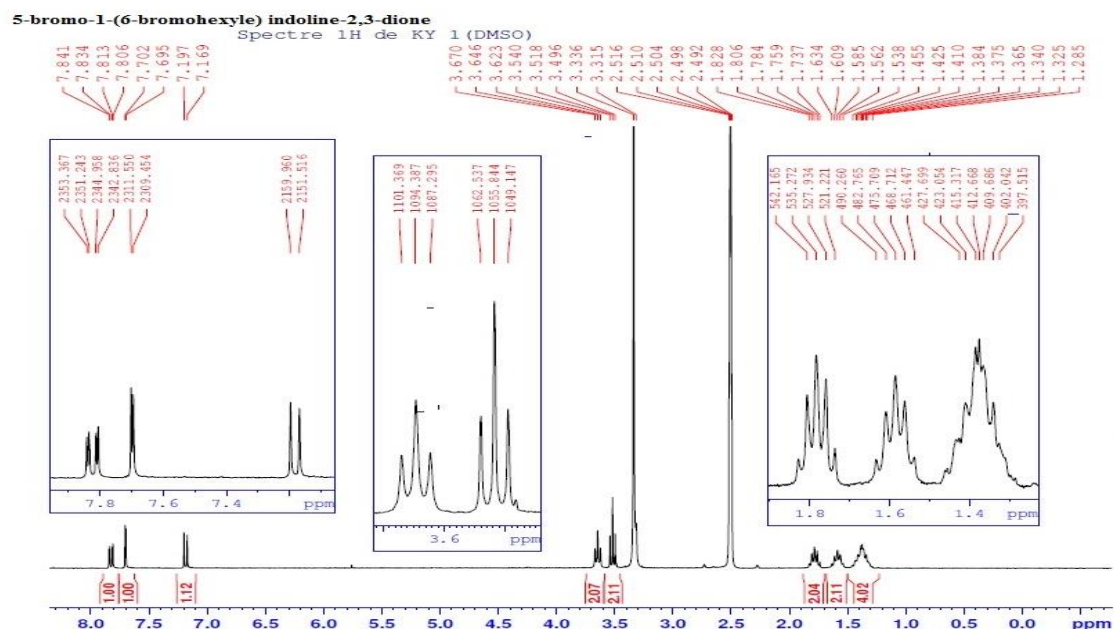


Figure 20 : Spectre de RMN ^1H (DMSO ; 300MHz) du composé **12**.

Le spectre de RMN ^{13}C (Figure 21) montre des signaux entre 25.7 ppm et 35.5 ppm relatifs aux carbones de groupe alkyle porté par l'atome d'azote.

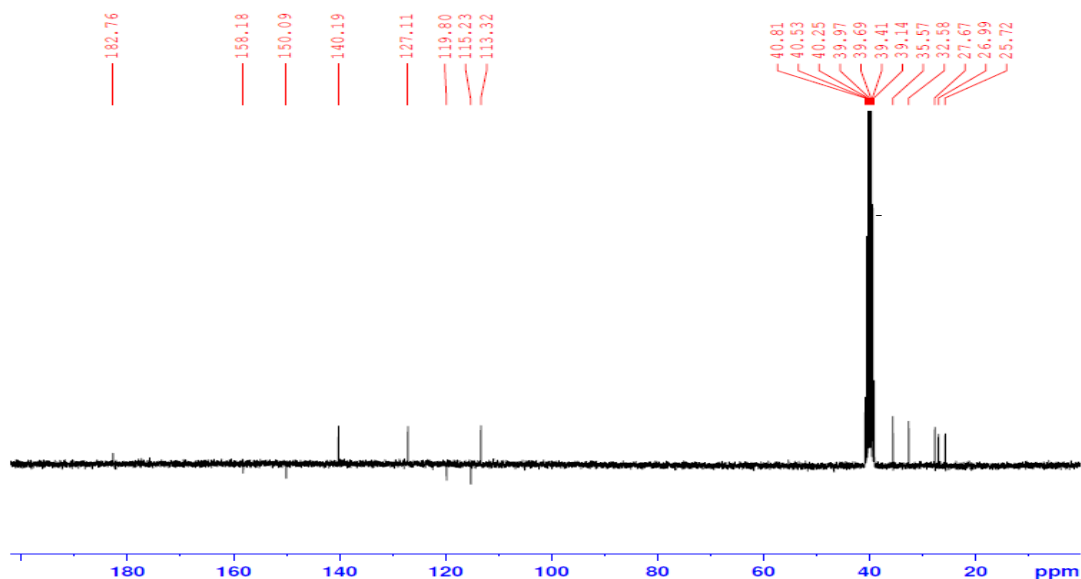


Figure 21 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO ; 75 MHz) du composé **12**.

• **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-(6-bromohexyl) indoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de plaquettes oranges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_12_12_1$. La structure moléculaire du composé **12** est présentée dans la figure 22. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 5.

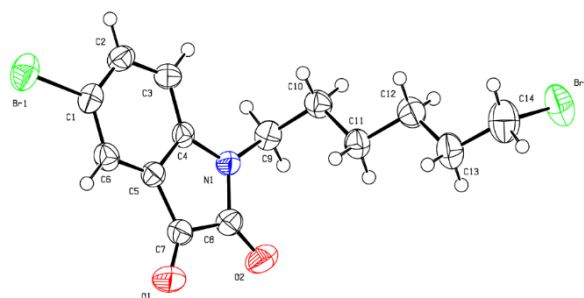


Figure 22 : ORTEP du composé **12** avec l'étiquetage atomique [15].

Tableau 5 : Données cristallographiques du composé **12**.

$C_{14}H_{15}Br_2NO_2$	$Z = 4$
$M_r = 389.09$	$F(000) = 768$
Orthorhombique, $P2_12_12_1$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.6344 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.22 \times 0.11 \times 0.05$
$b = 12.6284 (6) (\text{\AA})$	$D_x = 1.742 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 25.3537 (12) (\text{\AA})$	$\theta = 2.9\text{--}23.7^\circ$, Platelet, orange
$\mu = 5.46 (\text{mm}^{-1})$	Température = 299 K
$V = 1483.83 (12) (\text{\AA}^3)$	3663 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2699 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.039$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.6^\circ$
28990 measured reflections	$h = -6$ to 6
$T_{\text{min}} = 0.576$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -16$ to 15
Refinement on F^2	$l = -33$ to 33
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.072$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0272P)^2 + 0.7737P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
3663 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.45 \text{ e \AA}^{-3}$
172 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.52 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

II.3. Action de bromure d'allyle et de propargyle

Pour préparer de nouveaux composés qui peuvent être utilisés, comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition, nous avons choisi de faire réagir la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant (Schéma 58).

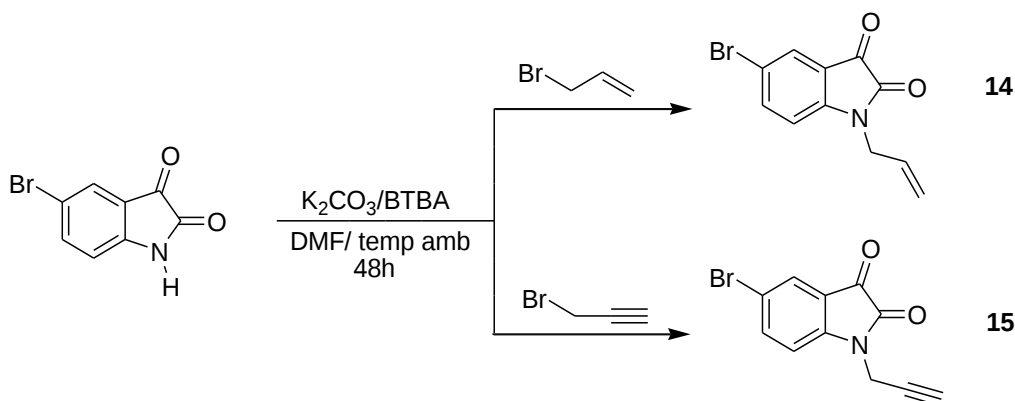
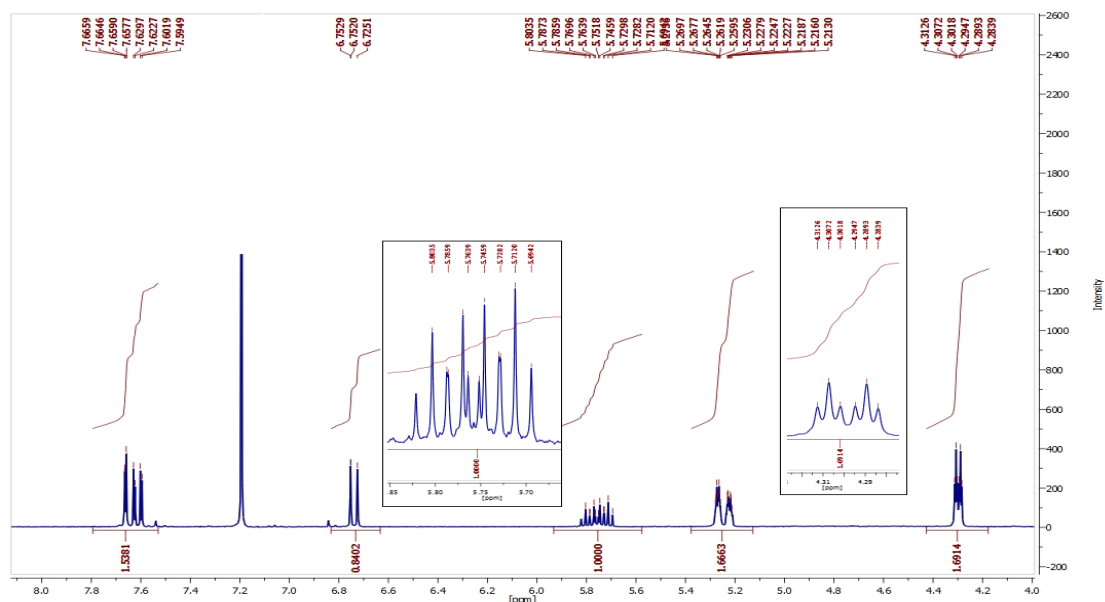


Schéma 58

Le spectre de RMN 1H du composé **14** (Figure 23) révèle le signal du proton ($CH=CH_2$), sous forme d'un massif à 5.72 ppm, et d'un multiplet à 5.22 ppm attribuable au méthylène vinyliques ($=CH_2$) déblindés par effet anisotropique. On note ainsi la présence d'un doublet ditriplet à 4.3 ppm correspondant au groupement méthylène ($N-CH_2$).

Figure 23 : Spectre de RMN 1H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **14**.

Sur le spectre RMN ^{13}C (Figure 24), on peut noter la présence de deux signaux à 148.1 et 120.8 ppm correspondants aux deux carbones quaternaires, et trois signaux à 112.6, 103.1 et 42.5 ppm correspondants aux carbones vinyliques.

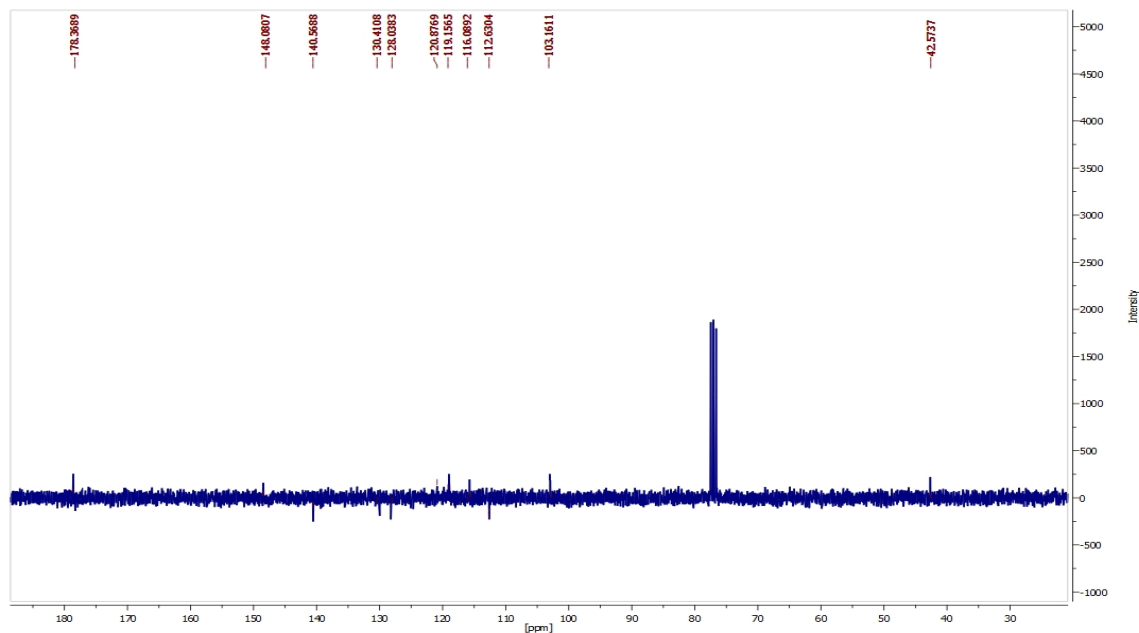


Figure 24 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **14**.

Le spectre de RMN ^1H du composé **15** (Figure 25), révèle les signaux du groupe propargyle : un doublet à 4.5 ppm intégrant les protons méthyléniques et un triplet à 2.3 ppm attestant la présence de proton CH de l'alcyne.

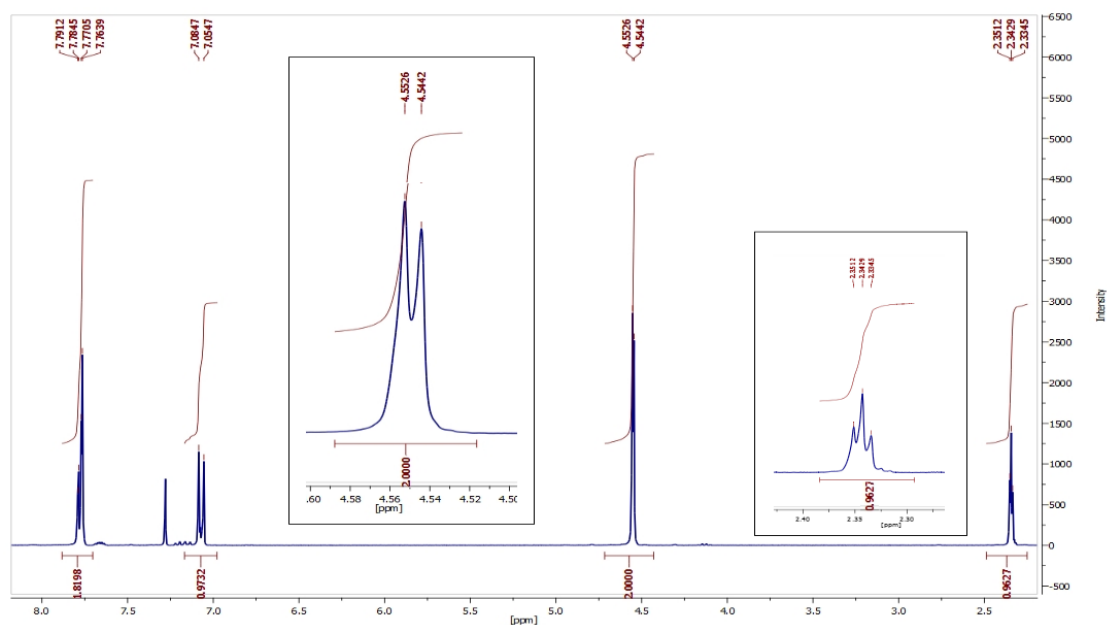


Figure 25 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **15**.

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 26), montre la présence de deux signaux à 175.3 et 156.9 ppm correspondants aux deux carbones (C=O), et deux signaux à 29.5 et 73.7 ppm correspondants aux carbones de groupe alkyle porté par l'atome d'azote.

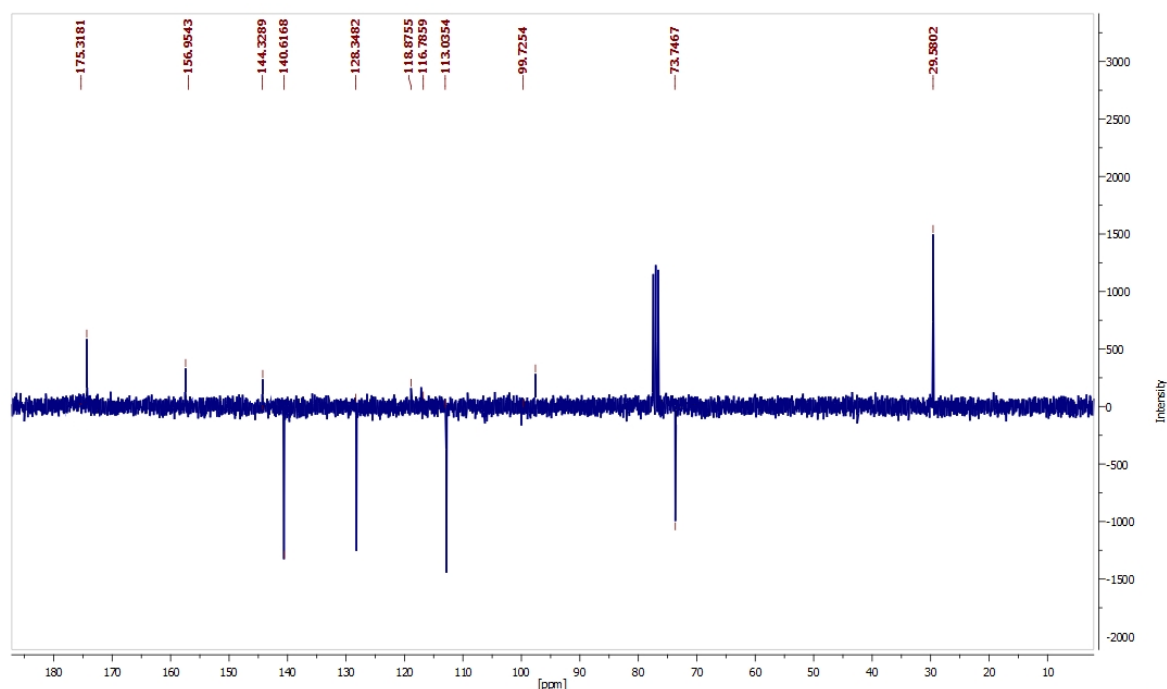


Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **15**.

- **Etude cristallographique de la 5-bromo-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme irrégulières rouges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P\bar{1}$.

La structure moléculaire du composé **15** est présentée dans la figure 27. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 6.

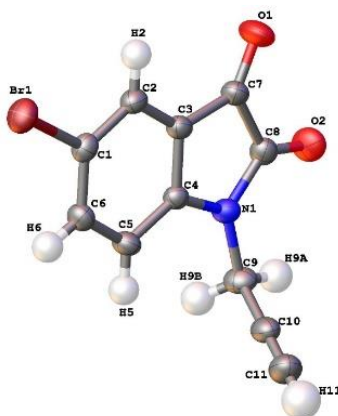


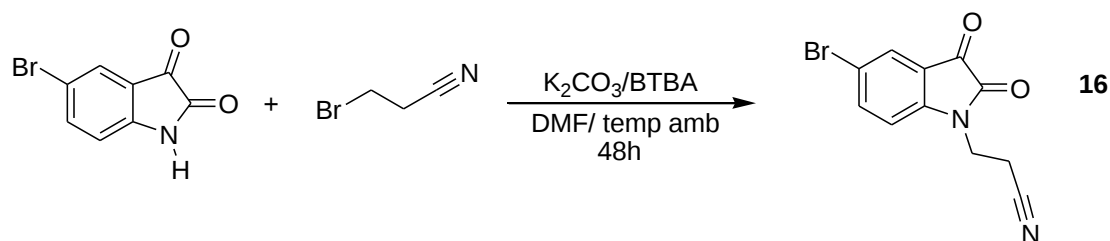
Figure 27 : ORTEP du composé **15** avec l'étiquetage atomique.

Tableau 6 : Données cristallographiques du composé **15**.

$C_{11}H_6BrNO_2$	$Z = 2$
$M_r = 264.08$	$F(000) = 260$
Triclinique, Pi	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 7.2224 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.57 \times 0.21 \times 0.19$
$b = 7.4820 (2) (\text{\AA})$	$D_x = 1.788 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 10.5887 (3) (\text{\AA})$	$\theta = 3.2\text{--}25.6^\circ$
$\alpha = 89.840 (1)^\circ$	$\mu = 4.16 (\text{mm}^{-1})$
$\beta = 70.125 (1)^\circ$	Irregular shape, red
$\gamma = 67.207 (1)^\circ$	Température = 296 K
$V = 490.58 (2) (\text{\AA}^3)$	2987 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2766 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: fine-focus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.030$
ϕ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 30.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.1^\circ$
26508 measured reflections	$h = -10$ to 10
$T_{\text{min}} = 0.489$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -10$ to 10
Refinement on F^2	$l = -15$ to 15
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.029$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.081$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0396P)^2 + 0.2323P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.10$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2987 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.71 \text{ e \AA}^{-3}$
136 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.53 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

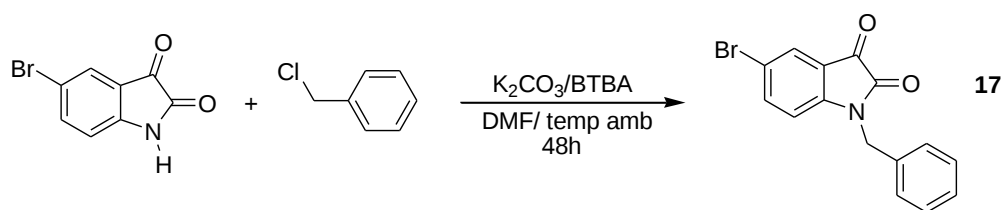
II.4. Action de bromure de propionitrile

Dans le cas de bromure de propionitrile, la réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP, a conduit au produit alkylé avec un faible rendement (Schéma 59).

**Schéma 59**

II.5. Action de chlorure de benzyle

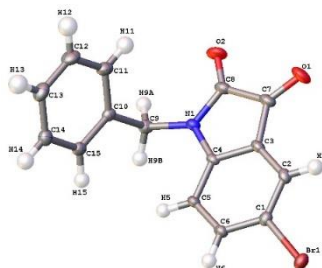
L'action du chlorure de benzyle sur la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione dans le DMF pendant 48 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, permet l'alkylation d'azote avec un bon rendement et la formation de monocristaux (Schéma 60).

**Schéma 60**

• **Etude cristallographique de la 1-benzyle-5-bromoindoline-2,3-dione**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de prismes oranges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_12_12_1$.

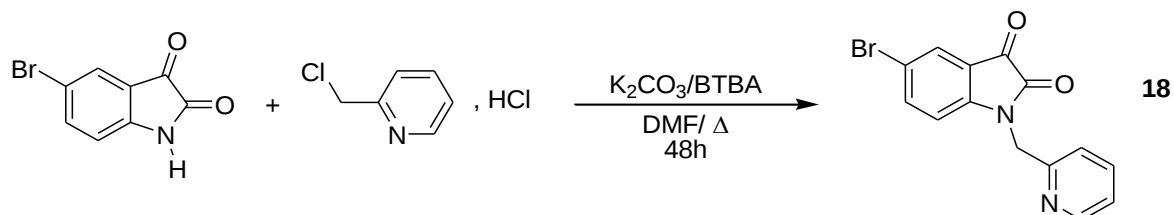
La structure moléculaire du composé **17** est présentée dans la figure 28. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 7.

**Figure 28** : ORTEP du composé **17** avec l'étiquetage atomique [16].**Tableau 7** : Données cristallographiques du composé **17**.

$C_{15}H_{10}BrNO_2$	$Z = 4$
$M_r = 316.15$	$F(000) = 632$
Orthorhombique, $P2_12_12_1$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.5167 (2) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.60 \times 0.10 \times 0.08$
$b = 13.4420 (5) (\text{\AA})$	$D_x = 1.644 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 21.0364 (6) (\text{\AA})$	$\theta = 2.5\text{--}32.4^\circ$, Prism, orange
$\mu = 3.21 (\text{mm}^{-1})$	Température = 100 K
$V = 1277.19 (8) (\text{\AA}^3)$	4624 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	4312 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.030$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 32.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.8^\circ$
12645 measured reflections	$h = -5$ to 6
$T_{\text{min}} = 0.432$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -20$ to 11
Refinement on F^2	$l = -31$ to 31
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.026$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.061$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0259P)^2 + 0.2898P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
4624 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.39 \text{ e \AA}^{-3}$
172 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.31 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

II.6. Action de chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)pyridine

Afin de valoriser d'autres composés qui peuvent présenter des activités potentielles, nous avons synthétisé la 5-bromo-1-((pyridine-2-yl)méthyl)indoline-2,3-dione, vu les divers applications que les dérivés de la pyridine présentent dans la pharmacologie et l'agrochimie [17-20]. Dans les mêmes conditions de la catalyse par transfert de phase, l'action de chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)pyridine pendant 48 heures a permis la formation de composé indiqué dans le Schéma 61.



Le spectre RMN ^1H du composé **18** (Figure 29), montre la présence d'un singulet à 5.04 ppm intégrant les protons méthyléniques. On peut noter également la présence de deux doublets dédoublés relatifs au proton porté par le carbone adjacent aux azotes pyridiniques à 7.72 ppm.

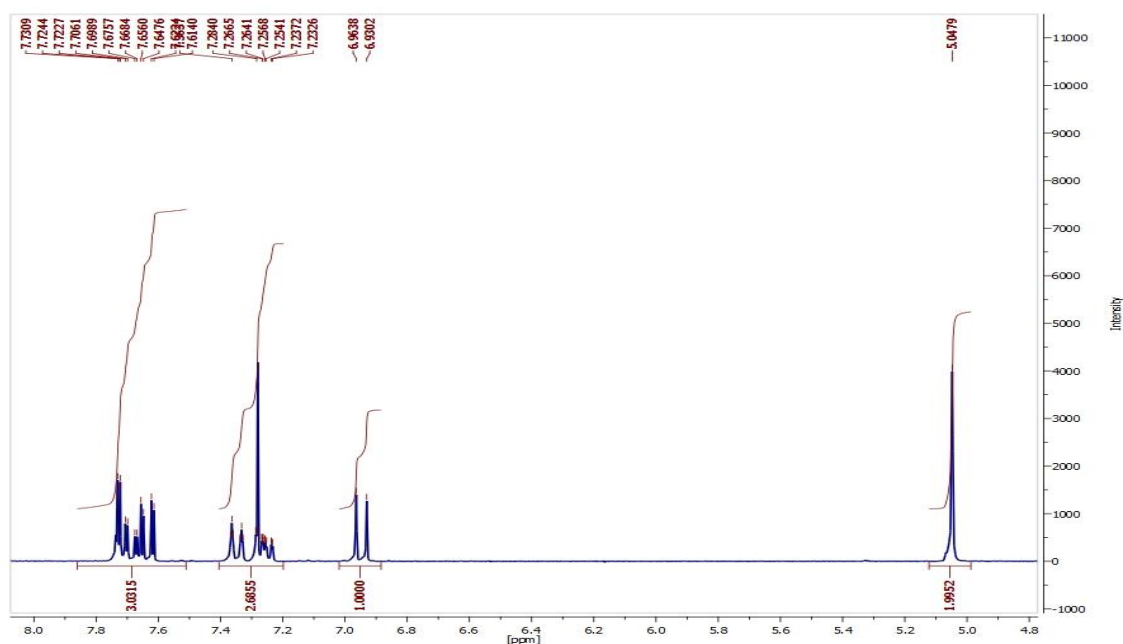


Figure 29 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **18**.

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 30) révèle un signal à 26.2 ppm attribuable au groupement méthylène. On observe également que le carbone quaternaire de cycle pyridinique résonne à 144.3 ppm.

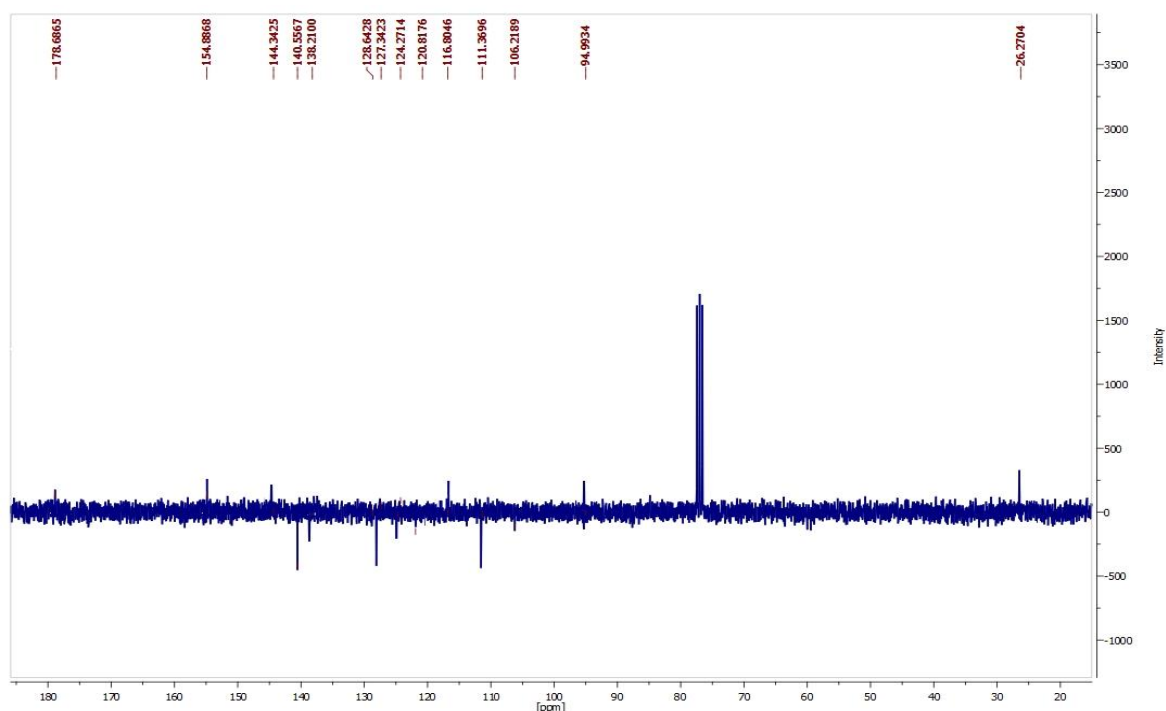


Figure 30 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **18**.

II.7. Action de bromure de cinnamyle

Dans le même contexte, la synthèse d'un nouveau composé par action de bromure de cinnamyle dans les conditions de la CTP, conduit à la 5-bromo-1-cinnamylindoline-2,3-dione (Schéma 62).

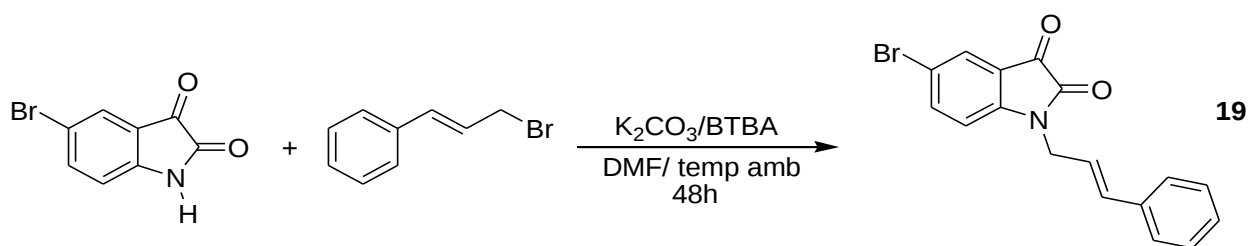


Schéma 62

Le spectre du proton du composé **19** (Figure 31) met en évidence un massif relatif aux huit protons aromatiques à 7.24 ppm, ainsi qu'un doublet de doublet attribuable au méthylène adjacent l'atome d'azote à 4.44 ppm.

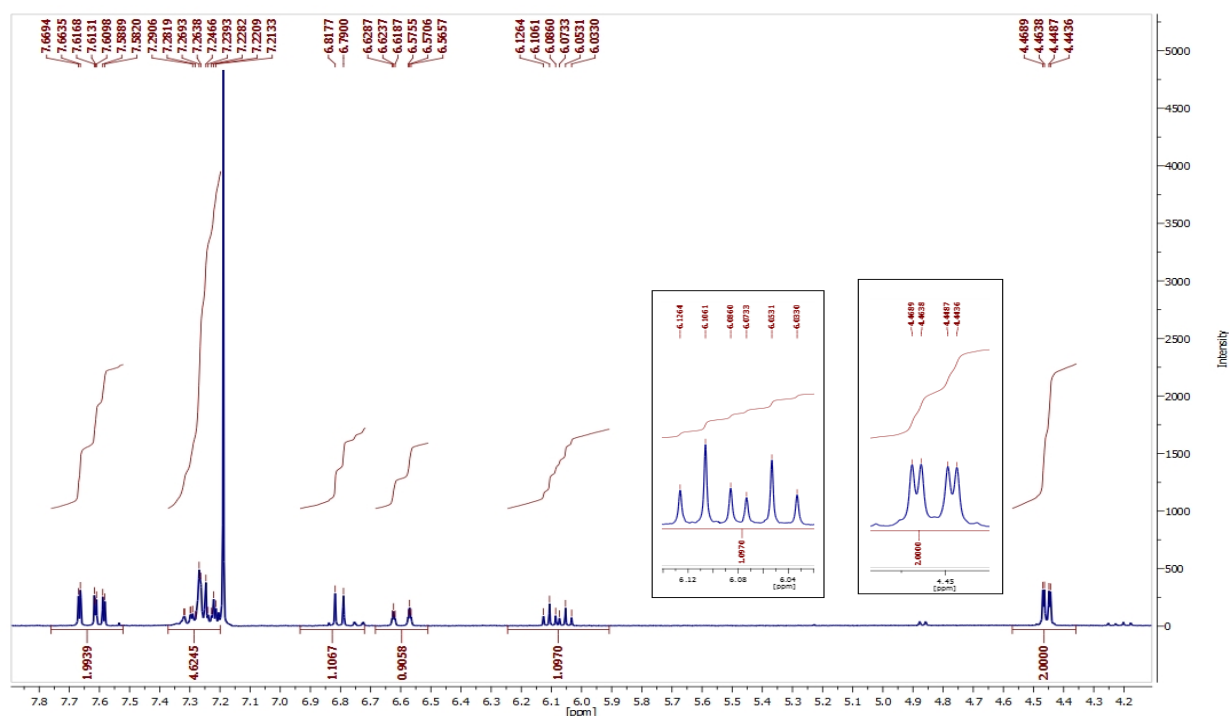


Figure 31 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **19**.

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 32) révèle un signal à 42.5 ppm attribuable au groupement méthylène. On observe également les carbones ($\text{C}=\text{O}$) à 178.6 ppm et 157.2 ppm.

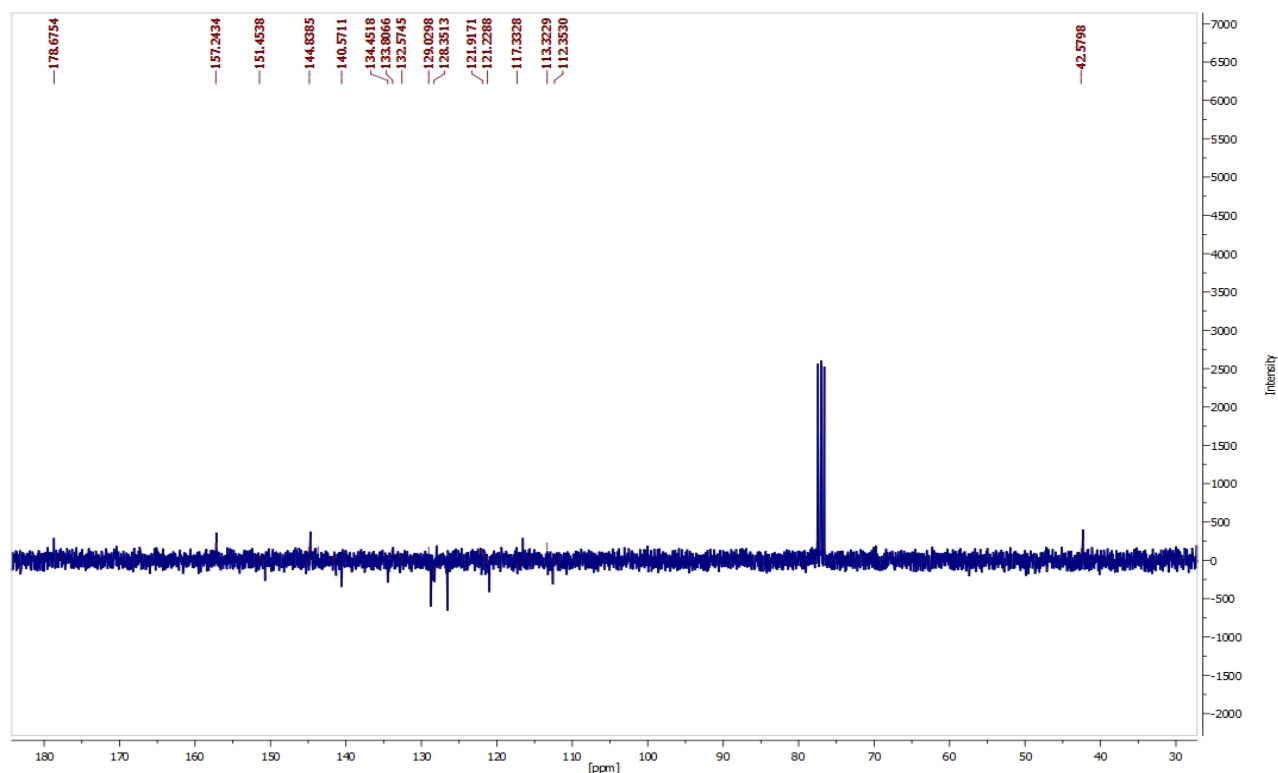


Figure 32 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **19**.

II.8. Action de *N*-(2-bromoéthyl)phthalimide

Le motif phthalimide est un imide aromatique, c'est un composé organique avec deux groupements carbonyle liés à un atome d'azote trigonal. Il présente des activités fongicides et il est utilisé comme produit phytopharmaceutique, en synthèse organique, et dans l'industrie des matières plastiques [21,22]. Nous avons pu synthétiser des dérivés de la phthalimide par action de la *N*-(2-bromoéthyl)phthalimide dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (Schéma 63).

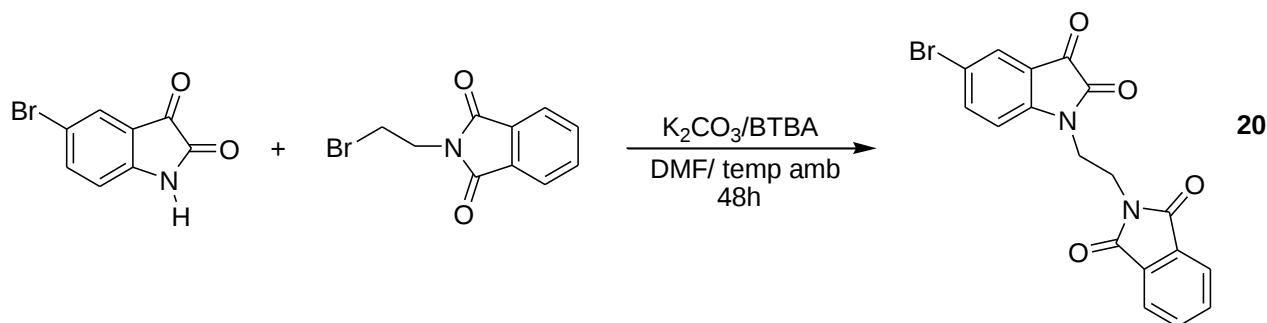
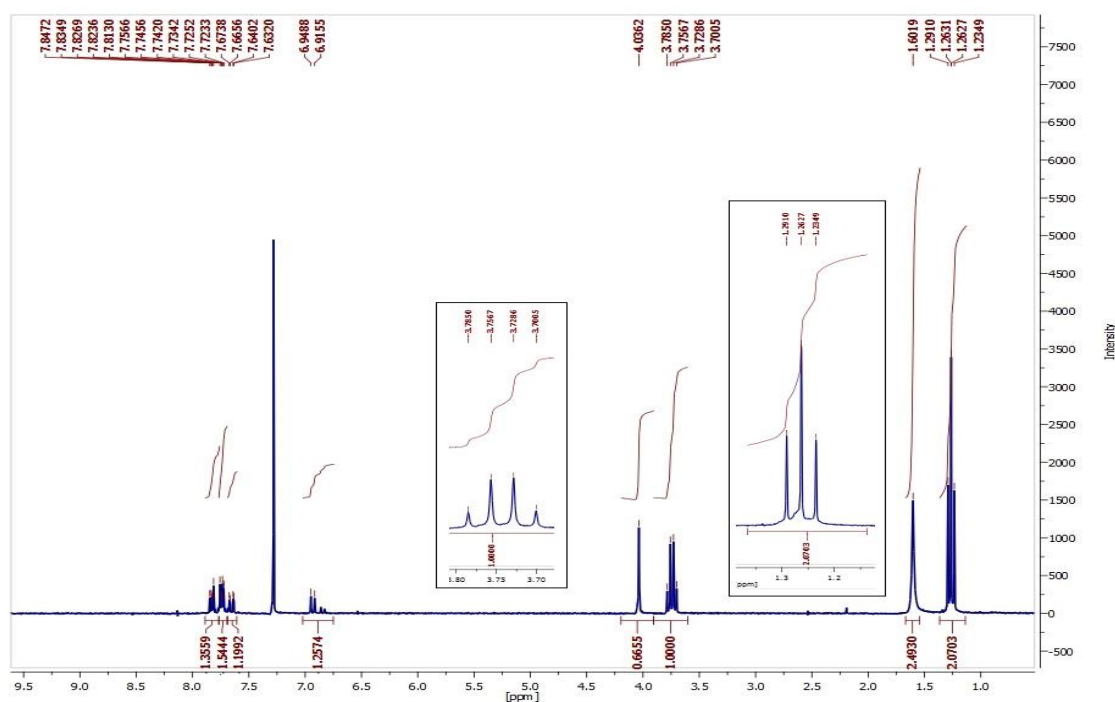


Schéma 63

La structure du composé **20** a été identifiée grâce aux données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C). Le spectre RMN ^1H (Figure 33), montre des signaux à 1.26 et 1.6 ppm relatifs aux protons CH_2 du groupement phthalimide, et des signaux entre 6.94 et 7.82 ppm relatifs aux protons aromatiques du composé **20**.

Figure 33 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **20**.

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 34) montre des signaux à 35.6 et 38.6 ppm relatifs aux groupements CH_2 . On observe également les carbones ($\text{C}=\text{O}$) à 177.5 ppm et 163.5 ppm.

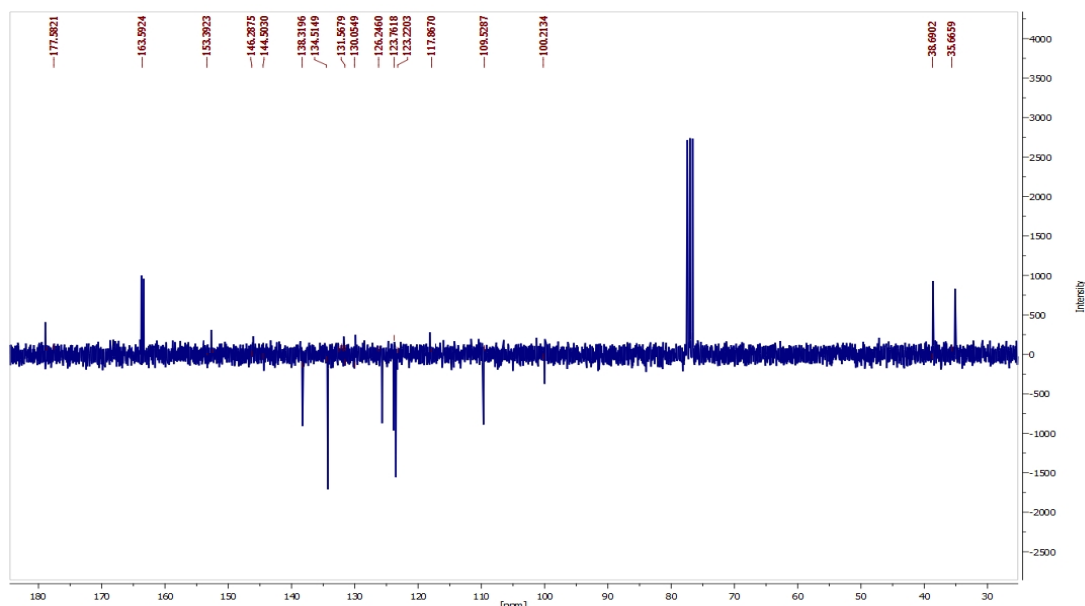


Figure 34 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **20**.

II.9. Action de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine

L'alkylation du 5-bromo-1H-indole-2,3-dione par le 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine hydrochloride dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, conduit à un produit sous forme de poudre orange (Schéma 64).

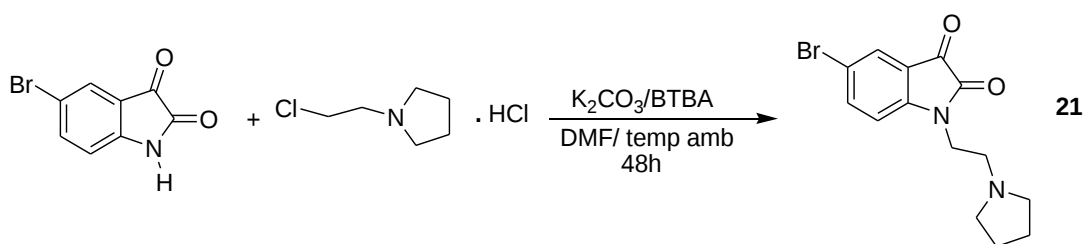


Schéma 64

II.10. Action d'éthane-1,2-diolo

Certains médicaments ont des modes d'action spécifiques, mais d'autres ne sont pas encore liés à un site de liaison spécifique. Une série de la spiro [1,3-dioxane-2,3'-indoline]-2'-one et ses analogues structuraux ont été étudiés. Ces composés contiennent, à la fois, un indole et un fragment dioxolane qui ont été indépendamment vus dans d'autres anticonvulsivants [23,24]. Il nous a été possible de synthétiser le composé **22** par action de l'éthylèneglycol, dans une solution de l'acide *p*-toluènesulfonique APTS (quantités catalytiques) et du benzène au reflux pendant 8h. (Schéma 65).

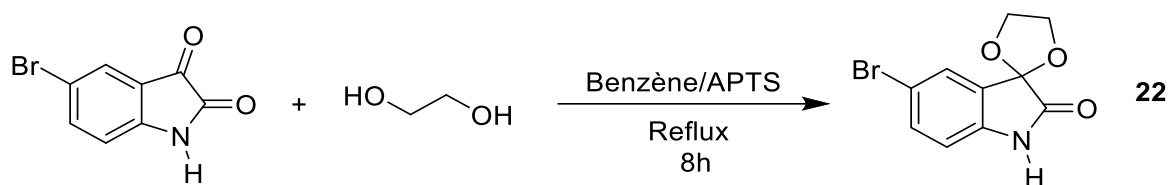


Schéma 65

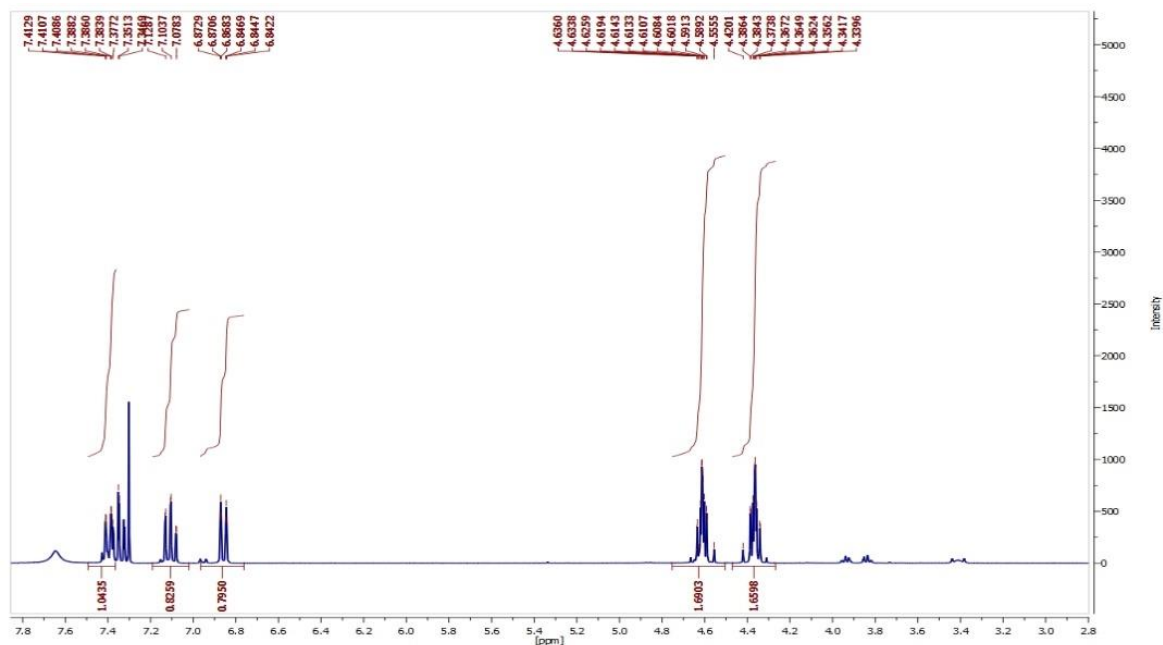


Figure 35 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 22.

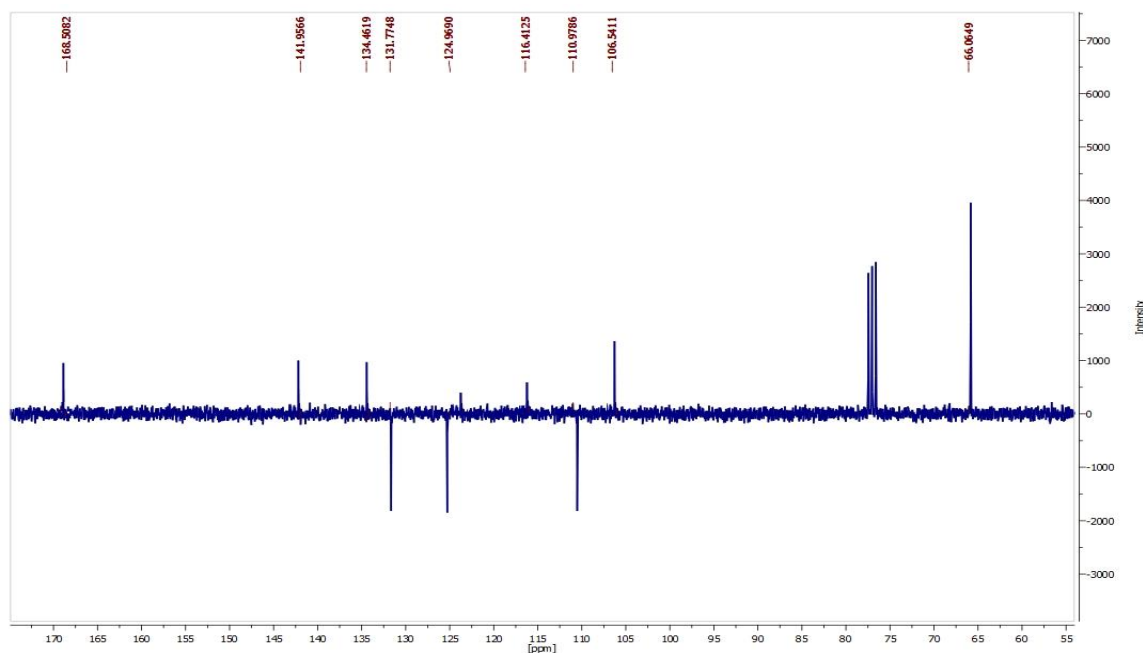


Figure 36 : Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) du composé 22.

• **Etude cristallographique de la 5-bromospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de prismes jaunes, qui se cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.

La structure moléculaire du composé **22** est présentée dans la figure 37. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 8.

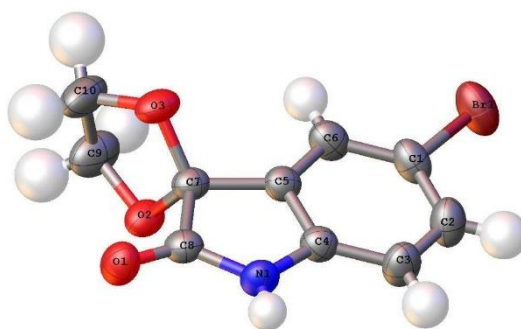


Figure 37 : ORTEP du composé **22** avec l'étiquetage atomique.

Tableau 8 : Données cristallographiques du composé **22**.

$C_{10}H_8BrNO_3$	$Z = 4$
$M_r = 270.08$	$F(000) = 536$
Monoclinique, $P2_1/n$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 7.67713 (13) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.57 \times 0.22 \times 0.14$
$b = 5.43147 (9) (\text{\AA})$	$D_x = 1.768 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 24.5856 (4) (\text{\AA})$	$\theta = 2.7\text{--}27.7^\circ$
$\beta = 98.1851 (9)^\circ$	Prism, yellow
$\mu = 4.04 (\text{mm}^{-1})$	Température = 296 K
$V = 1014.73 (3) (\text{\AA}^3)$	2521 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	2155 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.030$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.7^\circ$
21240 measured reflections	$h = -10$ to 10
$T_{\text{min}} = 0.428$, $T_{\text{max}} = 0.7457$	$k = -7$ to 7
Refinement on F^2	$l = -32$ to 28
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: mixed
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.108$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0521P)^2 + 1.0391P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.05$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2521 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.82 \text{ e \AA}^{-3}$
140 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.61 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

II.11. Action de chlorhydrate de 2-chloro-*N,N*-diethylethylamine et de 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine

Les dérivés d'amines présentent plusieurs activités biologiques intéressantes. Leur synthèse et leur étude biologique ont suscité beaucoup d'intérêt. Ils trouvent de nombreuses applications en tant qu'agents anticancéreux, inhibiteurs de corrosion et agent pharmacologique (Schéma 66).

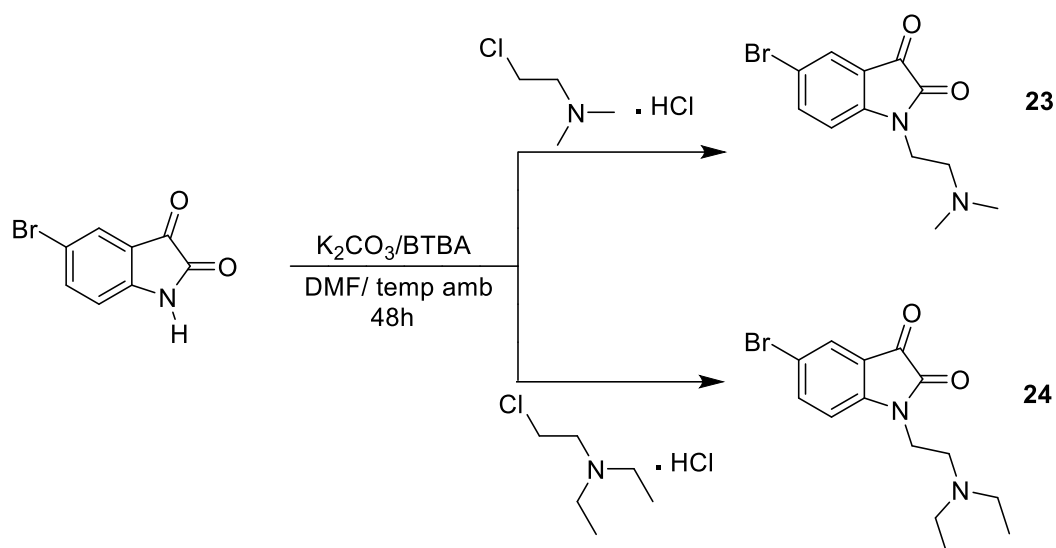


Schéma 66

Le spectre RMN 1H du composé 23 (Figure 38), met en évidence les signaux relatifs aux protons aromatiques entre 7,52 et 8,71 ppm et ceux correspondants aux groupements méthylènes à 2,9 et 4,6 ppm.

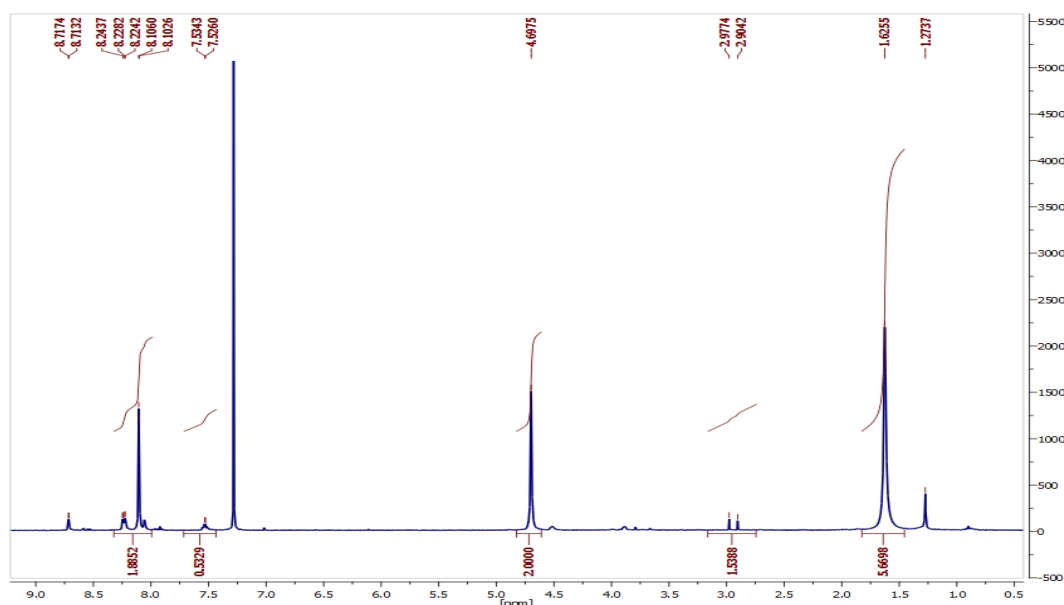


Figure 38 : Spectre de RMN 1H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 23.

Le spectre RMN ^{13}C du composé **23** (Figure 39) présente les signaux dûs aux groupements méthylènes à 61.3 et 52.1 ppm. Les carbones aromatiques résonnent entre 140.9 et 112.3 ppm.

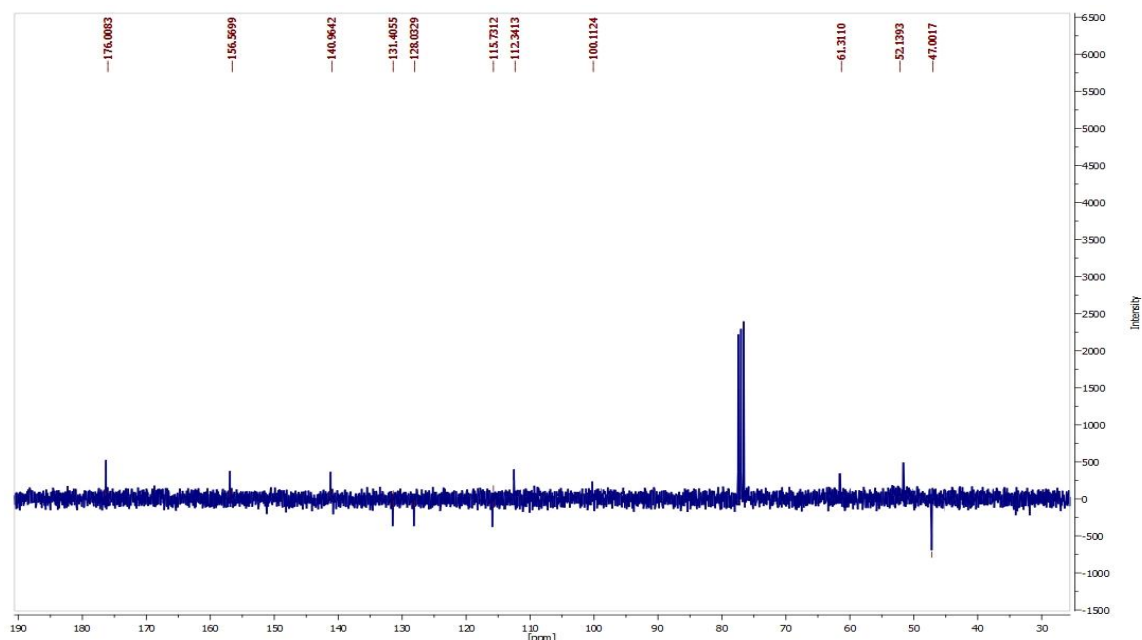


Figure 39 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **23**.

II.12. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)ethane

la réaction de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione avec le 1,2-Bis(2-chloroethoxy)ethane dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide dans le DMF comme solvant et le bicarbonate de potassium comme une base faible, nous a permis d'isoler le produit *N*-alkylé (Schéma 67).

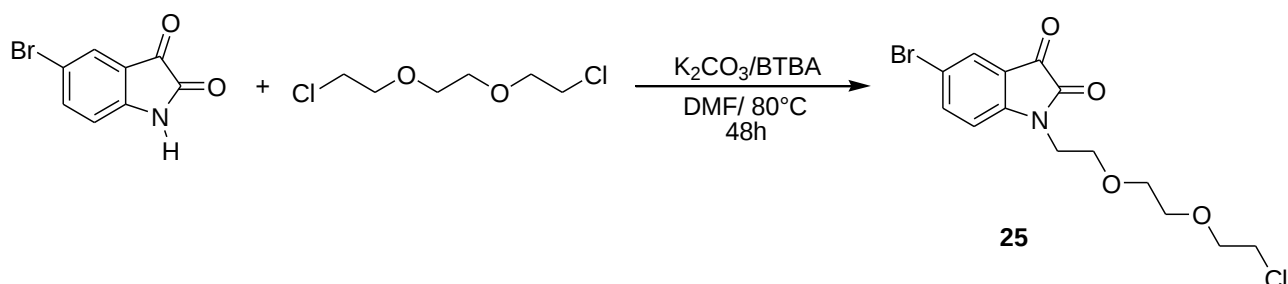


Schéma 67

Le spectre RMN ^1H (Figure 40) présente un multiplet entre 7.66 et 7.7 ppm qui correspond aux CH aromatique, ainsi que la présence d'un massif entre 3.87 et 4 ppm qui est attribué au premier CH_2 de l'agent alkylant.

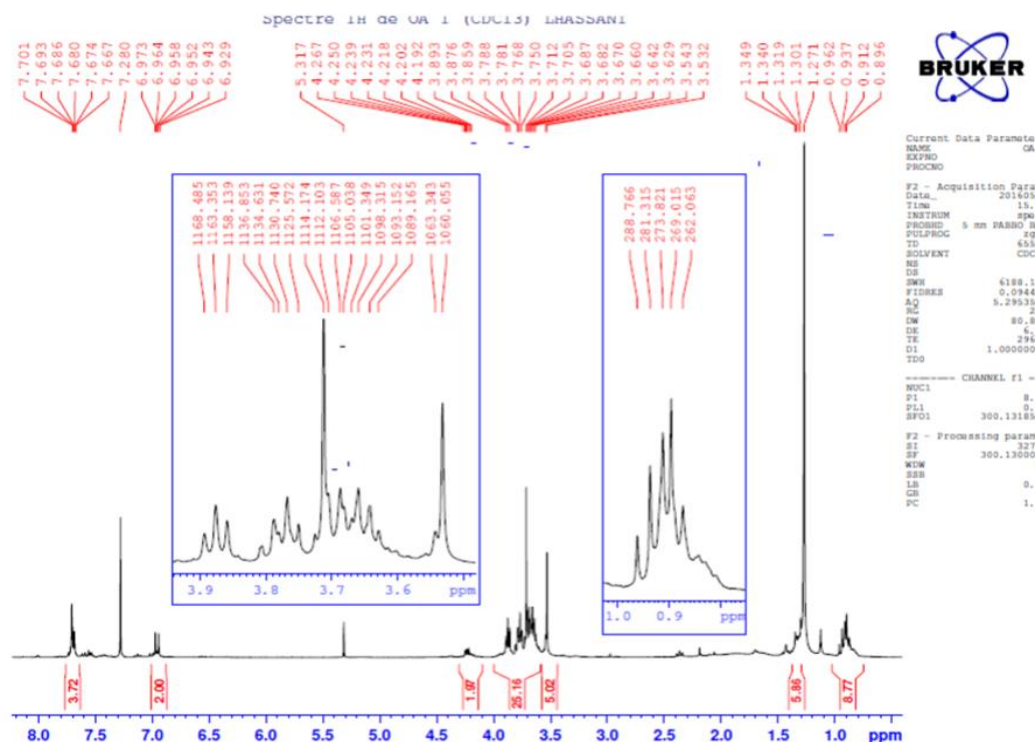


Figure 40 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 25.

- *Etude cristallographique de la 1-(2-(2-(2chloroethoxy)ethoxy)ethyl)-5-bromo indoline-2,3-dione*

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de plaquettes rouges, qui se cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$. La structure moléculaire du composé 25 est présentée dans la figure 41. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 9.

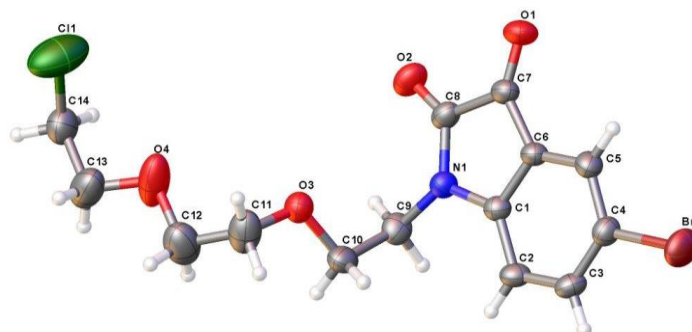


Figure 41 : ORTEP du composé 25 avec l'étiquetage atomique.

Tableau 9 : Données cristallographiques du composé **25**.

$C_{14}H_{15}BrClNO_4$	$Z = 4$
$M_r = 376.63$	$F(000) = 760$
Monoclinique, $P2_1/c$	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 12.4682 (4) (\text{\AA})$	Crystal size (mm) $0.25 \times 0.22 \times 0.07$
$b = 14.6397 (5) (\text{\AA})$	$D_x = 1.641 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 8.3524 (3) (\text{\AA})$	$\theta = 2.8\text{--}26.1^\circ$
$\beta = 91.392 (2)^\circ$	Plate, red
$\mu = 2.89 (\text{mm}^{-1})$	Température = 300 K
$V = 1524.12 (9) (\text{\AA}^3)$	4608 independent reflections
Bruker APEX-II CCD diffractometer	3442 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: microfocus source	$R_{\text{int}} = 0.030$
ϕ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 30.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.6^\circ$
21240 measured reflections	$h = -17$ to 17
$T_{\text{min}} = 0.573$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -20$ to 20
Refinement on F^2	$l = -11$ to 11
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: mixed
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.060$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.190$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0962P)^2 + 1.9173P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.08$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
4608 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 1.73 \text{ e \AA}^{-3}$
190 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.90 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: none

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis au point la synthèse de composés à base de la 5-bromo-1 *H*-indole-2,3-dione par la réaction de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, cette méthode est la plus commune et la plus efficace pour accéder à de nouveaux composés qui occupent une grande place dans plusieurs domaines. Les structures des produits synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C . Nous avons également confirmé les structures de quelques dérivés (composés **1**, **2**, **4**, **5**, **12**, **15**, **17**, **22** et **25**) par une étude structurale par diffraction aux rayons X.

Certains composés synthétisés dans ce chapitre seront utilisés dans le chapitre suivant comme réactif de départ dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, dans le but d'accéder à de nouveaux composés hétérocycliques.

Partie expérimentale

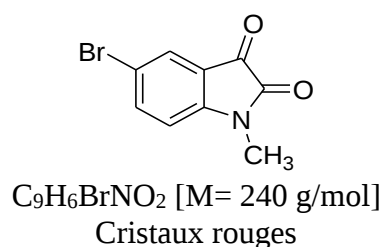
Remarques générales :

- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh).
- Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil électrothermal.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300 et 400. Les déplacements chimiques sont donnés en (ppm) par rapport à la référence interne TMS. Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), multiplet (m).

Les réactions d'alkylation :

- 5-bromo-1-methylindoline-2,3-dione : **1**

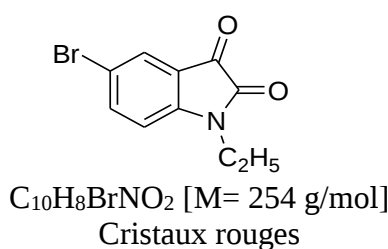
Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif d'iodométhane (0,10 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



Rdt = 69% ; F(°C) = 172-174 ; R_f : 0.82 (Hexane/EtOAc : 2/1); RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 8.13 (1H, d, 4J = 1.75 Hz); 7.45 (1H, dd, 3J = 8.47 Hz, 4J = 1.78 Hz); 6.95 (1H, d, 3J = 8.49 Hz); 3.56 (3H, s). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 185.3 (-C=O); 159.2 (N-C=O); 144.9 (Cq); 135.6 (CH_{Ar}); 127.8 (CH_{Ar}); 121.3 (CH_{Ar}); 119.1 (Cq); 118.2 (C-Br); 28.6 (CH_3).

- 5-bromo-1-ethylindoline-2,3-dione : **2**

A une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bromoéthane (0,12 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.

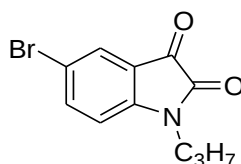


Rdt = 79% ; F(°C) = 174-176 ; R_f : 0.79 (Hexane/EtOAc : 2/1); RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 8.21 (1H, d, 4J = 1.74 Hz); 7.46 (1H, dd, 3J = 8.35 Hz, 4J = 1.76 Hz); 6.82 (1H, d, 3J = 8.35 Hz); 3.71 (2H, q, 3J = 7.12 Hz) ; 1.36 (3H, t, 3J = 7.12 Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ

(ppm) 184.9 (-C=O); 161.5 (N-C=O); 146.8 (Cq); 136.3 (CH_{Ar}); 128.4 (CH_{Ar}); 122.6 (Cq); 118.9 (CH_{Ar}); 117.3 (C-Br); 46.3 (CH₂); 14.9 (CH₃).

- 5-bromo-1-propylindoline-2,3-dione : **3**

Le réactif 1-bromopropane (0,15 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Dans un mélange de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), la solution a été agitée à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



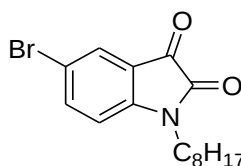
C₁₁H₁₀BrNO₂ [M= 268 g/mol]

Poudre rouge

Rdt = 78% ; F(°C) = 160-162 ; R_f : 0.74 (Hexane/EtOAc : 2/1); RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 8.31 (1H, d, ⁴J = 1.76 Hz); 7.54 (1H, dd, ³J = 8.49 Hz, ⁴J = 1.82 Hz); 6.94 (1H, d, ³J = 8.41 Hz); 3.96 (2H, t, ³J = 6.87 Hz) ; 1.78 (2H, m), 1.14 (3H, t, ³J= 6.7 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 185.3 (-C=O); 164.8 (N-C=O); 151.3 (Cq); 139.7 (CH_{Ar}); 130.5 (CH_{Ar}); 125.9 (Cq); 121.4 (CH_{Ar}); 120.3 (C-Br); 51.3 (CH₂); 30.8 (CH₂, CH₂); 16.4 (CH₃).

- 5-bromo-1-octylindoline-2,3-dione : **4**

Dans un mélange de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bromooctane (0,28 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



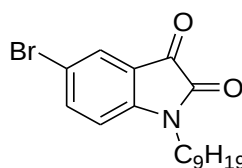
C₁₆H₂₀BrNO₂ [M= 338 g/mol]

Cristaux rouges

Rdt = 69% ; F(°C) = 74-76 ; R_f : 0.71 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.95 (1H, d, ⁴J = 1.73 Hz); 7.41 (1H, dd, ³J = 8.47 Hz, ⁴J = 1.79 Hz); 7.14 (1H, d, ³J = 8.47 Hz); 3.92 (2H, t, ³J = 6.95 Hz) ; 1.63 (2H, q, ³J = 7.16 Hz, ⁴J = 6.95 Hz), 1.32 (10H, m), 1.26 (3H, t, ³J = 6.98 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 187 (-C=O); 162.2 (N-C=O); 147.8 (Cq); 138.6 (CH_{Ar}); 131.4 (CH_{Ar}); 123.3 (Cq); 120.9 (CH_{Ar}); 120.4 (C-Br); 53.5 (CH₂); 36.4; 33.5; 33.1; 31.2; 30.7; 26.6 (CH₂, CH₂); 18.1 (CH₃).

- 5-bromo-1-nonylindoline-2,3-dione : 5

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bromononane (0,31 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



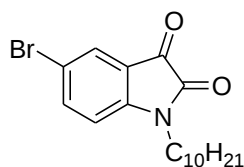
C₁₇H₂₂BrNO₂ [M= 352 g/mol]

Cristaux oranges

Rdt = 78% ; F(°C) = 72-74 ; R_f : 0.72 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; 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); 3.91 (2H, t, ³J = 6.97 Hz) ; 1.63 (2H, q, ³J = 7.18 Hz, ⁴J = 6.97 Hz), 1.27 (12H, m), 0.86 (3H, t, ³J = 7.01 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 184.3 (-C=O); 157.2 (N-C=O); 144.7 (Cq); 135.8 (CH_{Ar}); 127.3 (CH_{Ar}); 120.3 (Cq); 118.8 (CH_{Ar}); 118.3 (C-Br); 50.5 (CH₂); 33.6; 30.3; 30.1; 29.9; 28.7; 28.1; 23.6 (CH₂, CH₂); 15.4 (CH₃).

- 5-bromo-1-decylindoline-2,3-dione : 6

A une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bromodécane (0,3 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



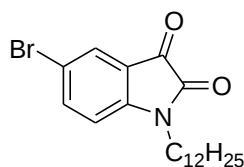
$C_{18}H_{24}BrNO_2$ [M= 366 g/mol]

Poudre rouge

Rdt = 67% ; F(°C) = 64-66 ; R_f : 0.68 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 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 (14H, m), 0.86 (3H, t, 3J = 7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 183.7 (-C=O); 158.6 (N-C=O); 144.2 (Cq); 135 (CH_{Ar}); 126.8 (CH_{Ar}); 119.8 (Cq); 118.3 (CH_{Ar}); 117.8 (C-Br); 49.8 (CH_2); 32.8; 29.7; 29.5; 29.3; 29.3; 27.8; 27.5; 23 (CH_2 , CH_2); 14.4 (CH_3).

• 5-bromo-1-dodecylindoline-2,3-dione : 7

Dans un mélange de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bromododecane (0,46 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



$C_{20}H_{28}BrNO_2$ [M= 394 g/mol]

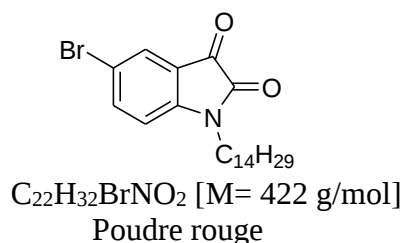
Poudre orange

Rdt = 64% ; F(°C) = 70-72 ; R_f : 0.68 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.85 (1H, d, 4J = 1.74 Hz); 7.43 (1H, dd, 3J = 8.47 Hz, 4J = 1.75 Hz); 7.04 (1H, d, 3J = 8.47 Hz); 3.91 (2H, t, 3J = 6.96 Hz) ; 1.63 (2H, q, 3J = 7.18 Hz, 4J = 6.97 Hz), 1.31 (18H, m), 0.86 (3H, t, 3J = 7.12 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 183.4 (-C=O); 158.3 (N-C=O); 143.7 (Cq); 134.5 (CH_{Ar}); 126.4 (CH_{Ar}); 119.4 (Cq); 117.8 (CH_{Ar}); 117.3 (C-Br); 49.5 (CH_2); 32.6; 29.4; 29.2; 28.98; 28.96; 28.95; 28.9; 27.5; 27.1; 22.5 (CH_2 , CH_2); 14.1 (CH_3).

• 5-bromo-1-tetradecylindoline-2,3-dione : 8

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1-bormotetradecane (0,51 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique

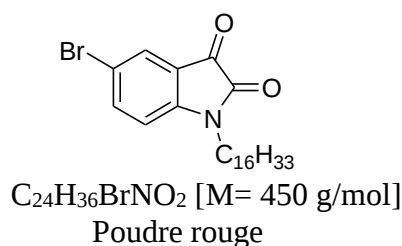
en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



Rdt = 61% ; F(°C) = 74-78 ; R_f : 0.67 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.84 (1H, d, ⁴J = 1.75 Hz); 7.44 (1H, dd, ³J = 8.47 Hz, ⁴J = 1.74 Hz); 7.05 (1H, d, ³J = 8.46 Hz); 3.9 (2H, t, ³J = 6.97 Hz) ; 1.62 (2H, q, ³J = 7.18 Hz, ⁴J = 6.98 Hz), 1.32 (22H, m), 0.84 (3H, t, ³J = 7.11 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 184.2 (-C=O); 159.4 (N-C=O); 144.9 (Cq); 135.6 (CH_{Ar}); 127.8 (CH_{Ar}); 121.1 (Cq); 119.4 (CH_{Ar}); 119.2 (C-Br); 53.6 (CH₂); 34.9; 32.7; 32.2; 31.81; 31.79; 31.76; 31.72; 31.65; 31.61; 30.4; 29.7; 24.6 (CH₂, CH₂); 16.5 (CH₃).

- 5-bromo-1-hexadecylindoline-2,3-dione : **9**

Le mélange de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) avec le DMF (15 ml), a été mis en réaction avec le réactif 1-bromohexadecane (0,56 ml, 1,86 mmol) en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

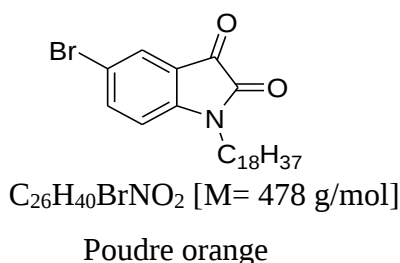


Rdt = 54% ; F(°C) = 70-74 ; R_f : 0.64 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.95 (1H, d, ⁴J = 1.74 Hz); 7.43 (1H, dd, ³J = 8.47 Hz, ⁴J = 1.75 Hz); 7.11 (1H, d, ³J = 8.46 Hz); 3.92 (2H, t, ³J = 6.97 Hz) ; 1.64 (2H, q, ³J = 7.16 Hz, ⁴J = 6.97 Hz), 1.32 (26H, m), 0.86 (3H, t, ³J = 7 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 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 (CH₂); 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 (CH₂, CH₂); 20.4 (CH₃).

• 5-bromo-1-octadecylindoline-2,3-dione : **10**

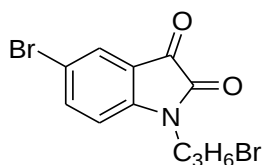
Le mélange de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) avec le DMF (15 ml), a été mis en réaction avec le réactif 1-bromooctadecane (0,61 g, 1,86 mmol) en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



Rdt = 58% ; F(°C) = 74-78 ; R_f : 0.65 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.72 (1H, d, ⁴J= 2.67 Hz); 7.69 (1H, d, ⁴J= 2.52 Hz); 6.84 (1H, t, ³J= 10.83 Hz, ⁴J= 2.85 Hz); 3.71 (2H, t, ³J= 8.82 Hz) ; 1.69 (2H, t, ³J= 6.69 Hz), 1.26 (30H, m), 0.89 (3H, t, ³J= 6.24 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 180.4 (-C=O); 160.3 (N-C=O); 140.5 (Cq); 129.1 (CH_{Ar}); 126.9 (CH_{Ar}); 119.8 (Cq); 117.7 (CH_{Ar}); 113.1 (C-Br); 42.4 (CH₂); 30.2; 30.2; 30.1; 29.6; 29.3; 29.1; 28.9; 28.6; 28.6; 28.4; 28.3; 27.9 ; 27.7 ; 27.4 ; 26.9 ; 23.8 (CH₂, CH₂); 15.1 (CH₃).

• 5-bromo-1-(3-bromopropyle)indoline-2,3-dione : **11**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1,3-dibromopropane (0,17 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



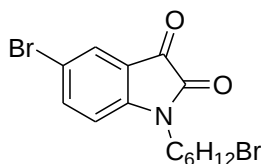
$C_{11}H_9Br_2NO_2$ [M= 347 g/mol]

Poudre rouge

Rdt = 71% ; F(°C) = 70-74 °C ; R_f : 0.7 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.83 (d, H, CH_{Arom} , ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz) ; 7.79 (d, H, CH_{Arom}, ⁴J_{H-H} = 2.1Hz) ; 6.92 (d, H, CH_{Arom}, ³J_{H-H} = 8.7Hz) ; 3.83 (t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 7.2Hz) ; 3.51 (t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 6.9Hz) ; 1.92-2.01 (m, 2H, CH₂). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm): 180.56 (C=O) ; 160.97 (N-C=O) ; 147.06, 120.14, 117.92 (Cq) ; 137.88, 132.99, 124.68 (CH_{Arom}) ; 37.38, 31.80, 30.89 (CH₂).

- **5-bromo-1-(6-bromohexyle)indoline-2,3-dione : 12**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1,6-dibromohexane (0,27 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



$C_{14}H_{15}Br_2NO_2$ [M= 389 g/mol]

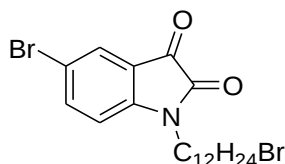
Cristaux oranges

Rdt = 84%; F(°C) = 80-86 °C ; R_f : 0.8 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (DMSO; 300MHz): δ (ppm) 7.71 (d, H, CH_{Arom}, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz) ; 7.68 (d, H, CH_{Arom}, ⁴J_{H-H} = 2.1Hz) ; 6.81 (d, H, CH_{Arom}, ³J_{H-H} = 8.7Hz) ; 3.71 (t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 7.2Hz) ; 3.39 (t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 6.9Hz) ; 1.80-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.68 (m, 2H, CH₂) , 1.5.2 (m, 4H, CH₂). RMN ¹³C (DMSO; 75MHz): δ (ppm): 180.04 (C=O) ; 160.05 (N-C=O) ; 148.43, 121.25, 115.55 (Cq) ; 138.82, 131.55, 125.32 (CH_{Arom}) ; 40.31 , 33.79 , 31.80, 27.96, 27.05, 25.88 (CH₂).

- **5-bromo-1-(12-bromododecyle)indoline-2,3-dione : 13**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1,12-dibromododecane (0,54g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique

en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



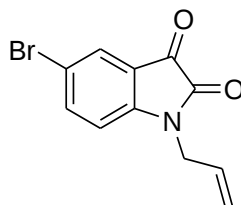
$C_{20}H_{27}Br_2NO_2$ [M= 473 g/mol]

Poudre rouge

Rdt = 62% ; F(°C) = 88-90 °C ; R_f = 0.7 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.55 (d, H, CH_{Arom} , $^4J_{H-H}$ = 1.2Hz) ; 7.72 (d, H, CH_{Arom} , $^4J_{H-H}$ = 2.1Hz) ; 6.85 (d, H, CH_{Arom} , $^3J_{H-H}$ = 8.7Hz) ; 3.75 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H}$ = 7.5Hz) ; 3.43 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H}$ = 6Hz) ; 1.84-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.79 (m, 2H, CH_2) , 1.56 (m, 16H, CH_2). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm): 184.00 (C=O) ; 160.21 (N-C=O) ; 148.98, 120.78, 116.54 (Cq) ; 136.26, 130.45, 122.47 (CH_{Arom}) ; 40.23 , 34.02, 31.88, 29.65, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 27.21, 27.08 (CH_2).

- 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione : **14**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif de bromure d'allyle (0,14 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



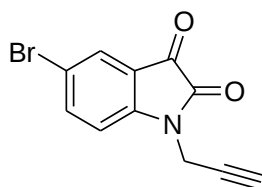
$C_{11}H_8BrNO_2$ [M= 266 g/mol]

Cristaux rouges

Rdt = 87% ; F(°C) = 171-175 ; R_f : 0.79 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.66 (1H, d, ⁴J= 2.46 Hz); 7.62 (1H, dd, ³J= 10.44 Hz); 6.75 (1H, d, ³J= 8.34 Hz); 5.72 (1H, m) ; 5.22 (2H, m), 4.3 (2H, t, ³J= 5.37 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 178.3 (-C=O); 156.1 (N-C=O); 148.1 (Cq); 140.5 (CH_{Ar}); 130.4 (CH_{Ar}); 128.1 (CH_{Ar}); 120.8 (Cq); 119.1 (C-Br); 112.6 (CH); 103.1 (CH₂); 42.5 (CH₂).

- 5-bromo-1-(prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione : **15**

A une solution de la 5-bromo isatine (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif de bromure de propargyle (0,13 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



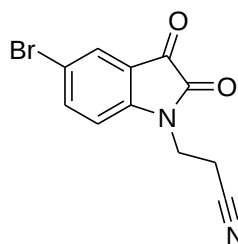
C₁₁H₆BrNO₂ [M= 264 g/mol]

Cristaux rouges

Rdt = 82% ; F(°C) = 166-168 ; R_f : 0.82 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.78 (1H, d, ⁴J= 2.01 Hz); 7.76 (1H, d, ⁴J= 1.98 Hz); 7.05 (1H, dd, ³J= 9 Hz); 4.54 (2H, d, ³J= 5.04 Hz) ; 2.34 (1H, t, ³J= 5.01 Hz, ⁴J= 2.52 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 175.3 (-C=O); 156.9 (N-C=O); 144.3 (Cq); 140.6 (CH_{Ar}); 128.3 (CH_{Ar}); 118.8 (Cq); 116.7 (C-Br); 113.1 (CH_{Ar}); 99.7 (CH₂); (C≡); 73.7 (CH).

- 3-(5-bromo-2,3-dioxoindolin-1-yl)propanenitrile : **16**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 3-bromopropionitrile (0,13 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



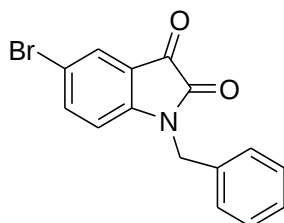
$C_{11}H_7BrN_2O_2$ [M= 279 g/mol]

Poudre marron

Rdt = 64% ; F(°C) = 114-118 ; R_f : 0.68 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.76 (1H, d, ⁴J= 2.01 Hz); 7.73 (1H, d, ⁴J= 1.98 Hz); 7.02 (1H, d, ³J= 9 Hz); 3.96 (2H, t, ³J= 7.02 Hz) ; 3.5 (2H, t, ³J= 12.36 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 177.2 (-C=O); 148.7 (N-C=O); 139.5 (Cq); 132.4 (CH_{Ar}); 119.4 (CH_{Ar}); 117.8 (Cq); 116.5 (CH_{Ar}); 108.2 (C-Br); 49.7 (CH₂) ; 21.4 (CH₂).

- 1-benzyl-5-bromoindoline-2,3-dione : **17**

Dans une solution de la 5-bromo isatine (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif de chlorure de benzyle (0,19 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



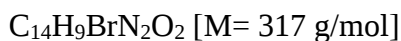
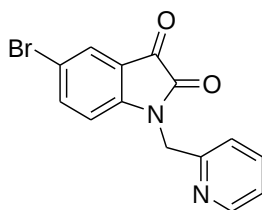
$C_{15}H_{10}BrNO_2$ [M= 316 g/mol]

Cristaux oranges

Rdt = 72% ; F(°C) = 154-158 ; R_f : 0.64 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.65 (1H, d, ⁴J= 2.04 Hz); 7.52 (1H, dd, ³J= 10.47 Hz, ⁴J= 2.1 Hz); 7.49 (1H, d, ³J= 8.37 Hz); 7.25 (5H, m) ; 6.58 (1H, d, ³J= 8.31 Hz), 4.85 (2H, s). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 179.5 (-C=O); 152.3 (N-C=O); 146.2 (Cq); 140.5 (CH_{Ar}); 132.7 (Cq) ; 128.1 (CH_{Ar}); 127.5 (2CH_{Ar}); 125.8 (2CH_{Ar}); 124.1 (CH_{Ar}) ; 119.3 (Cq); 116 (CH_{Ar}); 115.3 (C-Br); 26.5 (CH₂).

- 5-bromo-1-((pyridine-2-yl)methyl)indoline-2,3-dione : **18**

A une solution de la 5-bromo isatine (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le chlorhydrate de 2-(chlorométhyl)pyridine (0,27 g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

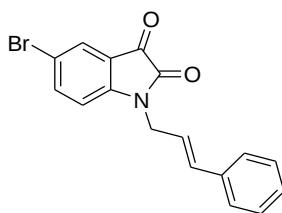


Poudre orange

Rdt = 75% ; F(°C) = 136-140 ; R_f : 0.65 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.72 (1H, d, ⁴J= 1.95 Hz); 7.7 (1H, d, ³J= 9.96 Hz); 7.65 (1H, d, ⁴J=2.52) ; 7.28 (1H, d, ³J= 8.16 Hz); 7.25 (1H, m) ; 6.96 (1H, d, ³J= 10.08 Hz), 5.04 (2H, s). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 178.6 (-C=O); 154.8 (N-C=O); 144.3 (Cq); 140.5 (CH_{Ar}); 138.2 (CH_{Ar}); 128.6 (CH_{Ar}); 127.3 (CH_{Ar}); 124.2 (CH_{Ar}); 120.8 (CH_{Ar}); 116.8 (C-Br); 111.3 (CH_{Ar}); 106.2 (CH_{Ar}); 94.9 (Cq); 26.2 (CH₂).

- 5-bromo-1-cinnamylindoline-2,3-dione : **19**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 3-Bromo-1-phényle-1-propène (0,25 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



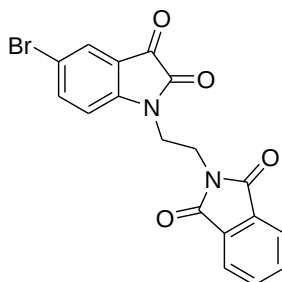
$C_{17}H_{12}BrNO_2$ [M= 342 g/mol]

Cristaux oranges

Rdt = 86% ; F(°C) = 146-148 ; R_f : 0.69 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.66 (1H, d, ⁴J= 1.77 Hz); 7.58 (1H, d, ⁴J= 2.07 Hz); 7.24 (5H, m); 6.81 (1H, d, ³J= 8.31 Hz) ; 6.62 (1H, q, ³J= 9.45 Hz, ⁴J= 2.94 Hz), 6.08 (1H, m), 4.44 (2H, dd, ³J= 7.59 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 178.6 (-C=O); 157.2 (N-C=O); 151.4 (=CH) 144.8 (Cq); 140.5 (CH_{Ar}); 134.4 (Cq); 133.8 (CH_{Ar}); 132.5 (CH_{Ar}); 129.1 ; 128.3 (2CH_{Ar}); 121.9 ; 121.2 (2CH_{Ar}); (117.3 (Cq); 113.3 (CH_{Ar}); 112.3 (C-Br); 42.5 (CH₂).

• 2-(2-(5-bromo-2,3-dioxindol-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione : **20**

Dans une solution de la 5-bromo isatine (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif N-(2-bromoethyl)phthalimide (0,42 g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de K₂CO₃ (0,6 g, 4,4 mmol) et de BTBA (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



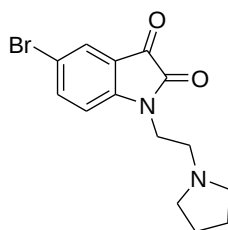
$C_{18}H_{11}BrN_2O_4$ [M= 399 g/mol]

Poudre rouge

Rdt = 82% ; F(°C) = 90-94 ; R_f : 0.64 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.82 (1H, d, ⁴J= 3.69 Hz); 7.72 (2H, dd, ³J= 5.61, ⁴J= 2.34); 7.66 (2H, dd, ³J= 12.5 Hz, ⁴J= 2.46 Hz); 6.94 (1H, d, ³J= 9.99 Hz); 4.03 (1H, s) ; 3.75 (1H, q, ³J= 12.6 Hz); 1.6 (2H, s); 1.26 (2H, t, ³J= 8.41 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 177.5 (-C=O); 163.5 (2 -C=O); 153.3 (N-C=O); 146.2 (Cq); 138.3 (CH_{Ar}); 134.5 (2 CH_{Ar}); 131.5, 130.1 (2Cq); 126.2, 123.2 (2 CH_{Ar}); 117.8 (C-Br); 109.5 (CH_{Ar}); 38.6, 35.6 (CH₂, CH₂).

- 5-bromo-1-(2-(pyrrolidine-1-yl)ethyl)indoline-2,3-dione : **21**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le chlorhydrate de 1-(2-chloroethyl)pyrrolidine (0,28 g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de K₂CO₃ (0,6 g, 4,4 mmol) et de BTBA (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.

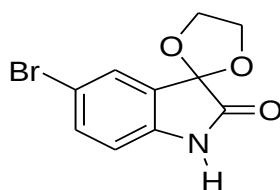


C₁₄H₁₅BrN₂O₂ [M= 323 g/mol]
Cristaux jaunes

Rdt = 86% ; F(°C) = 120-126 ; R_f : 0.74 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.71 (1H, d, ⁴J= 2.58 Hz); 7.67 (1H, dd, ³J = 7.98, ⁴J= 2.52 Hz); 6.79 (1H, d, ³J = 10.83 Hz); 3.26 (2H, t, ³J= 8.51 Hz) ; 2.09 (4H, s), 1.35 (2H, q, ³J = 11.01 Hz, ⁴J = 3.72 Hz), 1.18 (4H, s). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 176.2 (-C=O); 149.1 (N-C=O); 139.6 (Cq); 128.4 (CH_{Ar}); 119.5 (CH_{Ar}); 117.8 (Cq); 116.6 (CH_{Ar}); 109.4 (C-Br); 59.2 (CH₂); 23.5 (2CH₂) ; 19.7 (2CH₂); 13.6 (CH₂).

- 5-bromospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolane]-2-one [25]: **22**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du benzène (15 ml), le réactif éthane-1,2-diole (0,13 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de l'acide *p*-toluènesulfonique APTS (quantités catalytiques). Le mélange a été agité au reflux pendant 8 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.

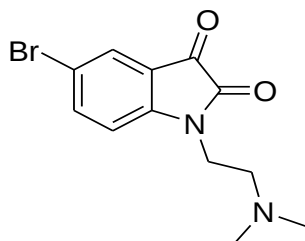


C₁₀H₈BrNO₃ [M= 270 g/mol]
Cristaux jaunes

Rdt = 85% ; F(°C) = 190-196 ; R_f : 0.71 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.41 (1H, m); 7.1 (1H, t, ³J= 7.56 Hz, ⁴J= 3.75 Hz); 6.86 (1H, d, ³J= 7.83 Hz); 4.61 (2H, m), 4.38 (2H, m). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 168.5 (-C=O); 141.9 (Cq) ; 134.4 (Cq) ; 131.7 (CH_{Ar}); 124.9 (CH_{Ar}); 116.4 (C-Br); 110.9 (CH_{Ar}); 106.5 (C-O); 66.1 (2 O-C-C).

• 5-bromo-1-(2-(dimethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione : **23**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le chlorhydrate de 2-chloro-N,N-dimethylethylamine (0,24 g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



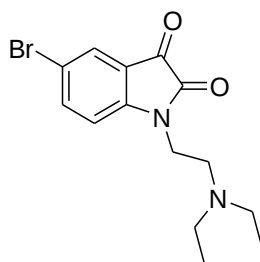
C₁₂H₁₃BrN₂O₂ [M= 297 g/mol]

Produit visqueux marron

Rdt = 83% ; R_f : 0.64 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 8.71 (1H, d, ⁴J= 1.26 Hz); 8.1 (1H, d, ⁴J= 1.02 Hz); 7.52 (1H, d, ⁴J= 2.49 Hz); 4.69 (2H, s) ; 2.96 (2H, d, ³J = 10.98), 1.62 (3H, s). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 176.1 (-C=O); 156.5 (N-C=O); 140.9 (Cq); 131.4 (CH_{Ar}); 128.1 (CH_{Ar}); 115.7.1 (CH_{Ar}); 112.3 (Cq); 100.1 (C-Br); 61.3 (CH₂); 52.1 (CH₂); 47.1 (2CH₃).

• 5-bromo-1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione : **24**

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diethylethylamine (0,28 g, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

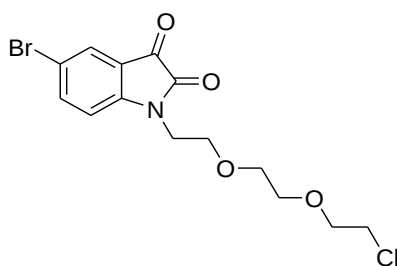


$C_{14}H_{17}BrN_2O_2$ [M= 325 g/mol]
Produit visqueux marron

Rdt = 87% ; R_f : 0.62 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 8.2 (1H, d, 4J = 1.8 Hz); 7.45 (1H, d, 4J = 1.83); 7.16 (1H, d, 3J = 8.54); 4.37 (2H, t, 3J = 7.31); 3.4 (2H, t, 3J = 7.31); 2.73 (4H, q, 3J = 7.3), 1.12 (6H, t, 3J = 7.3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 184 (-C=O); 155.2 (N-C=O); 146.6 (Cq); 136.3 (CH_{Ar}); 128.7 (CH_{Ar}); 121.3 (Cq); 119.9 (CH_{Ar}); 119.4 (C-Br); 54.1 (CH_2); 52.8 (CH_2); 49 (CH_2 , CH_2); 13.6 (CH_3 , CH_3).

- 1-(2-(2-(2-chloroethoxy)ethoxy)ethyl)-5-bromoindoline-2,3-dione : 25

Dans une solution de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (0,4 g, 1,76 mmol) et du DMF (15 ml), le réactif 1,2-Bis(2-chloroethoxy)ethane (0,26 ml, 1,86 mmol) a été ajouté en quantité stoechiométrique en présence de carbonate de potassium (0,6 g, 4,4 mmol) et de bromure de tétra-n-butylammonium (0,1 g, 0,4 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle), le produit final a été recristallisé dans l'éthanol analytique.



$C_{14}H_{15}BrClNO_4$ [M= 376.6 g/mol]
Cristaux rouges

Rdt = 44% ; F(°C) = 142-148 ; R_f : 0.26 (Hexane/EtOAc : 2/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.66 (2H, m); 6.95 (1H, dd, 3J = 6.9, 4J = 4.2); 3.87 (2H, t, 3J = 5.1); 3.78 (2H, t, 3J = 5.16); 3.53-3.71 (8H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 157.7 (-C=O); 150.4 (N-C=O); 140.4 (Cq); 127.7 (CH_{Ar}); 118.3 (CH_{Ar}); 113.3 (Cq); 101.1 (C-Br); 98.8 (CH_2 -O); 71.3 (CH_2 -O); 70.6 (CH_2 , CH_2); 68.9 (CH_2 , CH_2).

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] Y. Kharbach, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E.M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **14**, 63-68 (2015).
- [5] Bruker. APEX2, SAINT. SADABS. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA. (2009).
- [6] G. M. Sheldrick. *Acta Cryst.* **A64**, 112-122 (2008).
- [7] G. M. Sheldrick. *Acta Cryst.* **C71**, 3-8 (2015).
- [8] L. J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.* **45**, 849-854 (2012).
- [9] S. P. Westrip. *J. Appl. Cryst.* **43**, 920-925 (2010).
- [10] Y. Kharbach, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah, L. El Ammari. *IUCrDATA*. **1** (5) x160792 (2016).
- [11] Y. Kharbach, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah and L. El Ammari. *Acta Cryst.* **E71** o1024-o1025 (2015).
- [12] Y. Kharbach, Y. Kandri Rodi, F. Capet, E.M. Essassi, L. El Ammari. *IUCrDATA*. **1** (3) x160371 (2016).
- [13] Y. Kharbach, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah, L. El Ammari. *IUCrDATA*. **1** (5) x160791 (2016).
- [14] Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane, E.M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **15** (1) 79-84 (2016).
- [15] Y. Kharbach, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E.M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri. *IUCrDATA*. **1** (6) x160883 (2016).
- [16] Y. Kharbach, Y. Kandri Rodi, C. Renard, E.M. Essassi, L. El Ammari. *IUCrDATA*. **1** (4) x160559 (2016).
- [17] H. Camp, J. Derk. *Handbook of Am. Chem. Soc.* **31** (2001).
- [18] K. R. Grant, X. Yushi, C.K. Swan, A.S. Nickel Andrew, *Synth Commun.*, **30**, 4093 (2001).
- [19] M.K. Das, P.K. Maiti, S. Roy, M. Mittakanli, K.W. Morse, I.H. Hall, *Arch. Pharm-Weinheim* **325**, 267 (1992).

- [20] A.M.J. Fichtinger-Schepman, J.L. van der Veer, J.H.J Reedijk, *Biochemistry*. **24**, 707 (1985).
- [21] H. Teisseire, G. Vernet. *Pestic. Biochem. Phys.* **69**, 112 (2001).
- [22] J.S. Neves, L.M. Lima, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, Ana L.P. Miranda, B.L. Diaz, A. Balduino, R.D. Azeredo Siqueira, P.M.R. Silva, M.A. Martins. *Eur. J. Pharma.* **511**, 219 (2005).
- [23] F.D. Popp. *In Anticonvulsants*, edited by J. A. VtDA. New York: Academic Press (1977).
- [24] F.D. Popp. *Heterocycl. Chem.* **21**, 1641-1643 (1984).
- [25] M. Rajopadhyet, F.D. Popp. *J. Med. Chem.* **31**, 1001-1005 (1988).

CHAPITRE III

Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques par cycloaddition dipolaire- 1,3

I. Introduction

Vu l'intérêt biologique que peuvent avoir les composés hétérocycliques, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels susceptibles de présenter des applications potentielles. Pour cela, nous avons accédé à cette synthèse via des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec quelques dérivés de l'isatine.

La réaction de la cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode de choix pour la synthèse de composés hétérocycliques à cinq chaînons [1-3]. Cette réaction est également utilisée pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre [4], les β -lactames [5], les aminoacides [6], les alcaloïdes [7,8] et les produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques [9-11].

Ce genre de réactions dépend d'un dipôle 1,3 qui s'additionne à des systèmes à liaisons multiples (alcynes, oléfines et leurs dérivés) ou dipolarophiles pour former un cycle pentagonal selon la cycloaddition 1,3-dipolaire. L'application générale des 1,3-dipôles en chimie organique, a été établie, en premier lieu, par Huisgen en 1960, comme étant une structure de résonance zwiterionique, portant une charge négative localisée sur une extrémité, qui réagit avec un système insaturé (dipolarophile) pour former un cycloadduit pentagonal [12] (Schéma 68).

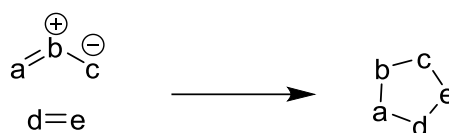


Schéma 68

Dans ce chapitre, nous allons exposer un aperçu sur les principales méthodes de préparation des dérivés hétérocycliques en appliquant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les 1,3-dipôles et les deux dipolarophiles (soit alcène ou alcyne), qui ont été déjà synthétisés par la réaction de *N*-alkylation dans les conditions de la CTP. Aussi, nous allons effectuer des calculs théoriques, en utilisant les paramètres du concept HSAB qui est très utilisé, en chimie, pour expliquer la stabilité de certains composés. HSAB est l'acronyme de Hard and Soft Acids and Bases (Théorie des acides et des bases dures et molles).

Les calculs théoriques sont réalisés par le logiciel de chimie quantique "Gaussian" qui permet de réaliser des calculs très variés dont lequel sont implémentés les différentes approximations et méthodes de calculs.

II. Réactions de condensation de 5-Bromo isatine alkylée avec les oximes

II.1. Synthèse des oximes

Les oximes utilisées dans ces réactions sont obtenues par action de benzaldéhyde ($R = H, Cl, OCH_3$) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le NaOH (Schéma 69) [13]. Après traitement du mélange réactionnel, le produit obtenu est purifié par recristallisation et utilisé pour des réactions de condensation avec le composé 5-Bromo isatine alkylée.

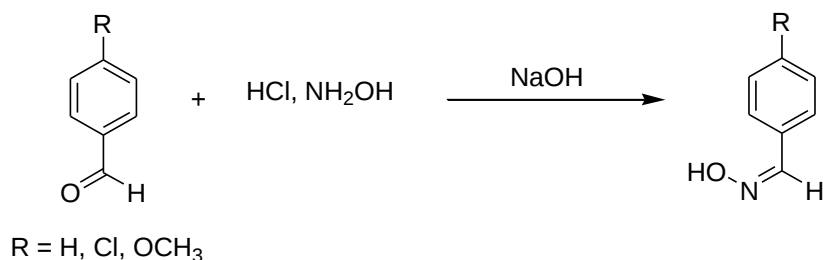


Schéma 69

II.2. Action de benzaldéhyde oxime

Nous nous sommes intéressés à la réactivité des nitriloxydes vis-à-vis des doubles liaisons exocycliques carbone-carbone. Cette réaction entre le composé **14** et le benzaldéhyde oxime conduit à deux cycloadduits **26(a)** et **26(b)** avec un bon rendement. Le composé **26(a)** résulte d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5-bromo isatine, et le deuxième composé **26(b)** provient à la fois d'une cycloaddition dipolaire sur la double liaison carbone-oxygène en position 3 et d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5-bromo isatine (Schéma 70).

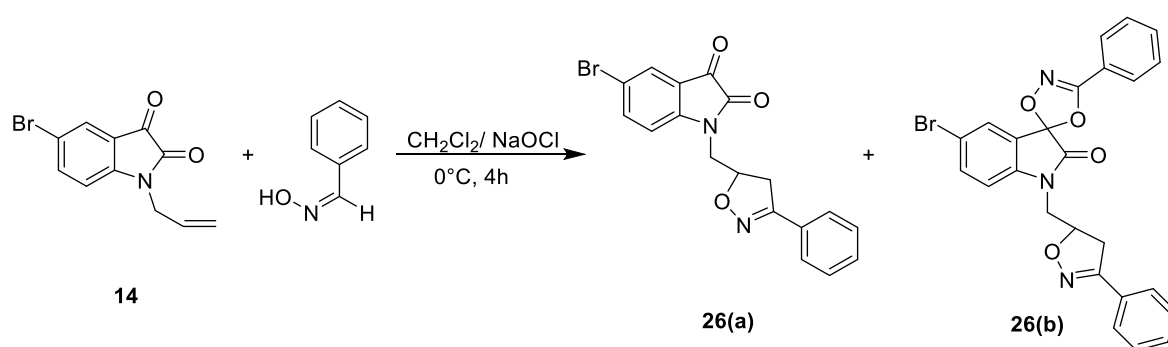


Schéma 70

Le spectre de RMN ^1H du composé **26(a)** dans le CDCl_3 montre la présence d'un multiplet vers 5.08 ppm relatifs au proton en position 5 du noyau dihydroisoxazolique, et l'absence du groupe allyle par l'existence des signaux entre 3.25 ppm et 4.08 ppm relatifs aux protons du noyau dihydroisoxazolique et des protons CH_2 adjasents à l'atome d'azote (Figure 42).

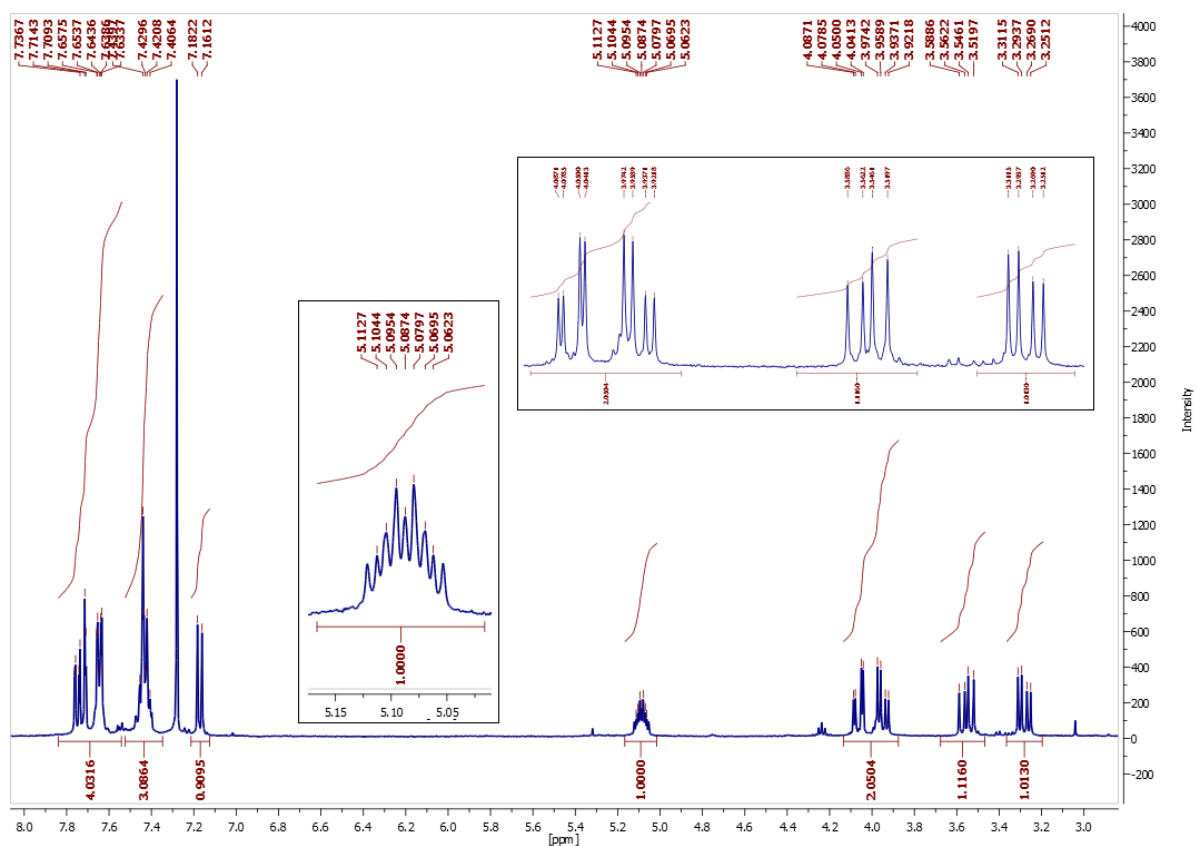


Figure 42 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé 26(a).

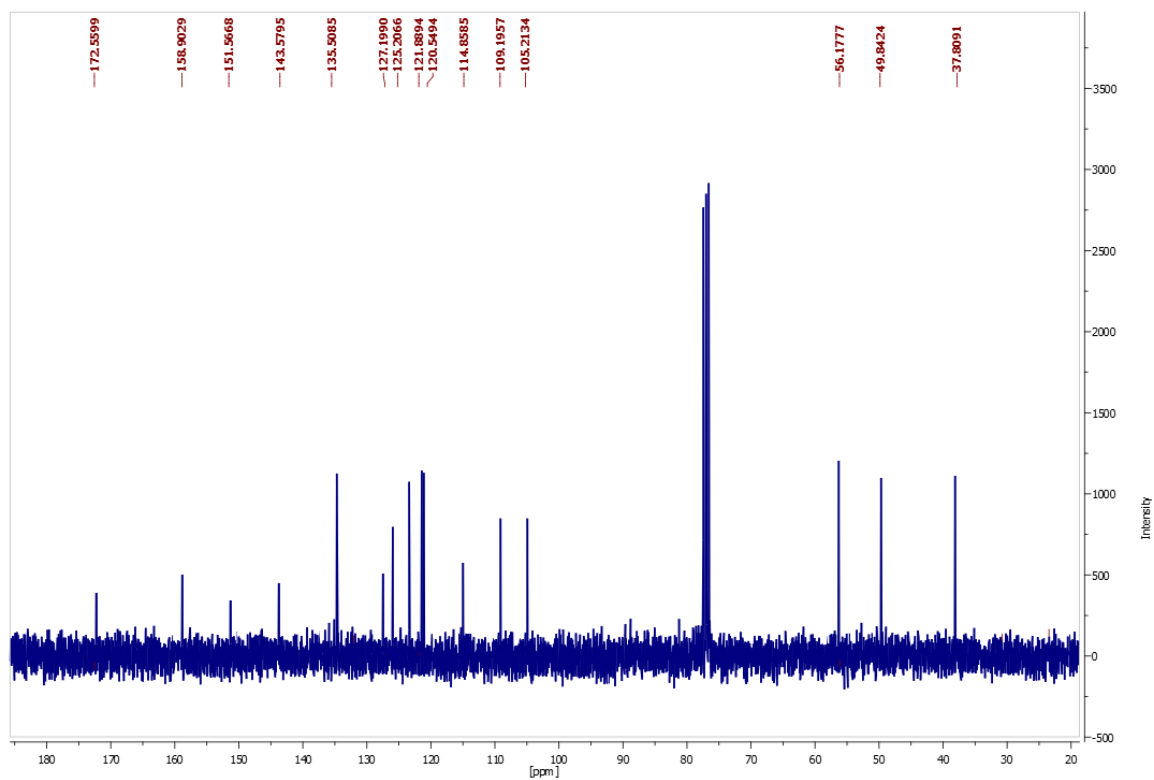


Figure 43 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé 26(a).

Le spectre de RMN ^1H du deuxième cycloadduit **26(b)** révèle, en particulier, des signaux sous forme de multiplets entre 3.15 ppm et 5 ppm qui correspondent aux groupes méthylène et du noyau isoxazolique (Figure 44).

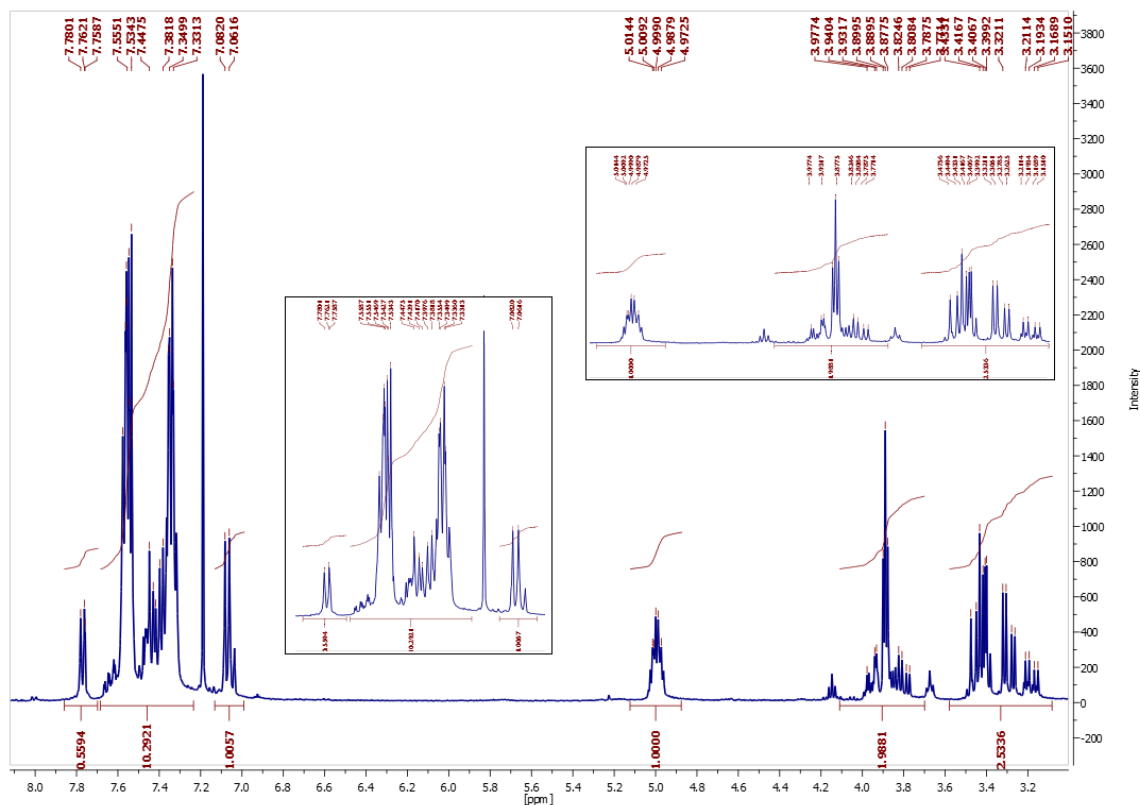


Figure 44 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **26(b)**.

II.3. Action de 4-chlorobenzaldéhyde oxime

La réaction de condensation de la 4-chlorobenzaldéhyde oxime est préparée par l'action de l'eau de Javel sur l'oxime avec le composé **14** dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 4 heures. Elle conduit à la formation de deux cycloadduits **27(a)** et **27(b)** (Schéma 71).

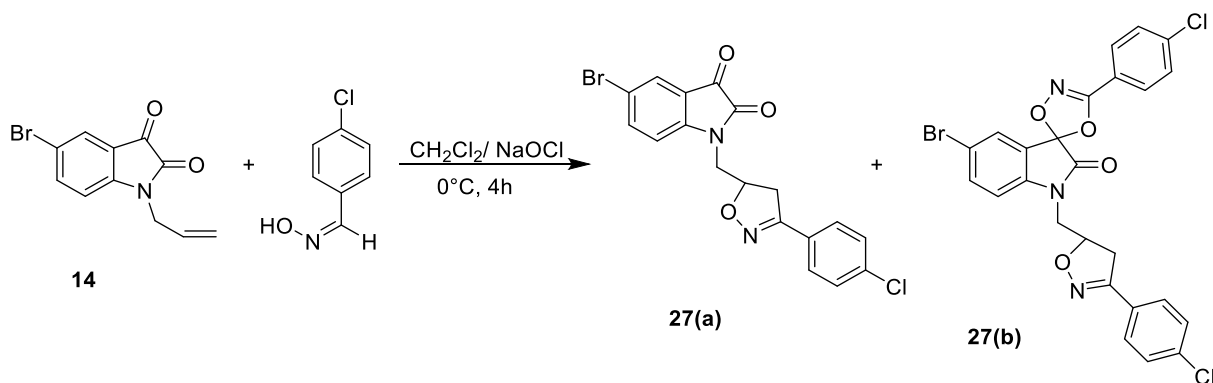


Schéma 71

Le spectre de RMN ^1H du composé **27(a)** présente en particulier un massif entre 4.97 et 5.04 ppm attribuable au proton isoxazolinique en position 5. Les protons des cycles aromatiques apparaissent sous forme de massifs entre 7.05 et 7.67 ppm (Figure 45).

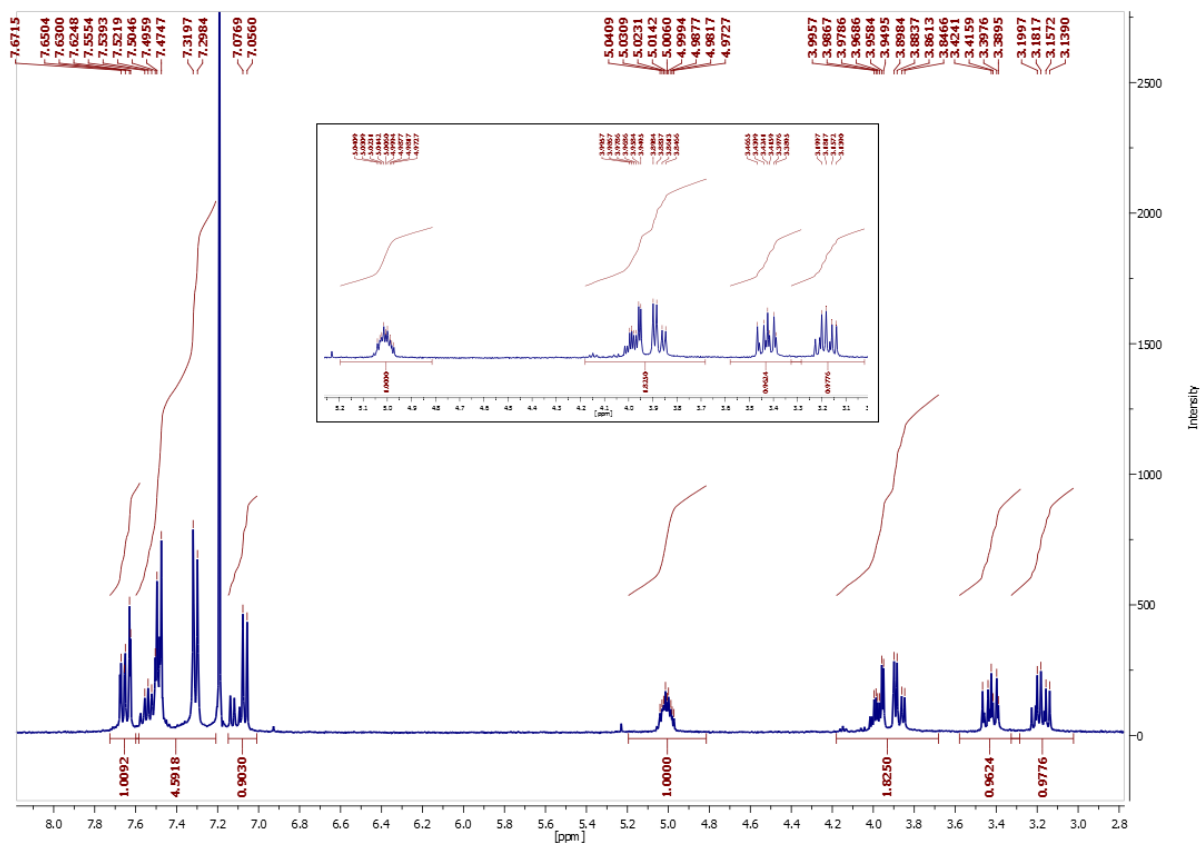


Figure 45 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **27(a)**.

II.4. Action de 4-méthoxybenzaldéhyde oxime

Cette réaction a été effectuée à partir de la N-allyl bromo-isatine **14** et de la 4-méthoxybenzaldéhyde oxime, en présence de l'eau de Javel. Nous avons isolé deux cycloadduits **28(a)** et **28(b)** (Schéma 72).

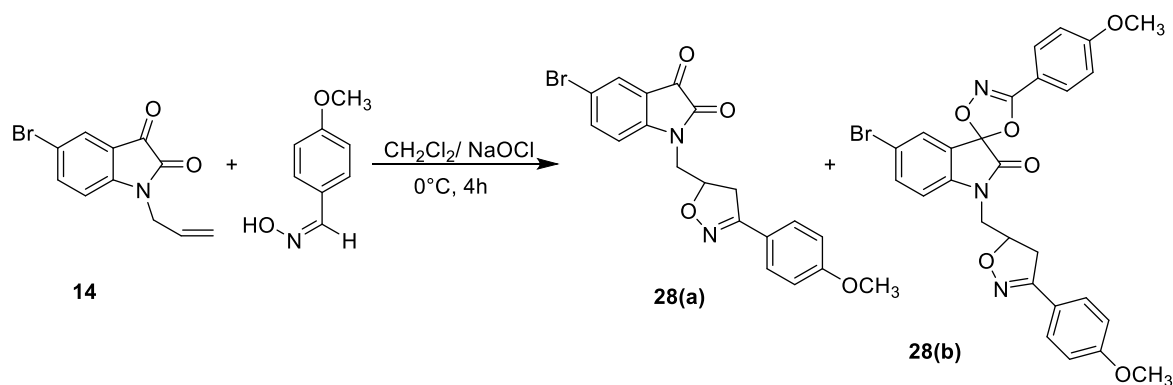


Schéma 72

Le composé a été parfaitement caractérisé selon les méthodes spectroscopiques usuelles. Le spectre RMN ^1H du composé **28(a)** révèle les signaux relatifs au proton isoxalique en position 5 entre 5.80 et 5.87 ppm. Le massif entre 3.86 et 3.93 ppm est attribué aux protons du groupe méthyle (Figure 46).

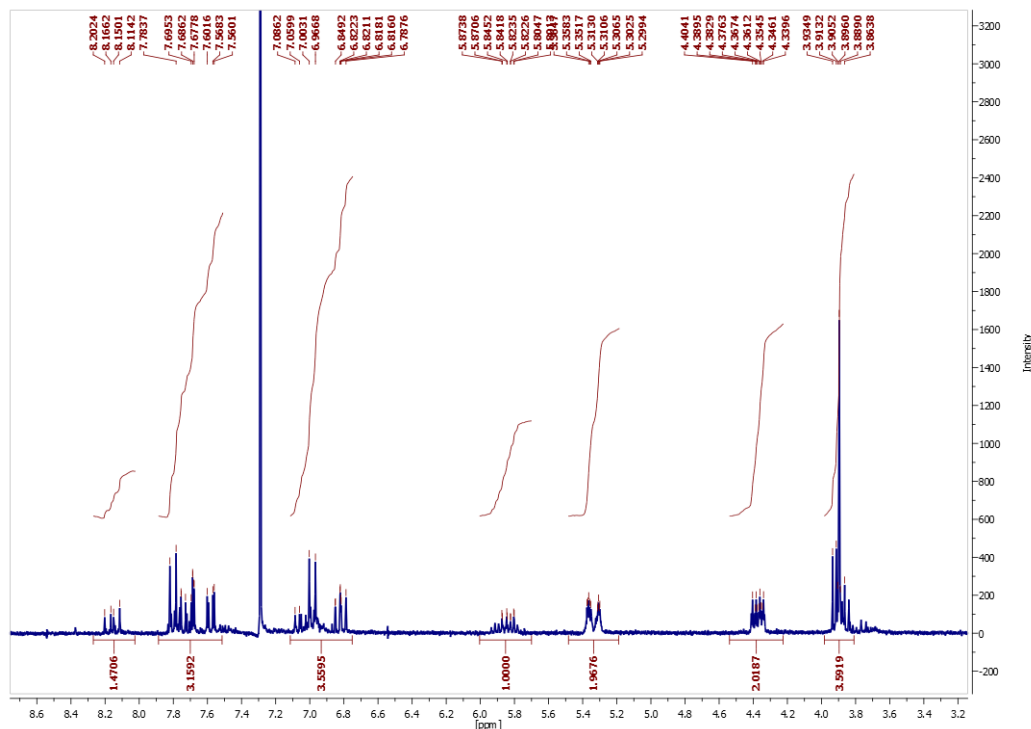


Figure 46 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **28(a)**.

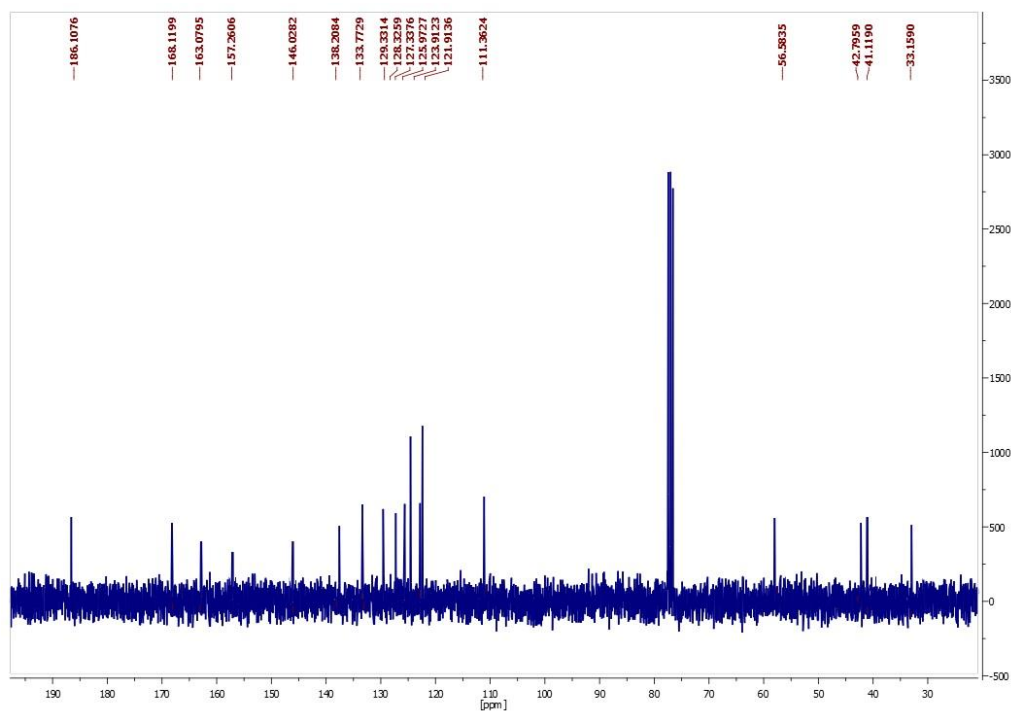


Figure 47 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **28(a)**.

Le spectre RMN ^1H du composé **28(b)** révèle le massif relatif au proton isoxalique en position 5 entre 5.03 et 5.08 ppm. Le massif entre 3.82 et 3.97 ppm est attribué aux protons des deux groupes méthyle (Figure 48).

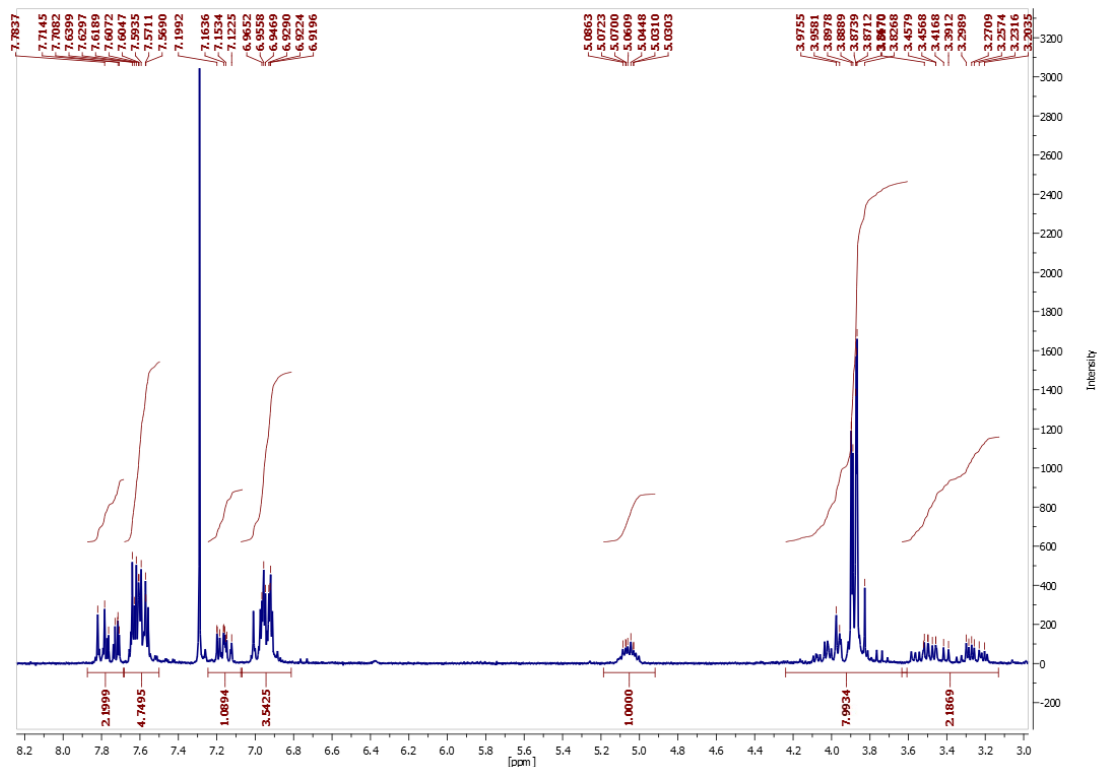


Figure 48 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **28(b)**.

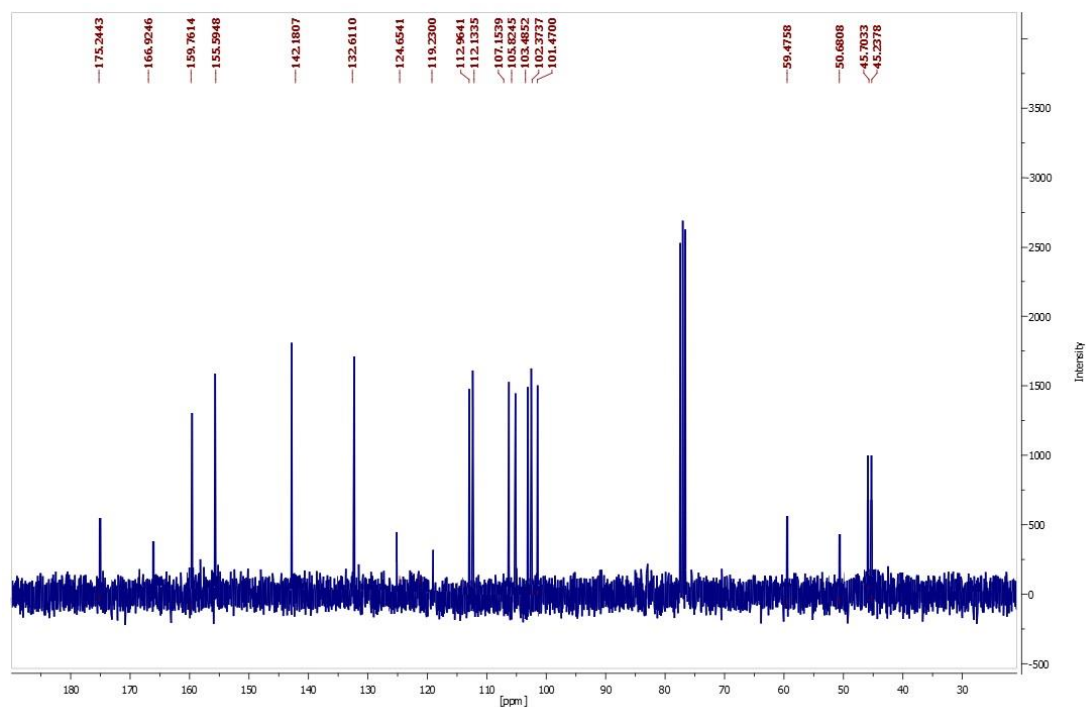


Figure 49 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **28(b)**.

II.5. Action de 9-Anthraldehyde oxime

L'addition de 9-Anthraldehyde oxime au composé **14** conduit à deux cycloadduits **29(a)** et **29(b)** (Schéma 73), L'identification de la structure des deux composés s'est faite grâce aux données spectrales RMN ^1H et ^{13}C .

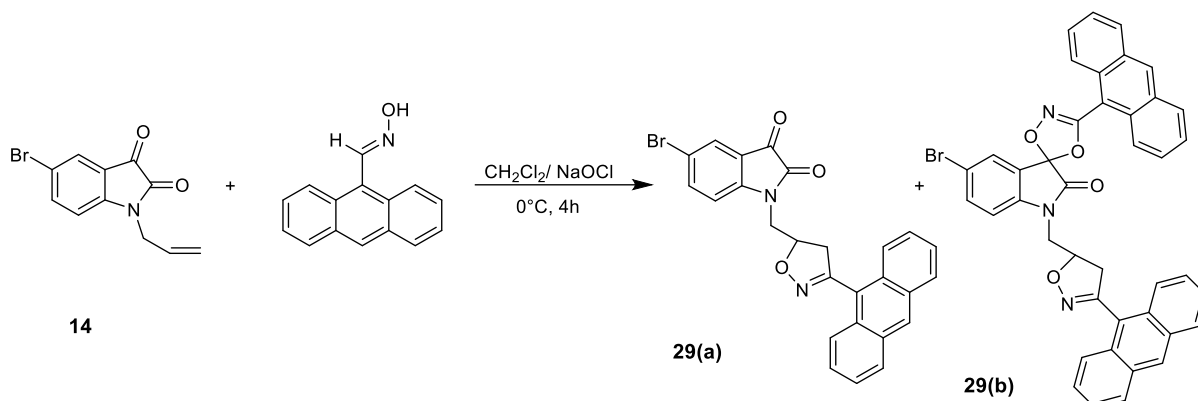
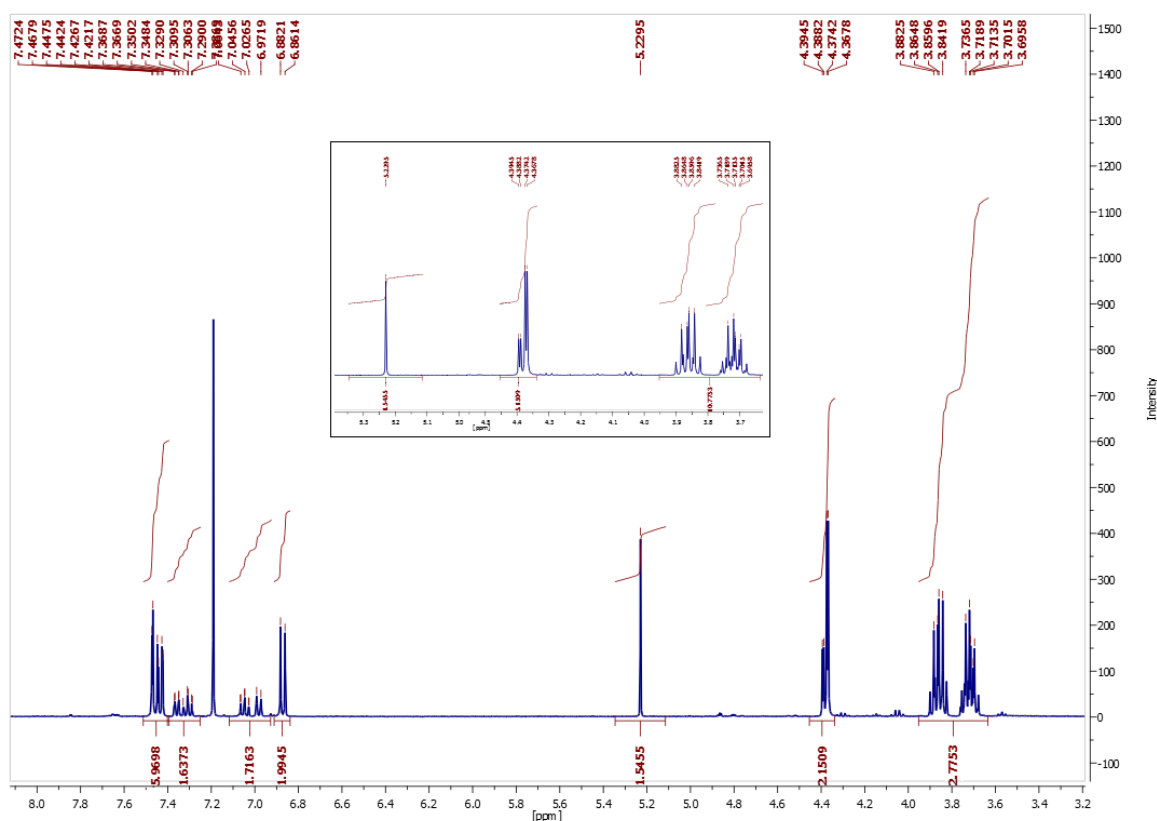


Schéma 73

Le spectre RMN ^1H du composé **29(a)** se caractérise particulièrement par la présence d'un singulet à 5.22 ppm attribué au proton en position 5 du noyau dihydroisoxazologique, et des massifs entre 6.97 et 7.47 ppm correspondant aux protons aromatiques (Figure 50).

Figure 50 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **29(a)**.

Le spectre RMN ^{13}C du composé **29(a)**, révèle essentiellement les signaux relatifs aux carbones des cycles aromatiques entre 119.5 et 143.7 ppm (Figure 51).

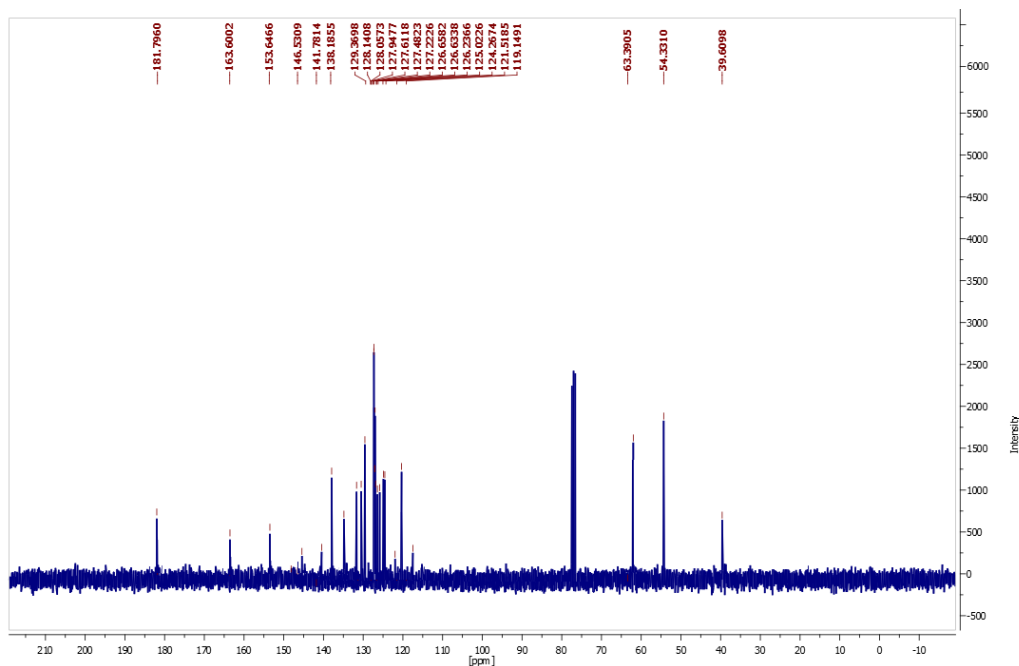


Figure 51 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **29(a)**.

Le spectre RMN ^1H du composé **29(b)**, met en évidence le signal du proton isoxazolique entre 5.32 et 5.40 ppm et des massifs relatifs aux protons benzyliques entre 7.40 et 8.68 ppm (Figure 52).

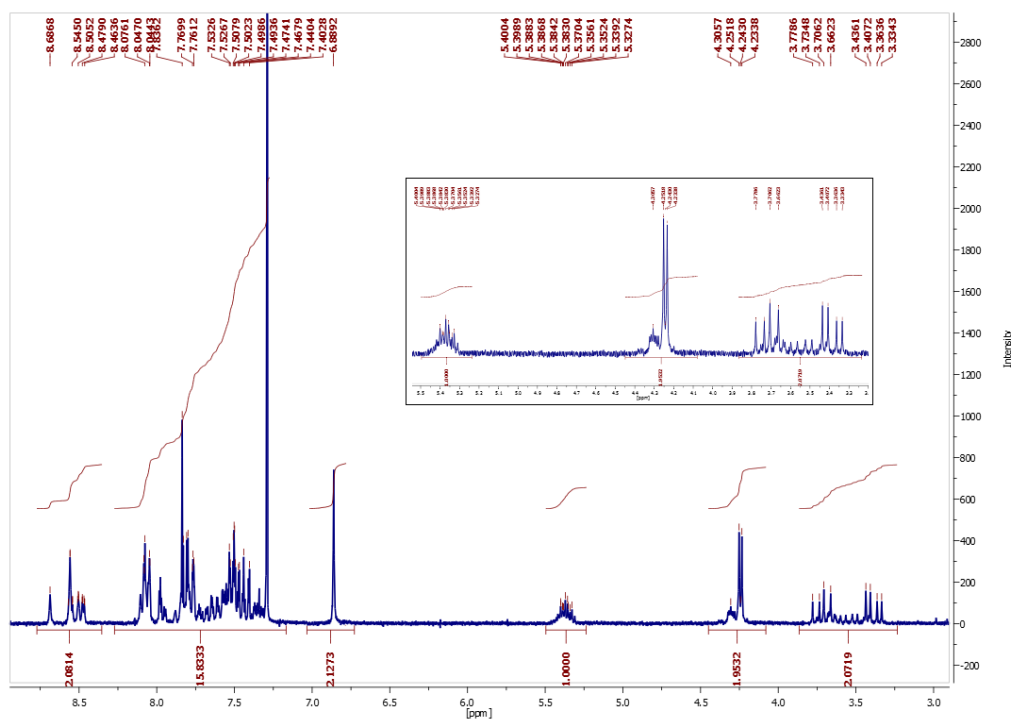


Figure 52 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **29(b)**.

III. Cycloaddition par les azides

Les triazoles font partie de la famille chimique des azoles, composés hétérocycliques à cinq atomes, contenant un ou plusieurs hétéroatomes dont au moins un atome d'azote. Les triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π . Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques de l'oxydation et de la réduction.

III.1. Synthèse des azides

Les azides se caractérisent par leur forte réactivité avec les dipolarophiles et surtout vis-à-vis des composés acétyléniques pour donner les 1,2,3-triazoles. Avant de commencer nos propres travaux, il serait nécessaire de synthétiser des dipôles selon la réaction présentée dans le schéma 74 [14-16], puisque nous avons utilisé des alcynes et des azides non commerciaux.

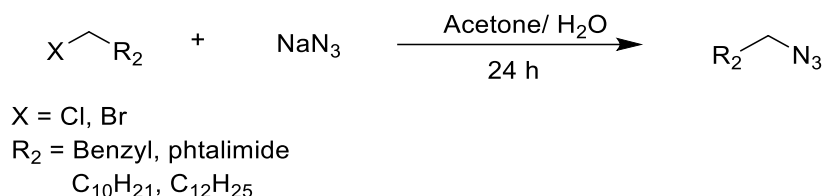


Schéma 74

III.2. Réactivité des azides

III.2.1. La cycloaddition azoture-alcyne

Cette réaction, initialement découverte par Michael à la fin du 19^{ème} siècle, a été développée par Huisgen en 1963. En particulier, la cycloaddition entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange d'isomères dans le cas d'un alcyne non symétrique (Schéma 75(a)) [17-21].

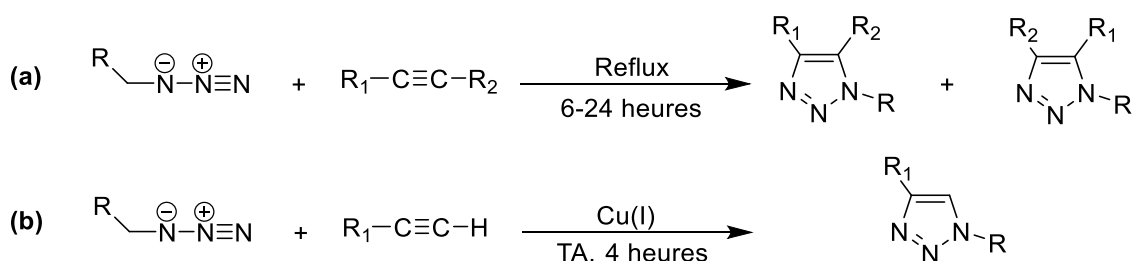


Schéma 75 : (a) Cycloaddition thermique de Huisgen. (b) Cycloaddition catalysée par le cuivre entre l'azoture et l'alcyne.

Sharpless et al, introduisent le concept de la « Click Chemistry », ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un vaste champ d'applications [22]. Selon cette définition, la Click Chemistry englobe toutes les réactions répondant à une série de critères précis, afin de conduire rapidement à un produit unique. Cependant, ces réactions ont rapidement été éclipsées par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC), découverte en 2002 par les équipes de Meldal et Sharpless [23,24].

Le cycle catalytique proposé par Sharpless et al, commence par la formation d'un complexe Cu-acétylide, suivi d'un complexe Cu-acétylide azoture qui se cyclise en formant un métallo-cycle intermédiaire. Une fois le triazole formé, il y a régénération du catalyseur par scission de la liaison Cu-C. Le choix de cette réaction de cycloaddition catalysée par le Cu(I) a été motivé entre autres par sa facilité de mise en œuvre, ses très bons rendements et sa régiosélectivité (Schéma 75(b)).

III.2.2. Les facteurs influençant la CuAAC

- **Les effets électronique et stérique**

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels d'azides ou d'alcyne, par exemple, les azides portant des groupements, primaires, secondaires et tertiaires, les groupements riches ou pauvres en électrons, et les substituants aliphatiques et aromatiques [25,26].

- **Le solvant**

Le choix du mélange réactionnel facilite la réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne et un azide. Généralement, la réaction est exécutée dans un mélange eau/alcool, qui solubilise les réactifs lipophiles tout en maintenant les avantages de l'eau, tels que, le temps court de la réaction et le fait de ne pas ajouter la base.

Les molécules présentant des difficultés de solubilité dans le mélange eau/alcool, tels que, les calixarènes [27] peuvent exiger d'autres systèmes de solvants. Un solvant peut être plus approprié qu'un autre pour améliorer les rendements [28].

III.3. Etude théorique

III.3.1. Les méthodes quantiques

Si la chimie est la science qui traite de la construction, la transformation et les propriétés des molécules, la chimie théorique [29] combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique pour étudier les processus d'intérêt chimique. Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par quelques paramètres que les chimistes déduisent de leurs expériences et leurs intuitions et les utilisent pour prédire la réactivité chimique [30].

Actuellement, la chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique à l'aide de plusieurs théories. Les prédictions théoriques sont souvent basées sur :

- Le calcul des charges atomiques,
- Le calcul des énergies et des structures des états de transition,
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions,
- La prédiction des mécanismes réactionnels.

III.3.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité sont Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [31]. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

III.4. Condensation de la 5-Bromo isatine alkylée avec l'azide

III.4.1. Action de benzylazide

Les azotures réagissent souvent avec les composés acétyléniques pour donner des 1, 2, 3 triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire. Le traitement du composé **15** par le benzylazide en présence du catalyseur Cu (I) nous a permis d'obtenir le composé **30(a)**. Cette procédure permet l'obtention sélective du régioisomère triazole-1,4 disubstitué (Schéma 76). Pour le régioisomère 1,5 disubstitué **30(b)**, la réaction se fait au reflux de xylène, mais avec un rendement très faible, qui réduit la possibilité de récupérer le composé **30(b)** pendant la séparation du mélange.

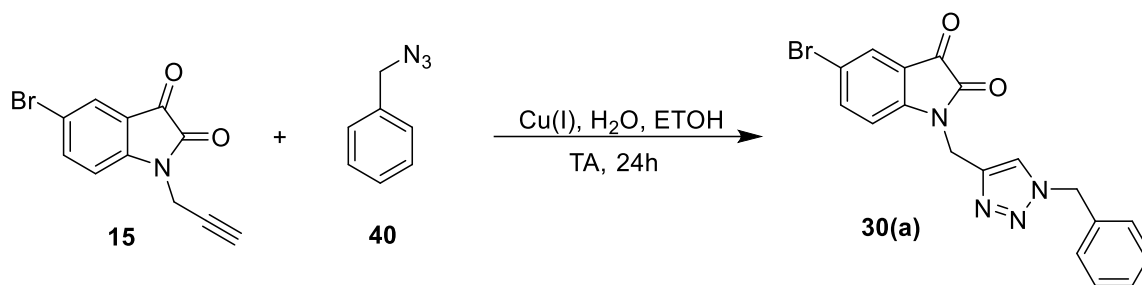


Schéma 76

Le spectre RMN ¹H (Figure 53), montre des massifs entre 7.17 ppm et 7.28 ppm relatif aux protons aromatiques, et des signaux relatifs aux groupements méthylènes entre 4.89 ppm et 5.40 ppm.

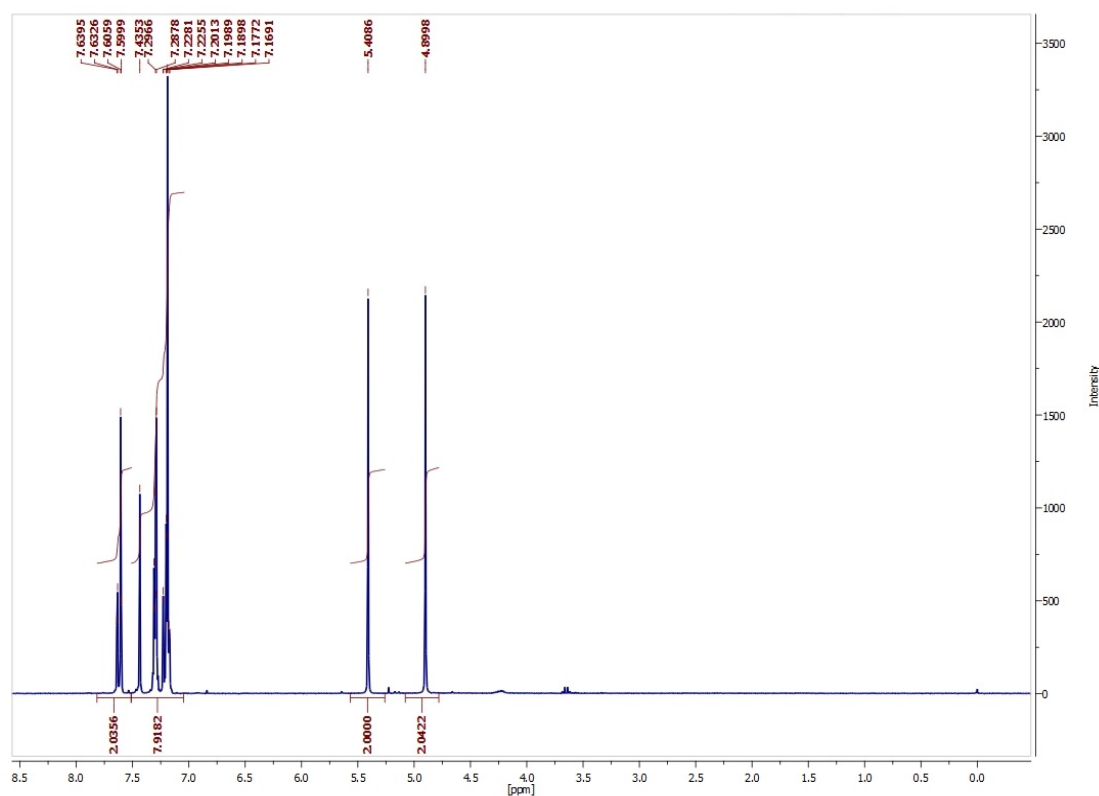


Figure 53 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **30(a)**.

Le spectre RMN ¹³C présente les signaux dûs aux groupements méthylènes à 54.5 et 35.4 ppm. Les carbones triazoliques résonnent respectivement à 128.3 et 129.3 ppm (Figure 54).

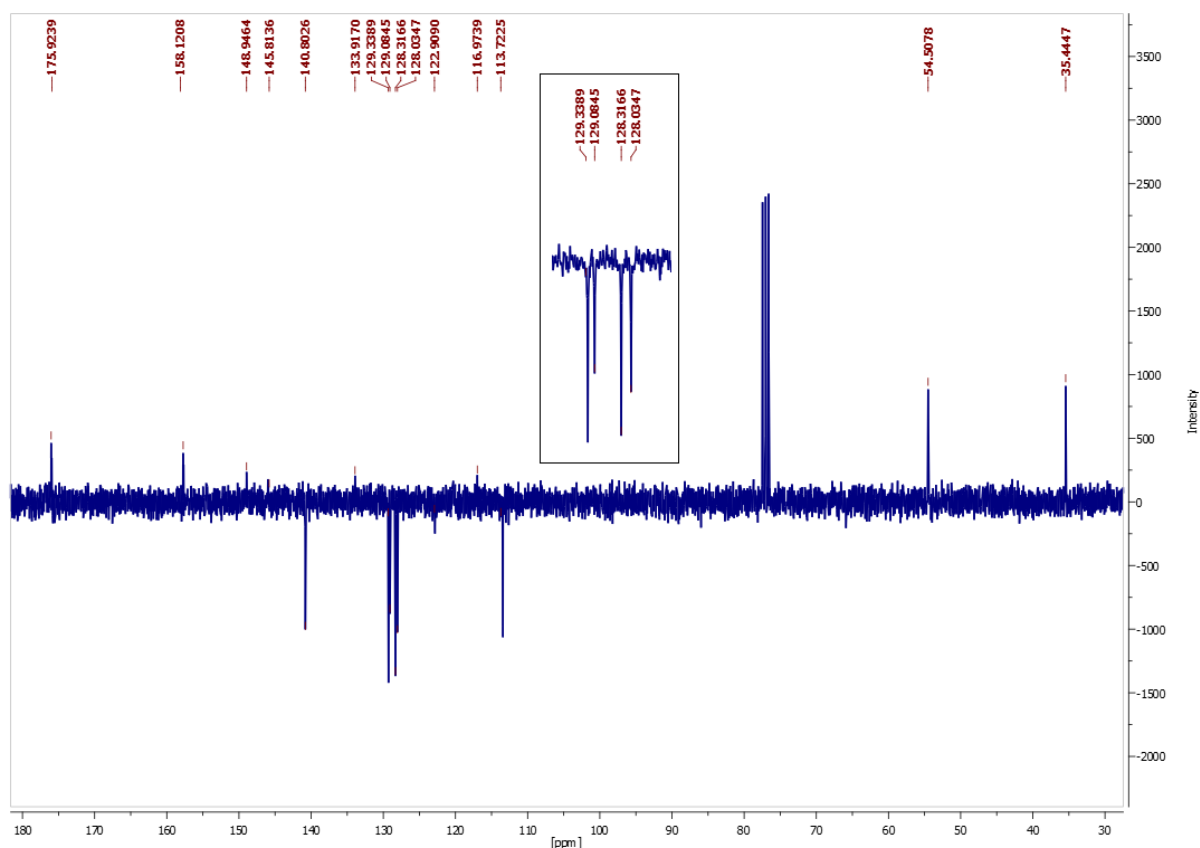


Figure 54 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **30(a)**.

III.4.2. Etude théorique de la 5-bromo-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione et du benzylazide

La suite de notre étude consiste en la faisabilité des calculs théoriques, par le programme Gaussian 09 [32], en utilisant certains paramètres du concept HSAB qui est très utilisé. D'après Fukui [33], lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO).

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique, la (HOMO) qui renferme les électrons de plus haute énergie, qui sont plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule. La (LUMO) au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Dans une réaction chimique, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

- **Le potentiel d'ionisation PI :**

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) :

$$PI = E_{(N-1)} - E_{(N)}$$

- **L'affinité électronique AE :**

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion.

$$AE = E_{(N)} - E_{(N+1)}$$

- **La dureté absolue η :**

La dureté absolue η exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

$$\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

- **la mollesse S :**

La mollesse S est définie comme l'inverse de la dureté.

$$S = 1/2 \eta$$

- **Le potentiel chimique électronique μ :**

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est la constante caractéristique de la molécule.

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$$

- **L'indice d'électrophilicité globale ω :**

L'indice d'électrophilicité globale ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante :

$$\omega = \mu^2/2 \eta$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

- **Les indices de Fukui :**

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique d'un système par rapport au nombre d'électrons N

à un potentiel externe constant. La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [34].

- Pour une attaque nucléophile :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)]$$

- Pour une attaque électrophile :

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)]$$

$q_k(N)$: La population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: La population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: La population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

- **Les mollesses locales S_k :**

Les mollesses locales condensées $S_k^\pm$ peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées $S_k^\pm$ et de la mollesse globale S :

$$S_k^+ = S[q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+$$

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^-$$

III.4.3. Résultats et discussion

Les structures optimisées des composés **15** et **40** sont représentées selon les figures 55 et 56 ci-dessous :

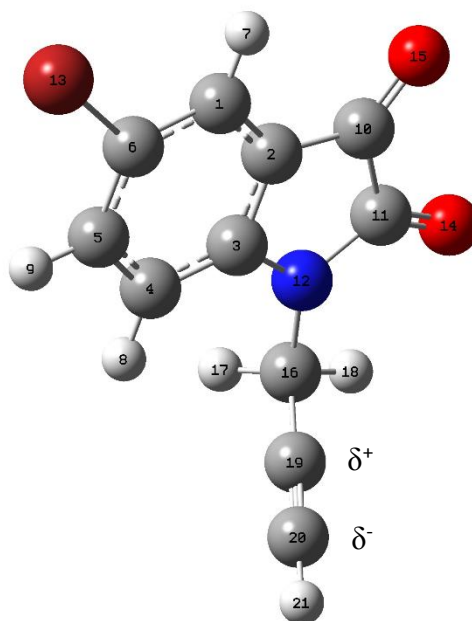


Figure 55 : Structure optimisée du composé **15**.

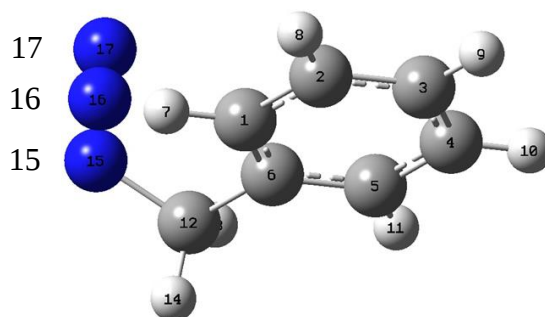


Figure 56 : Structure optimisée du benzylazide **40**.

La structure électronique a été étudiée en utilisant les calculs DFT [35,36]. Le comportement réactionnel peut être montré à l'aide des interactions orbitales de l'analyse des charges ou en considérant les propriétés locales. Il est généralement admis que la régiochimie des cycloadditions dipolaires-1,3 concertées est contrôlée par les interactions des orbitales frontières. Dans notre cas et accordant à l'analyse des orbitales moléculaires frontières FMO [37], les différences d'énergie HOMO-azide/LUMO-Alcyne et LUMO-azide/HOMO-Alcyne sont respectivement de 4.29 eV et de 5.53 eV (Tableau 10).

Ces résultats suggèrent que la réaction est contrôlée par la HOMO-Alcyne/ LUMO-azide. Cette réaction a été analysée en utilisant les indexes locaux et globaux définis dans le contexte de la théorie de la densité fonctionnelle. Le potentiel chimique électronique μ , la dureté chimique η , l'électrophilicité globale ω et la mollesse S pour l'alcyne **15** et l'azide **40** ont été présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Les valeurs en (eV) des énergies HOMO, LUMO, PI, AE, la dureté, le potentiel chimique électronique, l'indice d'électrophilicité et la mollesse des composés **15** et **40**.

Molécules	HOMO (eV)	LUMO (eV)	PI (eV)	EA (eV)	η (eV)	μ (eV)	ω (eV)	S (eV ⁻¹)
15	-6.6474	-2.721	8.191	1.58	3.9264	-4.6842	2.79	0.127
40	-7.0176	-1.1152	-0.48	-8.61	5.9024	-4.0664	1.40	0.084

Des études récentes ont montré que ces indices sont des outils utiles et puissants pour étudier les réactions nucléophiles et électrophiles pour une large variété de système. Si on calcule la différence du potentiel chimique entre le benzylazide et l'alcyne, on peut déterminer la direction du transfert de charge. Le résultat ($\Delta(\mu_{15}-\mu_{40})$: 0.61 eV) indique que le transfert net de charge va se produire de l'alcyne vers le benzylazide.

Les valeurs de l'électrophilicité globale (ω) montrent une différence d'électrophilicité globale de 1.39 eV, ce qui indique que le benzylazide agit comme un nucléophile et l'alcyne comme un électrophile. Du point de vue local, les indices relatifs d'électrophilicité (nucléophilicité) (S^+_k/S^-_k) et (S^-_k/S^+_k), décrivent l'électrophilicité d'un centre atomique comparée avec sa propre nucléophilicité. Le site qui a le plus grand rapport S^+_k/S^-_k est le site plus probable pour une attaque nucléophile et celui qui a le plus grand S^-_k/S^+_k , le plus probable pour interagir avec un électrophile. Le C19 de l'alcyne montre un meilleur rapport S^+_k/S^-_k et peut donc être considéré comme le site le plus probable pour une attaque nucléophile. Nous pouvons aussi noter la fonction condensée de Fukui (f^+) est plus grande pour C19 que pour C20 (Tableau 11).

Tableau 11 : Les valeurs des indices de Fukui f^+_k/f^-_k et mollesses locales S^+_k/S^-_k pour les atomes en jonction pour le dipolarophile **15** et le dipôle **40**.

Molécules	Atomes	f^+_k	f^-_k	S^+_k	S^-_k
15	C19	0.032	0.044	0.126	0.0034
	C20	-0.101	-0.106	-0.397	-0.0082
40	N15	0.182	0.073	0.015	0.0061
	N17	0.749	-0.712	0.062	-0.0598

D'après le tableau 11, on voit que l'interaction électrophile/ nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le carbone C19 du dipôlarophile qui est le site le plus électrophile, et l'azote N17 du dipôle qui est le site le plus nucléophile (figure 55 et 56), ce qui implique que l'isomère 1,4 est plus favorisé par rapport à l'isomère 1,5.

III.4.4. L'étude de la stabilité des composés **30(a)** et **30(b)**

La figure ci-dessous, représente les deux différentes structures des deux isomères étudiés.

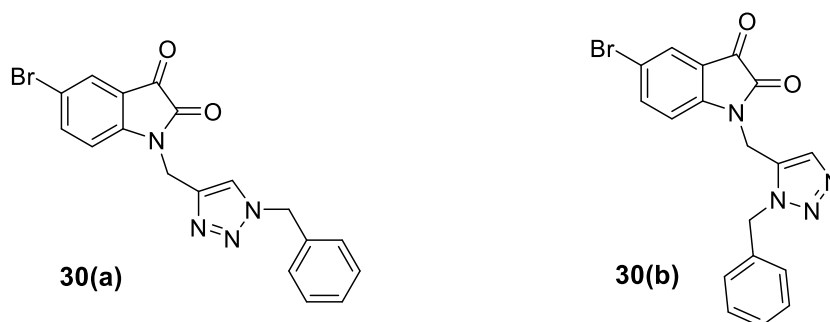


Figure 57 : Les structures des deux isomères **30(a)** et **30(b)**.

Cette étude théorique consiste à déterminer la stabilité des composés **30(a)** et **30(b)**, selon leurs énergies. Les figures 58 et 59 suivantes représentent leurs structures optimisées.

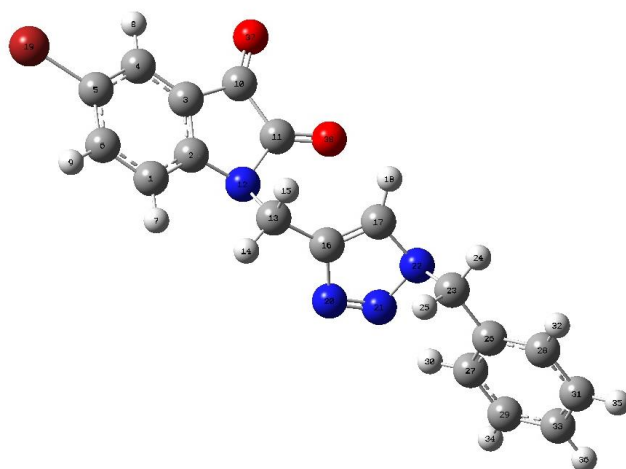


Figure 58 : La structure optimisée du composé **30(a)**.

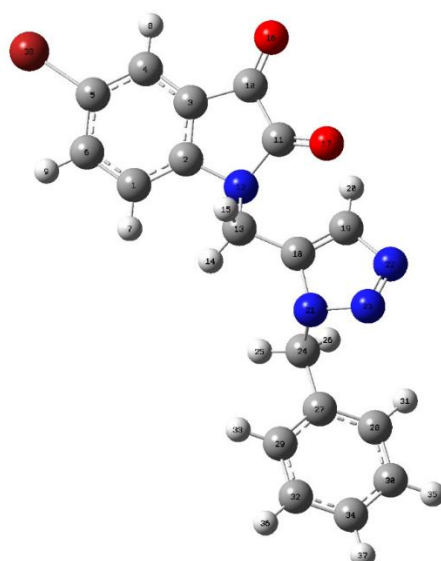


Figure 59 : La structure optimisée du composé **30(b)**.

Les structures géométriques des composés **30(a)** et **30(b)** ont été calculées, en utilisant la méthode DFT / B3LYP / 6-31G. Les études théoriques de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, nous a permis de confirmer les résultats obtenus expérimentalement.

La comparaison entre les énergies de chaque composé, montre que le composé **30(a)** est plus stable que le composé **30(b)**, avec un écart énergétique de 7.13 Kcal/mol. Cette étude représente une première approche pour comprendre la stabilité de ce genre de systèmes.

III.4.5. Action des azides à longue chaines

Pour préparer des nouveaux composés triazoliques, nous avons fait réagir le composé **15** avec des azides à longue chaine, le 1-azidodécane et le 1-azidododécane, en présence de Cu (I) comme catalyseur dans un mélange (1:1) d'eau distillée et d'éthanol (Schéma 77), cette réaction conduit à la formation d'un seul régioisomère 1,2,3-triazole disubstitué (1,4).

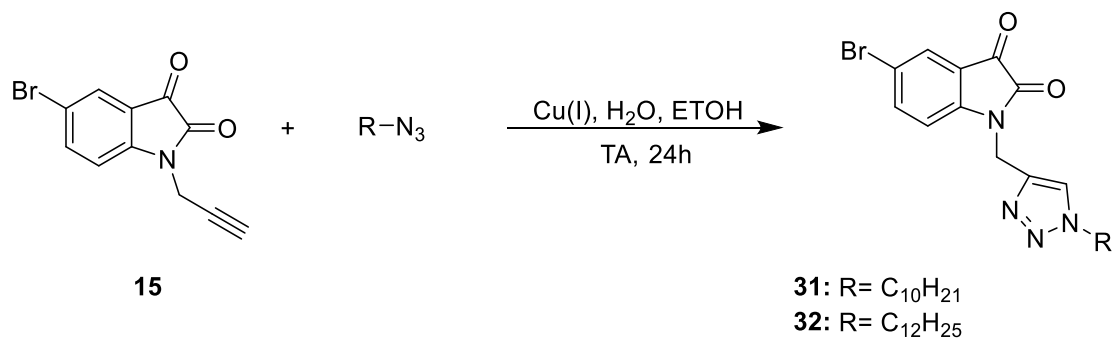
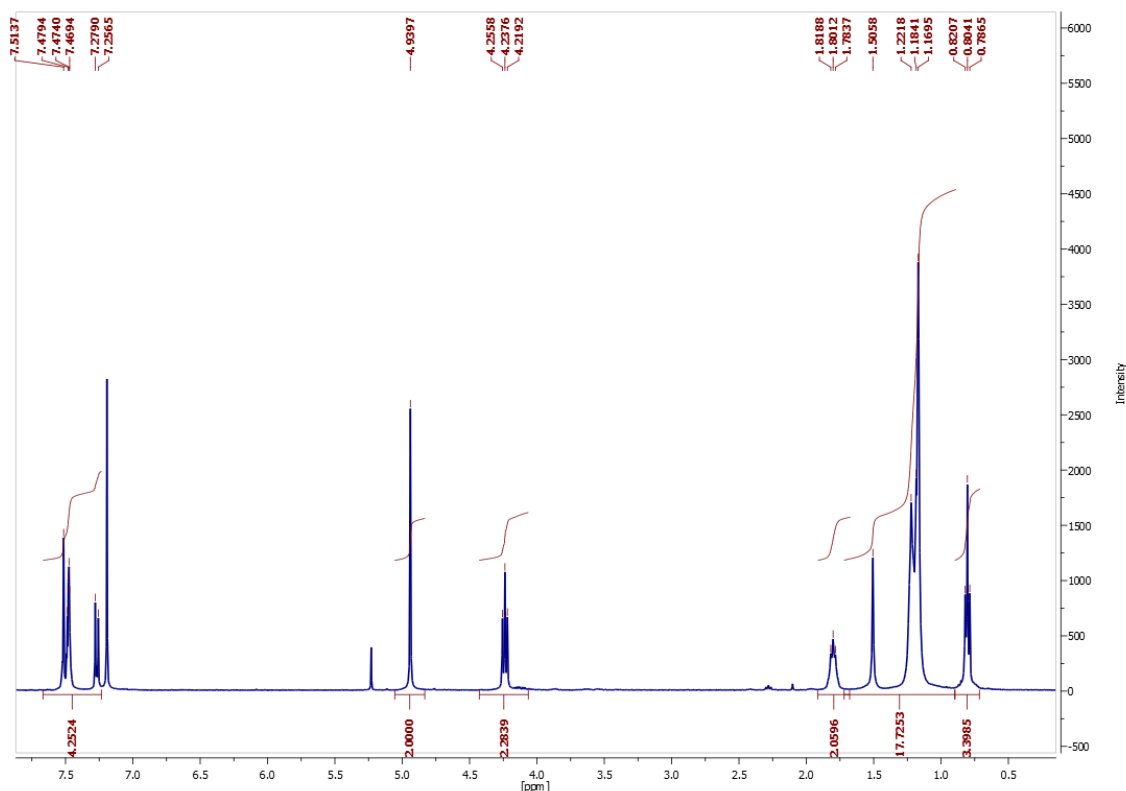


Schéma 77

Le spectre RMN 1H du composé **32** met en évidence les signaux correspondants aux protons triazoliques et aromatiques entre 7.25 et 7.54 ppm, et les signaux attribuables à la chaîne carbonée à 0.78, 1.18, 1.50 et 1.81 ppm (Figure 60).

Figure 60 : Spectre de RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé **32**.

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **32**, on observe la présence de deux signaux à 179.7 et 159.6 ppm attribuables aux deux groupes C=O, et les signaux entre 22.6 et 52.1 ppm relatifs à la chaîne des carbones (Figure 61).

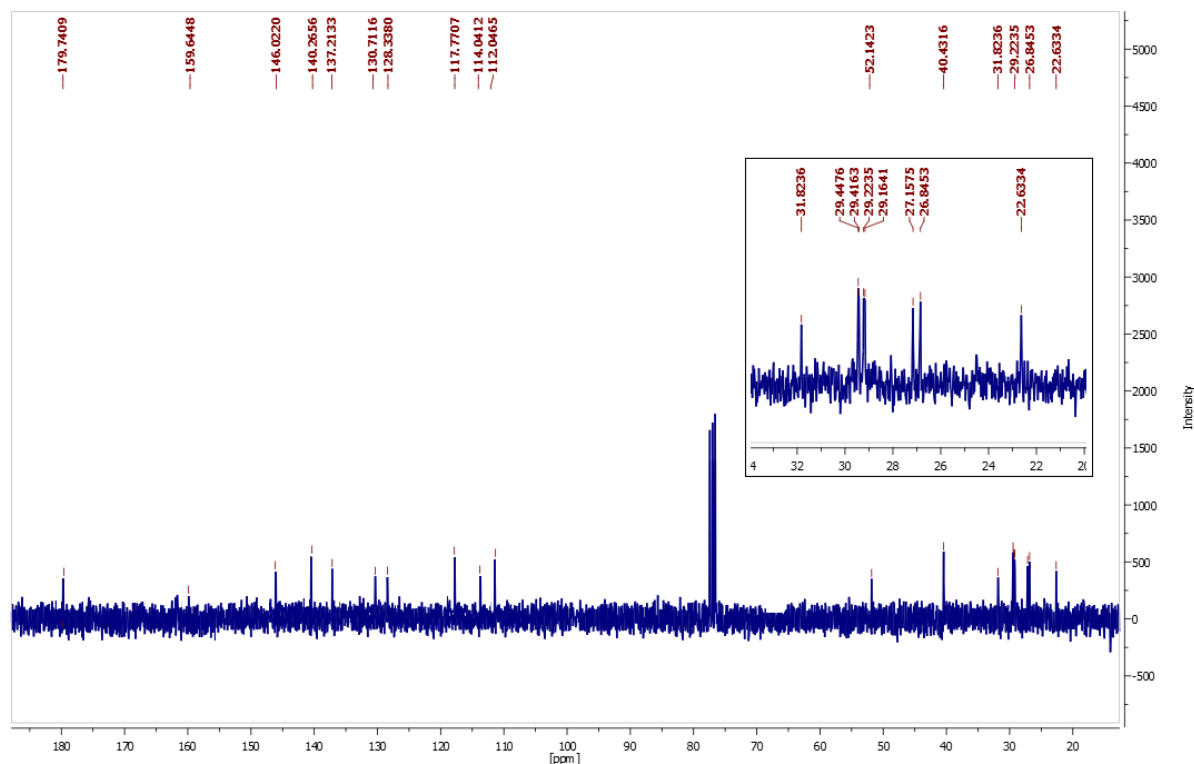


Figure 61 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **32**.

III.4.6. Action de 2-(2-azidoethyl)isoindoline-1,3-dione

Nous avons fait réagir le composé **15** avec le 2-(2-azidoethyl)isoindoline-1,3-dione en présence de catalyseur Cu (I) dans un milieu composé d'un mélange (1:1) d'eau et d'éthanol. Cette procédure a permis l'obtention sélective du régioisomère triazole-1,4 disubstitué (Schéma 78).

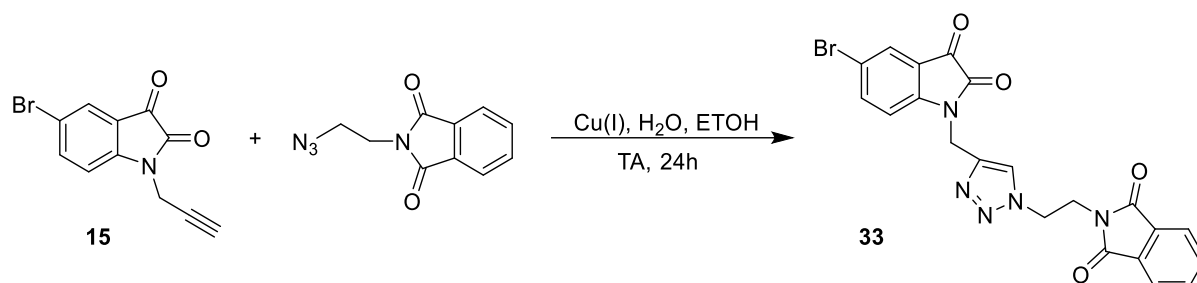


Schéma 78

Le spectre RMN ^1H du composé **33** révèle les signaux relatifs aux protons des cycles aromatiques entre 7.05 ppm et 5.58 ppm (Figure 62).

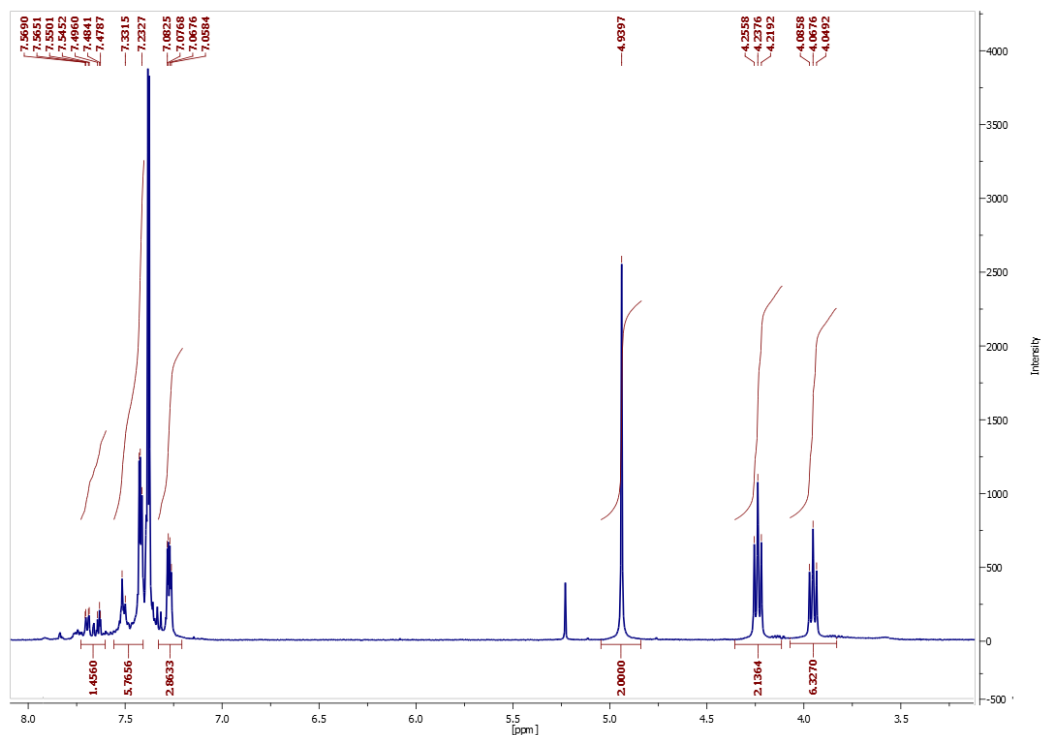


Figure 62 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **33**.

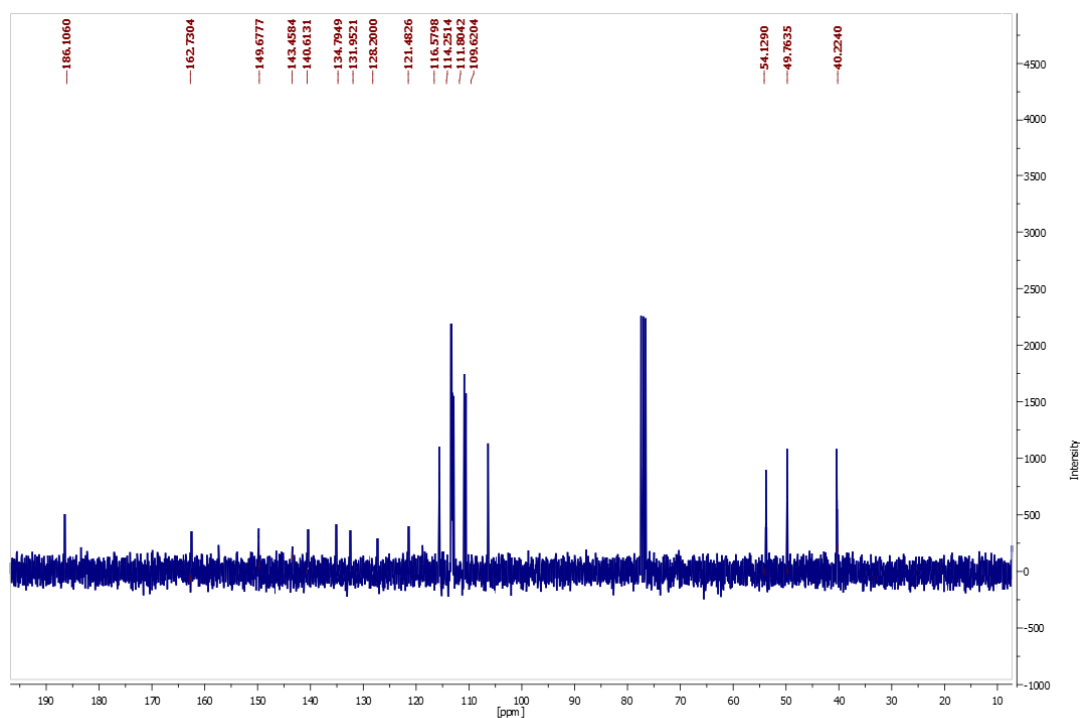


Figure 63 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **33**.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu préparer de nouveaux composés selon la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sur le groupement dipolarophile de la 5 bromo-isatine, cette réaction nous a permis de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques associant différents azoles.

La première réaction résulte d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5 bromo-isatine, et la deuxième provient, à la fois, d'une cycloaddition dipolaire sur la double liaison carbone-oxygène en position 3 et d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5 bromo-isatine.

Les études théoriques de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 5-bromo-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione **15** et le benzylazide **40**, nous a permis de comprendre la sélectivité des dipôles envers les deux sites dipolarophiles. La comparaison entre les énergies de chaque régioisomère, montre que le régioisomère 1,4 disubstitué **30(a)** est plus stable que le régioisomère 1,5 disubstitué **30(b)**. Ainsi la différence du potentiel chimique entre le benzylazide **40** et le composé acétylénique **15**, a permis de déterminer l'évolution du transfert de charge qui va se produire du dipôle **40** agissant comme un nucléophile vers le dipôlarophile **15** qui se comporte comme un électrophile.

Partie expérimentale

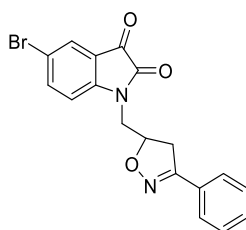
Remarques générales :

- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh).
- Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil électrothermal.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300 et 400. Les déplacements chimiques sont donnés en (ppm) par rapport à la référence interne TMS. Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), multiplet (m).

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 :

- 5-bromo-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione : **26(a)**

Dans un ballon, on dissout (0.2 g, 0.75 mmol) de 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione **14** et (0,22 g, 1,85 mmol) de benzaldéhyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

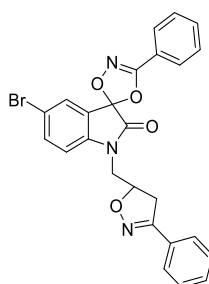


$C_{18}H_{13}BrN_2O_3$ [M= 385 g/mol]

Produit pâteux jaune

Rdt = 32% ; R_f : 0.51 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 400MHz): δ (ppm) 7.63-7.73 (4H, m); 7.40-7.43 (3H, m); 7.16 (1H, d, $^3J = 8.4$ Hz); 5.08 (1H, m); 3.92-4.08 (2H, m); 3.54 (1H, dd) ; 3.26 (1H, dd). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 172.5 (C=O); 158.9 (N-C=O); 151.5, 143.5, 127.1 (Cq); 135.5, 125.2, 121.8, 120.5, 109.1, 105.2 (CH_{Ar}); 114.8 (C-Br); 56.1 (CH); 49.8, 37.8 (CH_2).

- 5-bromo-3'-phenyl-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one : **26(b)**



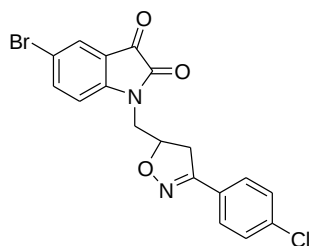
$C_{25}H_{18}BrN_3O_4$ [M= 504 g/mol]

Produit pâteux orange

Rdt = 24% ; R_f : 0.42 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 400MHz): δ (ppm) 7.76 (1H, m); 7.33-7.55 (10H, m); 7.08 (1H, d, $^3J = 8.16$ Hz); 4.99 (1H, m); 3.74-3.97 (2H, m); 3.15-3.41 (2H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 184 (C=O); 162.1 (N-C=O); 151.2 (N-C-O); 149.3, 131.4, 129.8 (Cq); 143.8, 120.3, 119.5, 118.1, 118, 117.9, 117.6, 116.8, 114.5, 112.3, 112.1 (CH_{Ar}); 118.4 (C-Br); 51.9 (CH); 48.2, 41.3 (CH_2).

- 5-bromo-1-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione : **27(a)**

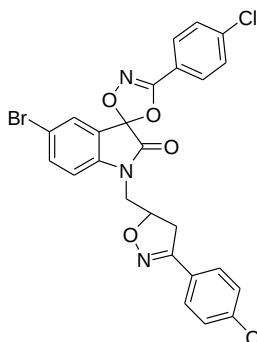
Dans un ballon, on dissout (0.2 g, 0.75 mmol) de 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione **14** et (0,28 g, 1,85 mmol) de 4-chlorobenzaldéhyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



$C_{18}H_{12}BrClN_2O_3$ [M= 419 g/mol]
Produit visqueux orange

Rdt = 34%; R_f : 0.4 (Hexane/EtOAc: 1/1); RMN 1H ($CDCl_3$; 400MHz): δ (ppm) 7.05-7.67 (6H, m); 4.97-5.04 (1H, m); 3.84-3.9 (1H, m); 3.38-3.42 (1H, m); 3.19-3.13 (1H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 181.6 (C=O); 161.9 (N-C=O); 158.1, 149.1, 131.4 (C_q); 137.1 (C-Cl); 135.4, 130.4, 130.1, 129.8, 129.5, 123.9, 118.7 (CH_{Ar}); 115.2 (C-Br); 60.5 (CH); 51.2, 48.7 (CH_2).

- 5-bromo-1-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-3'-phenylspiro [indoline -3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one : **27(b)**



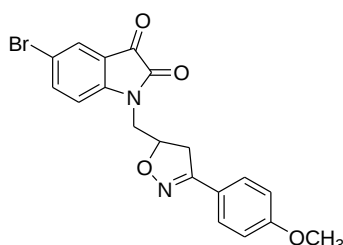
$C_{25}H_{16}BrCl_2N_3O_4$ [M= 573 g/mol]
Produit visqueux orange

Rdt = 21% ; R_f : 0.33 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 400MHz): δ (ppm) 7.42-7.58 (4H, m); 7.37-7.4 (4H, m); 7.28-7.32 (3H, m); 4.41 (1H, m); 4.05 (2H, m); 3.67 (2H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 174.4 (C=O); 161.3 (N=C-O); 154.6, 147.3, 124.5, 123.8,

118.6 (Cq); 138.2 (C-Cl); 136.4, 131, 129.4, 129.1, 128.9, 128.4, 127.2, 126.8, 119.1 (CH_{Ar}); 120.2 (C-Br); 62.7 (CH); 59.2, 54.7 (CH₂).

- 5-bromo-1-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione : **28(a)**

Dans un ballon, on dissout (0.2 g, 0.75 mmol) de 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione **14** et (0,28 g, 1,85 mmol) de 4-méthoxybenzaldéhyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

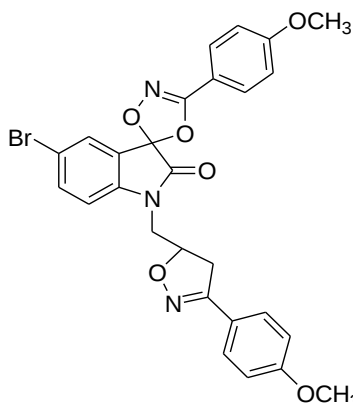


C₁₉H₁₅BrN₂O₄ [M= 415 g/mol]

Produit pâteux jaune

Rdt = 32% ; R_f : 0.38 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 400MHz): δ (ppm) 8.11-8.20 (1H, m); 7.56-7.78 (3H, m); 6.78-7.08 (3H, m); 5.80-5.87 (1H, m); 5.29-5.35 (2H, m); 4.33-4.4 (2H, m); 3.86-3.93 (3H, m). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 186.1 (N-C=O); 168.1 (N=C-O); 163 (C-O); 157.2, 138.2, 133.7 (Cq); 146, 129.3, 128.3, 127.3, 125.9, 123.9, 121.9 (CH_{Ar}); 111.3 (C-Br); 56.5 (CH); 42.7, 41.1 (CH₂); 33.1 (CH₃).

- 5-bromo-1-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-3'-phenylspiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one : **28(b)**



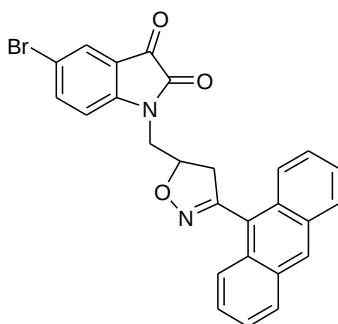
C₂₆H₂₀BrN₃O₅ [M= 534 g/mol]

Produit pâteux jaune

Rdt = 29% ; R_f : 0.2 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 7.6-7.78 (2H, m); 7.56-7.60 (5H, m); 7.12-7.19 (1H, m); 6.91-6.96 (3H, m); 5.04 (1H, m); 3.82-3.97 (7H, m) ; 3.2-3.45 (2H, m). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 175.2 (C=O); 166.9 (C-O); 159.7 (N=C-O); 155.5, 132.6, 124.6 (Cq); 142.1, 112.9, 112.1, 107.1, 105.8, 103.4, 102.3, 101.4 (CH_{Ar}); 119.2 (C-Br); 59.4 (CH); 50.6 (CH_3); 45.7, 45.2 (CH_2).

- 1-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-5-bromoindoline-2,3-dione : **29(a)**

Dans un ballon, on dissout (0.2 g, 0.75 mmol) de 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione **14** et (0.41 g, 1.85 mmol) de 9-Anthraldehyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

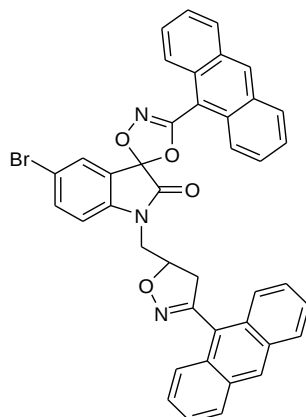


$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [M= 485 g/mol]

Produit pâteux blanc

Rdt = 31% ; R_f : 0.42 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz): δ (ppm) 7.29-7.47 (8H, m); 6.97-7.04 (2H, m); 6.86 (2H, d, $^3J = 8.28$ Hz); 5.22 (1H, s); 4.37 (2H, m); 3.69-3.88 (2H, m). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 181.7 (C=O); 163.6 (N-C=O); 153.6, 146.5, 138.1 (Cq); 141.7, 129.3, 128.1, 128, 127.9, 127.6, 127.4, 127.2, 126.65, 126.63, 126.2, 125, 124.2, 121.5 (CH_{Ar}); 119.1 (C-Br); 63.3, 54.3, 39.6 (CH_2).

- 3'-(anthracen-9-yl)-1-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-5-bromospiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one : **29(b)**



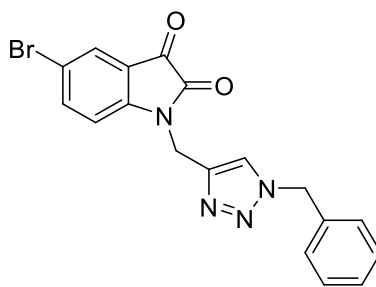
$C_{41}H_{26}BrN_3O_4$ [M= 704 g/mol]

Produit pâteux blanc

Rdt = 19% ; R_f : 0.29 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 400MHz): δ (ppm) 8.46-8.68 (2H, m); 7.40-8.07 (16H, m); 5.4 (2H, s); 6.88 (2H, s); 5.32-5.40 (1H, m); 4.24 (2H, m); 3.33-3.77 (2H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 169.4 (N-C=O); 158.5 (N=C-O); 154.9, 148.3, 131, 130.9, 130.4, 130.1, 129.5, (Cq); 136.4, 128.3, 128, 127.8, 127.2, 126.8, 126.1, 125.8, 125.4, 125.2, 118.6 (CH_{Ar}); 119.1 (C-Br); 60.3 (CH), 43.6, 39.2 (CH_2).

- 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-bromoindoline-2,3-dione : **30**

Dans une solution contenant 20 ml d'éthanol et d'eau distillée (1:1), on met (0,2 g, 0,75 mmol) de 5 bromo-isatine alkylée avec le propargyle et (0,11 ml, 0,82 mmol) de benzylazide. Le mélange a été catalysé par le Cu (I) et agité à température ambiante pendant 24 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



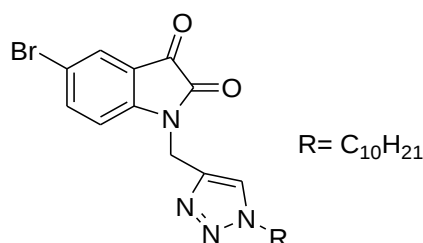
$C_{18}H_{13}BrN_4O_2$ [M= 397 g/mol]

Poudre orange

Rdt = 74% ; F(°C) = 80-82 ; R_f : 0.54 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.59-7.63 (2H, m); 7.17-7.43 (8H, m); 5.4 (2H, s); 4.89 (2H, s). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 175.9 (C=O); 158.1 (N-C=O); 148.9, 145.8, 133.9 (C_q); 140.8, 129.3, 129, 128.3, 128, 122.9, 113.7 (CH_{Ar}); 116.9 (C-Br); 54.5, 35.4 (N-CH₂).

• **5-bromo-1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione : 31**

Dans une solution qui contient 20 ml d'éthanol et d'eau distillée (1:1), on met (0,2 g, 0,75 mmol) de 5 bromo-isatine alkylée avec le propargyle et (0,15 ml, 0,83 mmol) de 1-azidodécane. Le mélange a été catalysé par le Cu (I) et agité à température ambiante pendant 24 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



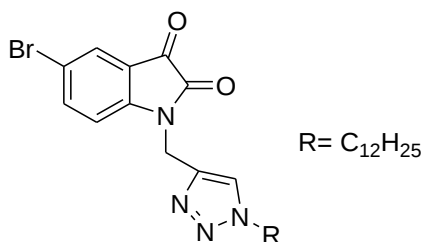
C₂₁H₂₇BrN₄O₂ [M= 447 g/mol]

Poudre jaune

Rdt = 61% ; F(°C) = 94-96 ; R_f : 0.32 (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 7.85-7.9 (2H, m); 7.26-7.41 (4H, s); 5.36 (2H, s); 4.21 (2H, t, ³J= 8.41 Hz); 2.65-2.94 (16H, m); 1.05 (3H, m). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 184.1 (C=O); 164.7 (N-C=O); 158.6, 152.3, 134.1 (C_q); 149.5, 141.3, 136.4, 129.4 (CH_{Ar}); 120.5 (C-Br); 49.3, 44.6, 41, 39.2, 37.9, 32.1, 31.8, 30.4, 29.8 (CH₂); 24.6 (CH₃).

• **5-bromo-1-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione : 32**

Dans un ballon contenant 20 ml d'éthanol et d'eau distillée (1:1), on met (0,2 g, 0,75 mmol) de 5 bromo-isatine alkylée avec le propargyle et (0,17 ml, 0,83 mmol) de 1-azidododécane. Le mélange a été catalysé par le Cu (I) et agité à température ambiante pendant 24 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



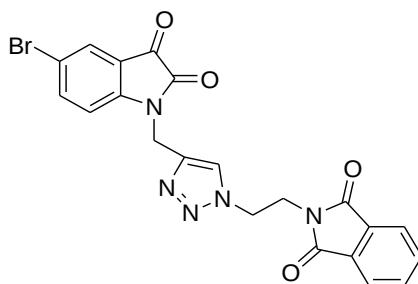
$C_{23}H_{31}BrN_4O_2$ [$M = 475$ g/mol]

Poudre jaune

Rdt = 54% ; $F(^{\circ}C) = 90-92$; $R_f : 0.38$ (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.25-7.51 (4H, m); 4.93 (2H, s); 4.23 (2H, t, $^3J = 10.98$ Hz); 1.8 (2H, t, $^3J = 10.53$ Hz); 1.16-1.50 (18H, m); 0.80 (3H, t, $^3J = 10.26$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 179.7 (C=O); 159.6 (N-C=O); 146, 140.2, 130.7 (Cq); 137.2, 128.3, 114, 112 (CH_{Ar}); 117.7 (C-Br); 52.1, 40.4, 31.8, 29.44, 29.41, 29.2, 29.1, 27.1, 26.8 (CH_2); 22.6 (CH_3).

- 5-bromo-1-((1-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione : **33**

Dans un ballon contenant 20 ml d'éthanol et d'eau distillée (1:1), on met (0,2 g, 0,75 mmol) de 5 bromo-isatine alkylée avec le propargyle et (0,18 ml, 0,83 mmol) de 2-(2-azidoethyl) isoindoline-1,3-dione. Le mélange a été catalysé par le Cu (I) et agité à température ambiante pendant 24 h. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).



$C_{21}H_{14}BrN_5O_4$ [$M = 480$ g/mol]

Produit blanc

Rdt = 51% ; $F(^{\circ}C) = 114-116$; $R_f : 0.47$ (Hexane/EtOAc : 1/1) ; RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz): δ (ppm) 7.47-7.56 (1H, m); 7.23-7.33 (5H, m); 7.05-7.08 (2H, m); 4.93 (2H, s); 4.23 (2H, t, $^3J = 5.52$ Hz); 4.06 (2H, t, $^3J = 5.46$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 186.1 (C=O); 162.7 (N-C=O); 149.6, 143.4, 134.7 (Cq); 140.6, 131.9, 128.2, 121.4, 114.2, 111.8.9, 109.6 (CH_{Ar}); 116.5 (C-Br); 54.1, 49.7, 40.2 (CH_2).

Références

- [1] A. Padwa, « In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry »; Wiley-Interscience: New York, **1** (1984).
- [2] D. P. Curran. Ed. *Advances in Cycloaddition*; JAI: Greenwich, **1**, 1990 (1988).
- [3] A. Padwa, Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition. In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. Trost, I. M. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, **4**, 1069 (1991).
- [4] P. De Shong, J. M. Leginus, S. W. Lander, *J. Org. Chem.*, **51**, 574 (1986).
- [5] T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1**, 1598 (1988).
- [6] R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi. *Tetrahedron.*, **43**, 4051 (1987).
- [7] J. Tufariello. *J. Acc. Chem. Res.*, **11**, 369 (1979).
- [8] S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron.*, **44**, 5911 (1988).
- [9] Elugero. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford (1984).
- [10] N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem. Abstr.*, **125**, 300995 (1996).
- [11] C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F. McCann, R. Shapiro, T. M. Stevenson. *Chem. Abstr.* **124** 202246 (1996).
- [12] R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **75**, 604 (1963).
- [13] G. A. Lee, *Synthesis.*, 508 (1982).
- [14] B. Lubinoux, J. L. Colin, S. Tabbache. *J. Heterocyclic. Chem.*, **21**, 1669 (1984).
- [15] E. F. Scriven, K. Turnbull. *Chem. Rev.*, **88** (2) 297-368 (1988).
- [16] I. Marhraoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri, Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles 1,4- Disubstitues, **9**, 1, (2010).
- [17] R. Huisgen; Wiley: New York, (1984).
- [18] A. Bentama, A. Hamdach, E. M. Elhadrami, A. Elhallaoui, A. Elachqar, S. El Hajji, **1**, 48 (2002).
- [19] M. F. Azaroual, E. M. El Hadrami, A. Bentama, A. Hamdach, *physical and chemical news*, **32**, 107 (2006).
- [20] Z. Wang, H. Qin. *Chem. Commun.*, 2450-2451 (2003).
- [21] I. Cherif Alaoui, Y. Kandri Rodi, A. Keita, S. Sabir, M. K. Skalli, E. M. El Hadrami, E. M. Essassi, *Phys. News* **39**, 98, (2008).
- [22] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless., *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*, *Angewandte Chemie International Edition*, **40**, 2004-2021 (2001).
- [23] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. *J. Org. Chem.*, **67** 3057-3064 (2002).

- [24] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 2596-2599 (2002).
- [25] S. Chassaing, M. Kumarraja, A.S.S. Sido, P. Pale, J. Sommer. *Org. Lett.*, **6**, 883-886 (2007).
- [26] L.D. Pachon, J.H. Van Maarseveen, G. Rothenberg. *Adv. Synth. Catal.*, **6**, 811-815 (2005).
- [27] E.H. Ryu, Y. Zhao. *Org. Lett.*, **6**, 1035-1037 (2005).
- [28] J.H. Van Maarseveen, W.S. Horne, M.R. Ghadiri. *Ibid.*, **20**, 4503-4506.
- [29] F. Jansen, «Introduction to Computational Chemistry», *J. Wiley and sons, Inc.*, New York, (1999).
- [30] W. Yang, R.G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 6723 (1985).
- [31] (a) R. G. Parr, W. Yang «Density Functional Theory», Oxford University Press, (1989). (b) L. J. Bartolotti, K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 187 (1996). (c) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 217 (1996). (d) T. Ziegler. *Chem. Rev.*, **91**, 651 (1991). (e) E. J. Baerends, O. V. Gritsenko. *J. Phys. Chem.*, **101**, 5383 (1997).
- [32] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, (2003).
- [33] K. Fukui, Theory of orientation and stereoselection, Berlin, *Springer*, (1975).
- [34] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5708, (1986).
- [35] N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 5624.
- [36] P. Hiberty, Introduction à la chimie quantique, Editions de l'école polytechnique de Paris, 2004, 203.
- [37] P. Geerlings, F. De Proft et W. Langenaeker; *Chem. Rev.*, 2003, 103, 1793.
- [38] K. Fukui; Theory of orientation and stereoselection, Springer-Verlag, Berlin, 1975; G. Klopman, Chemical Reactivity and Reaction Paths, Wiley, New York, 1974.

CHAPITRE IV

Etude de l'effet inhibiteur de nouvelles molécules sur la corrosion de l'acier doux dans les milieux acides HCl et H₂SO₄

Introduction générale

La corrosion métallique est un phénomène qui existe depuis que les industries ont réussi à préparer des métaux qui ne se trouvaient pas à l'état pur dans la nature, c'est une réaction chimique ou électrochimique entre un matériau, généralement un métal, et son environnement qui entraîne une dégradation du matériau et de ses propriétés. Dans la plupart des pays industrialisés, le coût total de la corrosion est estimé entre 20 et 25% des pertes qui peuvent être économisées par une meilleure connaissance des causes de la corrosion et une meilleure application des techniques de protection [1].

Les solutions acides sont largement utilisées dans l'industrie, elles peuvent être utilisées dans le nettoyage ou décapage de matériau, l'élimination de dépôts localisés et aussi dans les procédés de synthèse industrielle. Parmi les acides disponibles, l'acide chlorhydrique est le plus utilisable en industrie et remplace de plus en plus l'acide sulfurique, l'acide nitrique, phosphorique, acétique etc., qui sont utilisés pour des applications spécifiques.

En matière de protection, les inhibiteurs de corrosion constituent un moyen à part entière de protection contre la corrosion métallique [2,3]. Un inhibiteur est un composé chimique que l'on ajoute, en faible quantité au milieu pour diminuer la vitesse de corrosion des matériaux. Il peut être destiné soit à une protection permanente de la pièce, soit à une protection provisoire. Les inhibiteurs étudiés dans le cadre de cette thèse rentrent dans cette dernière catégorie.

La structure moléculaire de ces inhibiteurs joue un rôle très important dans le processus de l'inhibition. L'effet inhibiteur de ces composés est assuré par leurs groupes fonctionnels qui forment des liaisons fortes avec la surface métallique. Les recherches actuelles s'orientent vers l'élaboration des molécules organiques à base de phosphore, soufre, oxygène et stables à hautes températures [4-6]. L'inhibition de corrosion au moyen de ces composés organiques résulte de leur adsorption à la surface (adsorption physique ou chimique) ces deux types d'adsorption sont influencés par la nature, la charge du métal, et la structure chimique du produit organique [7,8].

Après avoir été reconnus comme des produits qui ont une bonne activité biologique tels que l'activité anticonvulsivante, l'activité cytotoxique, l'activité antifongique, etc [9-12], l'isatine et ses analogues sont des substrats souples, qui peuvent être utilisés comme inhibiteur contre la corrosion des aciers doux dans une solution acide [13]. Les études des inhibiteurs de corrosion organiques ont montré que les dérivés de l'isatine, semicarbazone et thiosemicarbazone, sont des inhibiteurs de corrosion efficaces pour l'aluminium, le cuivre et l'acier dans l'acide chlorhydrique, nitrique et l'acide sulfurique [14,15].

Les dérivés de phosphonate ont été aussi utilisés avec succès comme inhibiteurs de corrosion dans de nombreuses applications pratiques [16]. Les résultats encourageants obtenus par ces composés nous ont incités à tester leur effet sur le comportement à la corrosion de l'acier doux en milieu acide sulfurique.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet inhibiteur d'un nouveau composé organique synthétisé à base de la 5-bromo isatine dans les milieux HCl et H₂SO₄. Nous avons ensuite réalisé l'étude électrochimique et l'analyse de la surface métallique traitée par microscopie électronique à balayage (MEB) et par spectroscopie des photoélectrons (XPS) afin de qualifier cette molécule comme inhibiteur de corrosion de l'acier doux en milieu acide. L'objectif vise également à tester l'efficacité d'inhibition des phosphonates dans l'acide sulfurique (0.5 M et 1 M).

A. Généralités sur l'inhibition de la corrosion et méthodes d'évaluation du pouvoir inhibiteur

La corrosion est une dégradation du matériau ou de ses propriétés par réaction chimique avec l'environnement. Cette définition admet que la corrosion est un phénomène nuisible, elle détruit le matériau ou réduit ses propriétés. Dans les pays industrialisés, les coûts de la corrosion représentent 3 à 4% du produit national brut [17], ce chiffre prend en compte :

- Les pertes directes : remplacement des matériaux corrodés,
- Les pertes indirectes : réparations, pertes de production,
- Les mesures de protection : utilisation de matériaux plus chers et résistants à la corrosion.

Parmi les méthodes de protection de l'acier on trouve l'inhibition par des composés organiques à faible concentration qui ralentit ou stoppe le processus de corrosion. D'une manière générale un inhibiteur doit abaisser la vitesse de corrosion d'un métal, être stable aux températures d'utilisations, être efficace à faible concentration et être stable en présence des milieux acides.

I. L'inhibition en milieu acide

Les inhibiteurs organiques sont les plus utilisés dans les milieux acides, ces molécules agissent par adsorption à la surface des métaux. L'adsorption se fait par le remplacement des molécules d'eau (polaires) adsorbées sur la surface métallique par les substances organiques [18], cette réaction peut être décrite par la relation suivante :



"n" est le nombre de molécules d'eau déplacées à partir de la surface pour chaque molécule organique adsorbée. On peut concevoir l'action de l'inhibiteur comme l'interposition d'une barrière entre le métal et le milieu corrosif, ce mécanisme d'action de l'inhibiteur peut être considéré sous deux aspects d'adsorption qui sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure chimique du produit et le type d'électrolyte [19].

I.1. Les différents types d'adsorption

Il existe deux types d'interaction responsables de liaison inhibiteur/surface métallique, il s'agit de l'adsorption physique et la chimisorption.

▪ *Adsorption physique*

L'adsorption physique est due aux forces électrostatiques existant entre la charge ionique ou les dipôles de l'espèce inhibitrice et la surface métallique électriquement chargée. Cette charge est définie par la position du potentiel de corrosion de métal par rapport à son potentiel de charge nulle (E_0) [20]. Lorsque le potentiel de corrosion du métal a une valeur inférieure à E_0 , l'adsorption des cations est favorisée, et les anions sont adsorbés quand le potentiel de corrosion du métal se trouve dans la région de potentiel positif par rapport à E_0 .

▪ *Chimisorption*

La chimisorption est un mécanisme plus fréquent que le mécanisme de physisorption et conduit à une efficacité plus importante. Dans ce cas, les espèces adsorbées entrent en contact direct avec la surface métallique, ce processus d'adsorption met en jeu un partage d'électrons entre les molécules d'inhibiteur et les orbitales "d" vacantes de la surface du métal. Le transfert électronique est favorisé par la présence d'électrons libres comme ceux que l'on trouve dans les anions, dans les molécules neutres contenant une paire d'électrons libres ou dans les systèmes d'électrons π [21] associés à des doubles ou triples liaisons ou à des cycles aromatiques.

I.2. Influence de la structure moléculaire sur l'effet inhibiteur

Les composés contenant les hétéroatomes N et S sont révélés être de bons inhibiteurs de corrosion. Machu a recommandé l'utilisation des composés contenant l'azote pour inhiber la corrosion en milieu chlorhydrique et des composés contenant le soufre en milieu sulfurique [22]. La structure peut aussi influencer sur l'efficacité des inhibiteurs, on peut citer :

- L'influence exercée par le poids moléculaire [23],
- L'importance de la configuration moléculaire [24],

- La projection moléculaire sur la surface métallique, elle dépend des différentes possibilités d'arrangement des molécules à l'interface métal / solution [25].

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

II.1. Méthode gravimétrique

Cette méthode repose sur la mesure de la perte de poids subie par un échantillon métallique de surface A , pendant un temps d'immersion t dans une solution acide maintenue à température constante, l'efficacité de l'inhibiteur organique est calculée à partir de la vitesse de corrosion.

II.2. Méthodes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques utilisées dans l'étude du phénomène de corrosion se divisent en deux catégories :

- Méthodes stationnaires,
- Méthodes transitoires.

II.2.1. Méthode stationnaire

Les courbes de polarisation permettant d'apprécier les modifications de la surface de l'échantillon en fonction du temps d'immersion dans le milieu. Les variations de potentiel de corrosion enregistrées renseignent sur la dégradation, la passivation ou l'immunité d'une surface métallique. Cependant, le déplacement du potentiel de corrosion d'un métal vers des valeurs plus nobles n'est pas toujours corrélé avec une augmentation de la résistance à la corrosion. Il est donc indispensable de mesurer parallèlement la valeur de l'intensité de courant de corrosion.

Pour déterminer une courbe de polarisation potentiostatique, on applique à l'aide d'un potentiostat, différents potentiels entre l'électrode de travail et une électrode de référence. On mesure le courant stationnaire qui s'établit après un certain temps dans le circuit électrique entre cette électrode de travail et une contre-électrode. Cette méthode permet de déterminer les paramètres électrochimiques : la vitesse instantanée de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), les pentes de Tafel et les courants limites de diffusion d'un métal au contact d'un électrolyte.

II.2.2. Méthode transitoire

Cette méthode présente plusieurs avantages, elle permet la détermination précise de la vitesse de corrosion. La Spectroscopie d'Impédance Electrochimique (EIS) permet aussi l'évaluation du taux d'inhibition et l'étude des mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique.

La méthode d'impédancemétrie consiste à mesurer la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. Des travaux antérieurs ont montré que la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) est susceptible d'identifier les étapes élémentaires intervenant dans le processus global se déroulant à l'interface métal / solution. La EIS est employée aujourd'hui dans plusieurs domaines comme la photo électrochimie, l'interface semi-conducteur / électrolyte et la corrosion et son inhibition.

III. Les techniques d'analyses de Surface

III.1. La Microscopie Electronique à Balayage

La Microscopie Electronique à Balayage (MEB) est la méthode la plus utilisée pour observer la topographie d'une surface. Cette méthode est basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images à haute résolution de la surface d'un échantillon. Les images de la surface des électrodes et la détermination de leur composition chimique ont été effectuées à l'aide d'un microscope électronique à balayage environnemental.

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par lignes successives et à transmettre le signal du détecteur à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau incident. Les microscopes à balayage utilisent un faisceau très fin qui balaie point par point la surface de l'échantillon.

III.2. La spectroscopie des photo-électrons (XPS)

La spectroscopie des photoélectrons (XPS) est considérée comme la méthode la plus adéquate pour étudier le mécanisme d'adsorption et déterminer la nature du film adsorbé sur la surface métallique.

Cette méthode consiste à mesurer l'énergie cinétique des photoélectrons émis par le matériau irradié par un faisceau de rayon X. cette mesure reste délicate à cause du phénomène d'effet de charge non reproductible, le potentiel créé par les charges positives non compensées et provenant de la photoémission ralentit les photoélectrons, ce qui déplace les pics vers des plus faibles énergies cinétiques.

Références

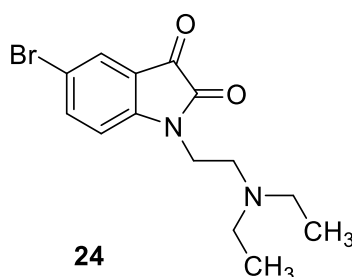
- [1] Corrosion Costs And Preventive Strategies In The United States, Report by CC Technologies Laboratories, Inc. to Federal Highway Administration (FHWA), *Office of Infrastructure Research and Development*, Report FHWA-RD-01-156 (2001).
- [2] Mohammed A. Amin, Mohamed M. Ibrahim, *Corros. Sci.* **53**, 873 (2011).
- [3] M.A. Hegazy, H.M. Ahmed, A.S. El-Tabei, *Corros. Sci.* **53**, 671 (2011).
- [4] P. Ramesh, B. Babu, K. Thangavel, *Anti-Corros. Methods Mater.* **52**, 219 (2005).
- [5] A.S. Fouda, H.A. Mostafa, F.E. Heakal, G.Y. Elewady, *Corros. Sci.* **47**, 1988 (2005).
- [6] F. Bentiss, M. Bouanis, B. Mernari, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenée, *Appl. Surf. Sci.* **252**, 950 (2005).
- [7] D.P. Schweinsberg, G.A. George, A.K. Nanayakkara, D.A. Steiner, *Corros. Sci.* **28**, 33 (1988).
- [8] H. Shorky, M. Yuasa, I. Sekine, R.M. Issa, H.Y. El-Baradie, G.K. Gomma, *Corros. Sci.* **40**, 2173 (1998).
- [9] Aboul-Fadl, T., Bin-Jubair, F.A.S., Aboul-Wafa, O. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **45**, 4578 (2010).
- [10] Sridhar, S.K., Muniyandy, S., Ramesh, A. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **36**, 615 (2001).
- [11] Varma, M., Pandeya, S.N., Singh, K.N., Stables, J.P. *Acta Pharmaceutica.* **54**, 49 (2004).
- [12] Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G., DeClercq, E. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **9**, 25 (1999).
- [13] Zarrok H., Al Mamari K., Zarrouk A., Salghi R., Hammouti B., Al-Deyab S. S., Essassi E., M., Bentiss F., Oudda H. *Int. J. Electrochem. Sci.* **7**, 10338-10357 (2012).
- [14] M.A. Quraishi, I. Ahamad, A.K. Singh, S.K. Shukla, B. Lal, V. Singh, *Mater. Chem. Phys.* **112**, 1035 (2008).
- [15] I. Ahamad, R. Prasad, M.A. Quraishi, *Corros. Sci.* **52**, 1472 (2010).
- [16] Senhaji, O., Taouil, R., Skalli, M.K., Bouachrine, M., Hammouti, B., Hamidi, M., Al-Deyab, S.S., *Int. J. Chem.*, **6**, 6290 (2011).
- [17] R.M. Latanision, *Mater. Perform.*, **9**, 26 (1987).
- [18] J.O'M. Bockris et D.A.D. Swinkels, *J. Electrochem. Soc.*, **111**, 736 (1965).
- [19] Thomas, JGM. in: Shrier, L L., Jarman, R.A., Burstein, G.T. (Eds), *Corrosion, Third ed.*, Butterworth-Heinemann, Oxford (1994).
- [20] I.L. Rosenfeld, *Corrosion Inhibitors*, McGrawHill, New York (1981)
- [21] N.Hackerman, A.C. Makrides , *J. of Ind. And Eng. Chem.* **46**, 523 (1954).
- [22] W. Machu, *3rd European Symposium on Corrosion Inhibitors*, Ann. Univ. Ferrara, Italy, **107** (1971).
- [23] G. TrabANELLI, F. Zucchi, G. Gullini, V. Carassiti, *Werkstoffe und Korrosion*, 407 (1968).
- [24] F. Zucchi, G. TrabANELLI, G. Gullini, *Elettochimica Metallorm*, **3** (1968).
- [25] R. R. Annand, R.M. Hurd, N. Hacherman, *J. Electrochem. Soc.* **112**, 138 (1965).

B. Etude du composé 5-bromo-1[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione sur l'inhibition de la corrosion d'acier en milieu HCl (1M) et H₂SO₄ (0.5M)

L'effet de la corrosion de l'acier doux en milieux acide HCl et H₂SO₄ avec et sans addition de 5-bromo-1[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione (**24**) sera évalué en utilisant les méthodes gravimétriques, électrochimiques et analyse de surface.

I. L'inhibiteur en milieu HCl (1M)

L'inhibiteur étudié (**24**) a été synthétisé selon la procédure précédemment décrite au chapitre I [1], et dilué dans HCl 1M pour préparer la gamme de concentrations. Ci-dessous, la structure moléculaire du composé 5-bromo-1[2-(diéthylamino)éthyl]-1H-indole-2,3-dione.



I.1. Matériau et solution utilisées

Les études sont effectuées sur des échantillons d'acier doux (Euronorm : C35E acier et la spécification US : SAE 1035) de dimension de (1.5 cm × 1.7 cm × 0.3 cm), dont la composition chimique est de 0.370 % C, 0.230 % Si, 0.680 % Mn, 0.016 % S, 0.077 % Cr, 0.011 % Ti, 0.059 % Ni, 0.009 % Co, 0.160 % Cu et le reste de fer (Fe).

Avant chaque mesure, les échantillons sont polis au papier abrasif SiC (grade 120-1200) rincés avec l'eau distillée, dégraissés avec l'acétone dans un bain à ultrasons pendant 5 min, rincés encore une fois avec l'eau bidistillée et finalement séchés à température ambiante.

La solution acide est préparée à partir de la solution commerciale, (HCl 37%) en utilisant l'eau bidistillée. La gamme des concentrations utilisées pour l'inhibiteur varie de 10⁻⁶ M à 10⁻³ M.

I.2. Etude gravimétrique

Les mesures de pertes de poids sont une première approche de l'étude de l'inhibition de corrosion d'un métal dans une solution électrolyte, cette méthode est simple et ne nécessite aucun appareillage important. Les dimensions des plaques d'acier sont (1.5 cm × 1.7 cm × 0.3 cm), après lavage, ces plaques sont immergées dans la solution acide avec et sans addition des différentes concentrations de l'inhibiteur (**24**), ensuite les échantillons sont lavés et pesés dans

une balance analytique (précision ± 0.1 mg), l'expérience a été effectuée 3 fois pour calculer l'efficacité inhibitrice à une température de 303 K.

I.2.1. Effet de temps d'immersion

Cette étude évalue l'effet de l'immersion dans une solution de HCl 1M à 303 K, en utilisant une concentration de 10^{-4} M du composé **24** dans différents temps d'immersion d'une heure à 24 heures. Les échantillons ont été lavés et pesés avec précision et les expériences ont été réalisées 3 fois avec et sans addition d'inhibiteur. Cet essai indique la résistance de l'efficacité du produit sur laquelle on se basera pour l'étude de l'effet de concentration.

La vitesse de corrosion et de l'efficacité d'inhibition ont été calculées d'après les équations suivantes [2] :

$$C_R = \frac{W_b - W_a}{At} \quad (1)$$

$$\eta_{WL} (\%) = \left(1 - \frac{w_i}{w_0} \right) \times 100 \quad (2)$$

Avec W_b et W_a sont le poids de l'échantillon avant et après l'immersion dans la solution, A est la surface de la plaque métallique, t est le temps d'immersion et w_i et w_0 sont les vitesses de corrosion de l'acier en absence et en présence du composé organique, respectivement.

L'effet de l'addition du composé **24** à différentes périodes d'immersion (1h - 24h) a été tracé dans la figure 64, ce qui indique que le temps d'immersion idéal est 6h.

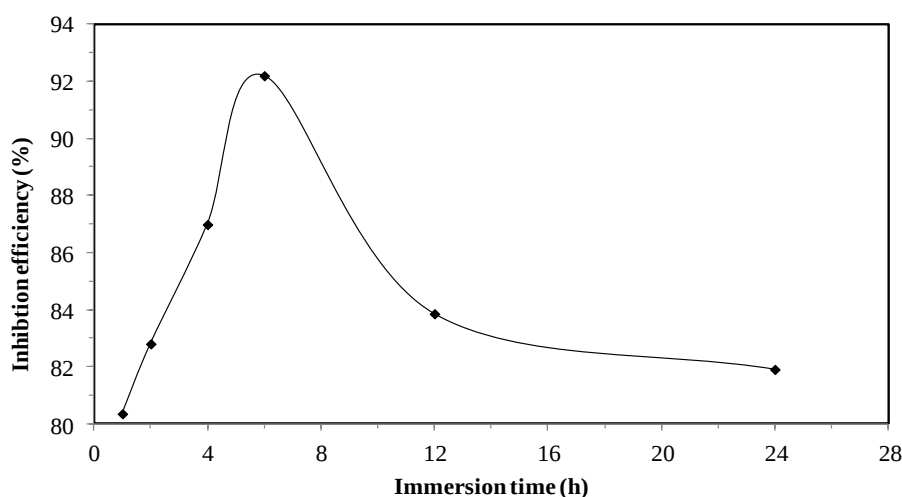


Figure 64 : L'efficacité d'inhibition du composé **24** en fonction du temps d'immersion.

I.2.2. Effet de concentration

L'efficacité d'inhibition et la vitesse de corrosion des échantillons d'acier après l'exposition à la solution HCl 1M, avec ou sans addition de différentes concentrations du composé **24** ont été calculées par les équations (1) et (2) à 6 h d'immersion et à une température de 308 K. Les expériences ont été effectuées trois fois, dans chaque cas on calcule la valeur moyenne de la perte du poids, les valeurs sont calculées et présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats gravimétriques d'acier doux dans l'acide HCl 1M avec et sans addition du composé **24** à 303 K.

Concentration (mM)	C _R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η _{WL} (%)
Blanc	1.06 ± 0.05	—
0.001	0.16 ± 0.03	84.9 ± 0.3
0.01	0.14 ± 0.03	86.8 ± 0.3
0.05	0.09 ± 0.02	91.5 ± 0.2
0.1	0.08 ± 0.02	92.4 ± 0.2
0.5	0.06 ± 0.02	94.3 ± 0.2
1	0.05 ± 0.01	95.2 ± 0.1

Le tableau 12 indique que les valeurs d'efficacité d'inhibition obtenues augmentent avec la concentration du composé **24**, et la vitesse de corrosion diminue. Les valeurs élevées de l'efficacité d'inhibition indiquent une forte adsorption favorisée par la longue durée de l'expérience. A une concentration de 10⁻³ M de produit, l'efficacité d'inhibition atteint 95.2%. La performance de l'inhibiteur **24** peut être expliquée par l'adsorption de ces molécules (physisorption et/ou chimisorption).

I.3. Etudes électrochimiques

L'étude électrochimique a été réalisée en utilisant un potentiostat PGZ 100 piloté par le logiciel VoltaMaster. Ce potentiostat est connecté à une cellule à double paroi avec trois d'électrodes. Une électrode saturée au calomel (SCE) et l'électrode de platine ont été utilisés comme référence et auxiliaires électrodes, respectivement. Le matériau utilisé pour la construction de l'électrode de travail est le même que celui utilisé pour les mesures gravimétriques. La surface exposée à l'électrolyte est de 1 cm². Les mesures (EIS) sont effectuées avec le système électrochimique (Tacussel), qui comprend un modèle numérique du potentiostat PGZ VoltaLab 100 après immersion dans une solution sans barbotage.

I.3.1. Les courbes de polarisation

Les données de polarisation potentiodynamique des différentes concentrations du composé **24** sont présentées dans la figure 65. Les paramètres cinétiques de corrosion tels que le potentiel de corrosion (E_{corr}), la densité de courant de corrosion (I_{corr}), les pentes de Tafel cathodiques (β_c) ont été calculées à partir de ces courbes et présentées dans le tableau 13. Les valeurs de l'efficacité d'inhibition ($\eta_{\text{Tafel}}\%$) ont été calculées en utilisant l'équation suivante [3]:

$$\eta_{\text{Tafel}}\% = \frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr(inh)}}}{I_{\text{corr}}} \times 100 \quad (3)$$

Avec I_{corr} et $I_{\text{corr(inh)}}$ sont les valeurs des densités de courant de corrosion en acier avec et sans addition de produit, respectivement.

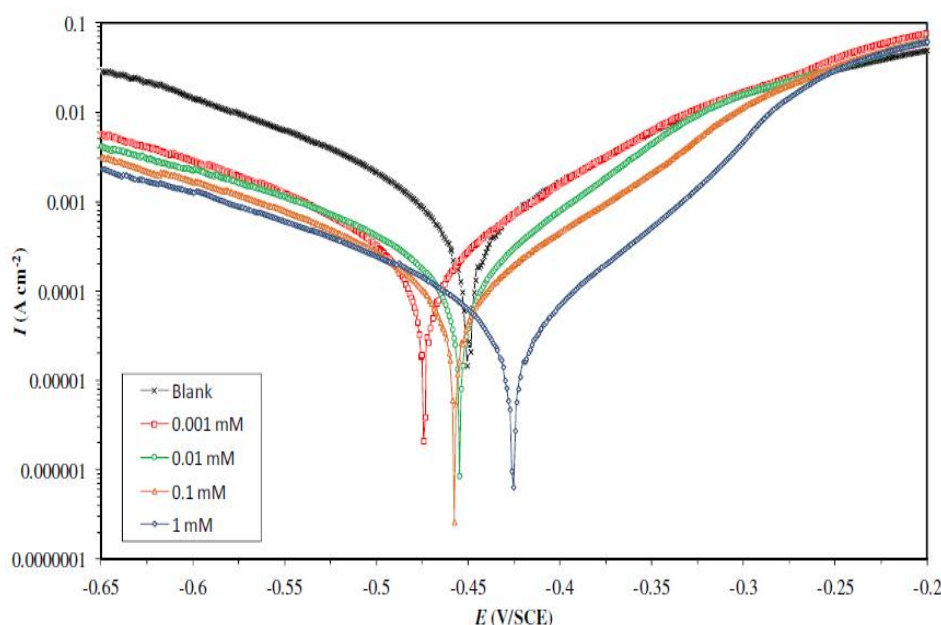


Figure 65 : Les courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du composé **24**.

Les données du tableau 13 indiquent que la valeur de I_{corr} diminue progressivement avec l'augmentation de la concentration de l'inhibiteur par rapport au blanc. La présence de l'inhibiteur n'a aucune incidence sur les pentes cathodiques β_c qui varient légèrement. Ceci indique que l'addition du composé **24** ne modifie pas le mécanisme de la réaction de décharge de protons [4]. Aussi la valeur d'efficacité d'inhibition ($\eta_{\text{Tafel}}\%$) augmente avec la concentration d'inhibiteur et atteint la valeur maximale 94% à 10⁻³ M.

Tableau 13 : les données électrochimiques de l'acier à différentes concentrations du composé **24** dans HCl 1 M.

	Conc (M)	E_{corr} (mV/SCE)	β_c (mV/dec)	β_a (mV/dec)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	η (%)
Blanc	1	-450	-112	98	717	--
24	10 ⁻⁶	-474	-119	90	209	70.8
	10 ⁻⁵	-454	-117	78	153	78.7
	10 ⁻⁴	-457	-115	75	100	86.1
	10 ⁻³	-425	-114	64	43	94.0

On peut voir à partir de la figure 65 que les réactions anodiques et cathodiques sont affectées par l'addition du composé **24**. Ainsi, l'addition de l'inhibiteur réduit la dissolution de l'acier doux et retarde la réaction de dégagement d'hydrogène. En outre, les courbes de Tafel cathodique (Figure 65) montrent que le dégagement d'hydrogène est contrôlé par activation et le mécanisme de réduction n'est pas affecté par la présence de l'inhibiteur [5]. Cependant, les courbes anodiques d'acier doux dans HCl 1 M en présence du composé **24** montrent que le composé testé n'a pas d'effet à un potentiel supérieur à -250 mV_{SCE}. Cela peut être dû à une dissolution importante de l'acier qui conduit à une désorption de la couche d'inhibition. Dans ce cas, la vitesse de désorption de l'inhibiteur est supérieure à la vitesse d'adsorption [6].

On pourrait donc conclure que le composé **24** est du type mixte, mais il réagit aussi comme un inhibiteur cathodique de l'acier dans une solution de HCl 1 M. En effet, cet inhibiteur peut exister sous forme d'espèces cationiques en milieu HCl 1 M, qui peuvent être adsorbées sur les sites cathodiques de l'acier doux et de réduire le dégagement d'hydrogène. En outre, l'adsorption de ce composé sur les sites anodiques à travers les électrons libres d'azote et d'oxygène va alors diminuer la dissolution anodique de l'acier doux.

1.3.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Les expériences EIS ont été réalisées sur une surface d'acier poli dans une solution acide avec et sans addition du composé **24** avec un potentiel de circuit ouvert à 303 K. Les figures 66 et 67 montrent les diagrammes de Nyquist et Bode, obtenus respectivement pour l'acier doux en l'absence et en la présence de différentes concentrations du composé **24**. Les diagrammes de Nyquist montrent un demi-cercle capacitif pour les deux solutions inhibées et désinhibées, avec un temps capacitif constant dans les diagrammes de Bode. Le demi-cercle déprimé dans les diagrammes de Nyquist est caractérisé par les électrodes solides qui présentent une

dispersion de fréquence en raison de la rugosité et l'en-homogénéités de la surface [7]. En outre, les pentes des diagrammes de Bode ($\log |Z|$ vs $\log f$) ne sont pas égales à -1 (Figure 67), en raison de la dispersion de la fréquence de l'impédance interfaciale. La boucle capacitive est généralement associée avec le processus de transfert de charge et double couche électrique. L'addition de différentes concentrations du composé **24** ne modifie pas sensiblement la forme de demi-cercle, indiquant que l'addition de l'inhibiteur ne modifie pas le mécanisme de la réaction de corrosion, mais inhibe la corrosion, en augmentant la couverture de surface par le film d'inhibiteur adsorbé [8] (figure 66). Les valeurs globales d'impédance à 0,1 Hz étaient de 47,6 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ pour une solution du blanc et 192,73, 248,48, 406,80 et 635.05 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ après addition de 0,001, 0,01, 0,1 et 1 mM du composé **24**, respectivement (Figure 67) . Ceci explique que le composé **24** protège la surface de l'acier doux contre l'attaque d'acide et cette protection augmente avec la concentration d'inhibiteur.

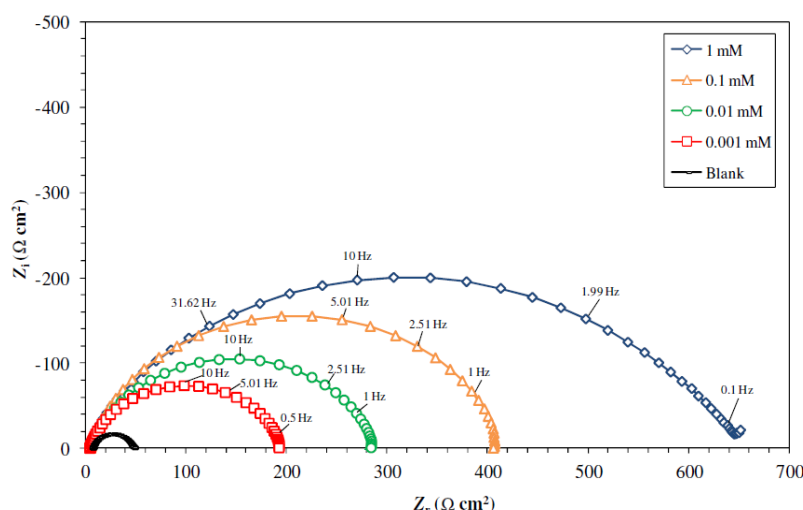


Figure 66 : Diagrammes de Nyquist pour l'acier dans HCl 1 M contenant différentes concentrations du composé **24**.

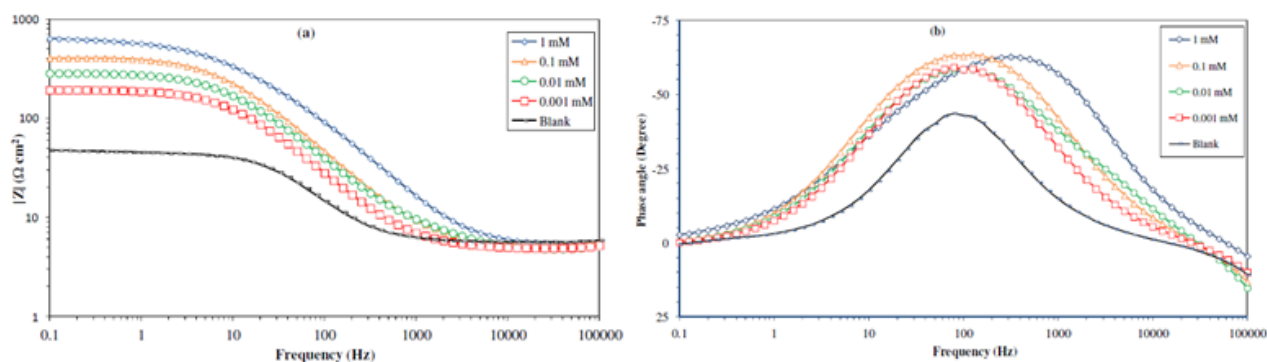


Figure 67 : « (a) module et (b) phase » diagrammes de Bode pour l'acier dans HCl 1 M contenant différentes concentrations du composé **24** après 6 h d'immersion à 303 K.

Les paramètres cinétiques d'impédance ont été obtenus en ajustant les spectres d'impédance du modèle de circuit équivalent (Figure 68), les valeurs de la résistance de transfert de charge R_{ct} sont calculées à partir de la différence des fréquences inférieures et supérieures de l'impédance. Pour obtenir la capacité de double couche (C_{dl}), un élément à phase constante (CPE) est utilisé au lieu d'un condensateur pur pour compenser la réponse capacitive non idéale de l'interface [9,10].

La fréquence à laquelle le composant imaginaire de l'impédance est maximal (Z_{CPE}) est trouvée pour obtenir un ajustement plus précis de l'ensemble de données expérimentales [11,12]. Son impédance est donnée par l'équation (4):

$$Z_{CPE} = A^{-1} (i\omega)^{-n} \quad (4)$$

A représente le coefficient de proportionnalité (en $W^{-1}.sn.cm^{-2}$), ω est la fréquence angulaire, i est le nombre imaginaire et n est un exposant en rapport avec le décalage de phase et peut être utilisé comme une mesure de l'irrégularité de surface. Pour les électrodes idéales, le CPE est égal à un condensateur idéal lorsque $n = 1$ (Figure 69, exemple représentatif).

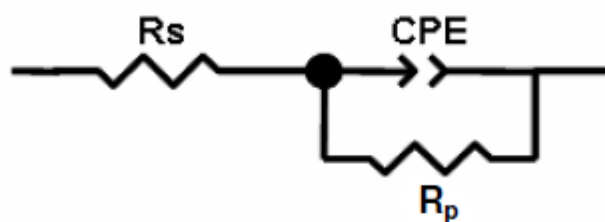


Figure 68 : Circuit électrique équivalent utilisé pour l'approche de l'interface acier/solution de HCl 1 M avec et sans addition du composé 24.

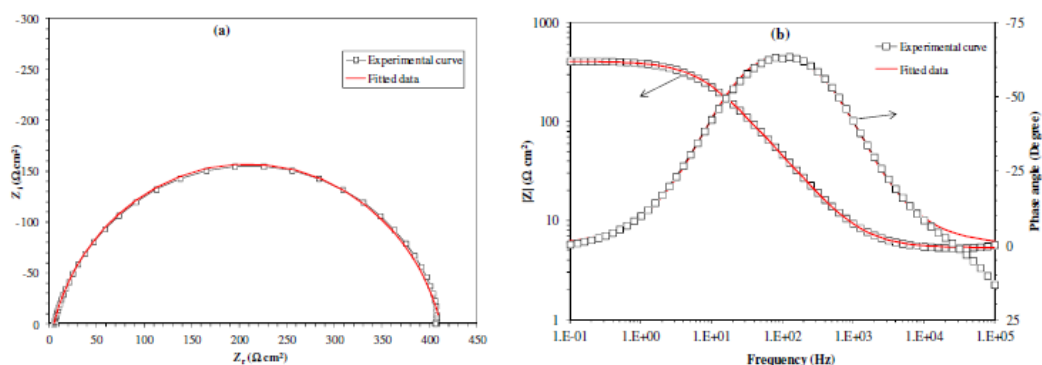


Figure 69 : Les diagrammes de Nyquist et Bode pour l'acier/ HCl 1 M + 0,1 mM de 24: (□) expérimentale; (—) équipé des données en utilisant le modèle structurel de la figure 72.

Tableau 14 : Les paramètres caractéristiques évalués à partir du diagramme d'impédance de l'acier dans du HCl 1 M à diverses concentrations du composé **24**.

Conc (M)	R_s ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	R_{ct} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	$10^4 A$ ($\text{s}^n \Omega^{-1} \text{cm}^2$)	n	C_{dl} ($\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$)	τ (s)	η (%)
HCl 1M	5.68±0.04	39.6 ±0.3	2.64 ± 0.11	0.881 ± 0.006	142.58	0.00565	—
10⁻⁶	4.84±0.01	189.9±0.4	1.64 ± 0.01	0.83 ± 0.001	81.16	0.0154	79.15
10⁻⁵	4.87±0.04	287 ± 2	1.55 ± 0.03	0.81 ± 0.003	74.57	0.0214	86.22
10⁻⁴	5.19±0.02	406 ± 2	0.987 ± 0.01	0.84 ± 0.001	53.46	0.0217	90.25
10⁻³	4.97±0.07	611 ± 3	0.70 ± 0.02	0.82 ± 0.004	34.70	0.0220	93.52

Les données du tableau 14 montrent que le composé **24** inhibe la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M. L'efficacité d'inhibition est calculée en utilisant la résistance de transfert de charge à partir de l'équation (5):

$$\eta\% = \frac{R_{ct(inh)} - R_{ct}}{R_{ct(inh)}} \times 100 \quad (5)$$

Avec R_{ct} et $R_{ct(inh)}$ sont les valeurs de résistance de transfert de charge dans l'absence et la présence de l'inhibition de l'acier dans HCl 1 M, respectivement.

En augmentant la concentration de l'inhibiteur les valeurs de R_{ct} augmentent mais, les valeurs de C_{dl} diminuent. Les valeurs de capacité de double couche (C_{dl}) sont calculées en utilisant l'équation suivante [13,14]:

$$C_{dl} = (A R_{ct}^{1-n})^{1/n} \quad (6)$$

La constante de temps de relaxation (τ) du processus de transfert de charge est calculée en utilisant l'équation (7):

$$\tau = C_{dl} R_{ct} \quad (7)$$

On peut voir d'après le tableau 14 et la figure 69, que l'augmentation de la résistance en présence du composé **24** par rapport au HCl, est en relation avec l'effet de protection des molécules contre la corrosion. La valeur de C_{dl} diminue en présence de cet inhibiteur, cette diminution est due à une diminution de la constante diélectrique locale et/ou une augmentation de l'épaisseur de la double couche électrique [15,16], ce qui suggère que les molécules du composé **24** fonctionnent par adsorption à l'interface métal/solution. Ainsi, la diminution des valeurs de C_{dl} et l'augmentation des valeurs de R_{ct} peuvent être due au remplacement progressif de molécules d'eau par l'adsorption des molécules du composé **24** sur la surface métallique, ce qui réduit la réaction de dissolution [17].

I.4. Etude thermodynamique

I.4.1. Effet de température

La température a un grand effet sur le phénomène de corrosion. En général, la vitesse de corrosion augmente avec la température. Nous avons réalisé des expériences de perte de poids dans des températures de 303 à 343 K, en l'absence et en la présence de différentes concentrations du composé **24** après une heure d'immersion. Les données correspondantes sont indiquées dans le tableau 15. Il est clair que l'efficacité d'inhibition diminue avec l'augmentation de la température, parce que de nombreux changements se produisent sur la surface métallique, tel que la désorption de gravure rapide de l'inhibiteur et l'inhibiteur lui-même peut subir une décomposition en augmentant la température [18-20].

Tableau 15 : Les vitesses de corrosion et les efficacités d'inhibition dans HCl 1M à différents températures pendant une heure.

Température (K)	C _{inh} (mM)	C _R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η _{WL} (%)	θ
303	Blanc	0.214	—	—
	0.001	0.134	37.2	0.372
	0.01	0.080	62.4	0.624
	0.1	0.036	82.8	0.828
	1	0.011	94.7	0.947
313	Blanc	0.475	—	—
	0.001	0.327	31.0	0.310
	0.01	0.229	51.6	0.516
	0.1	0.065	86.2	0.862
	1	0.032	93.2	0.932
323	Blanc	0.780	—	—
	0.001	0.647	16.9	0.169
	0.01	0.479	38.5	0.385
	0.1	0.172	77.9	0.779
	1	0.064	91.6	0.916
333	Blanc	1.187	—	—
	0.001	0.353	70.2	0.702
	0.01	0.778	34.3	0.343
	0.1	1.055	11.1	0.111
	1	0.216	81.7	0.817

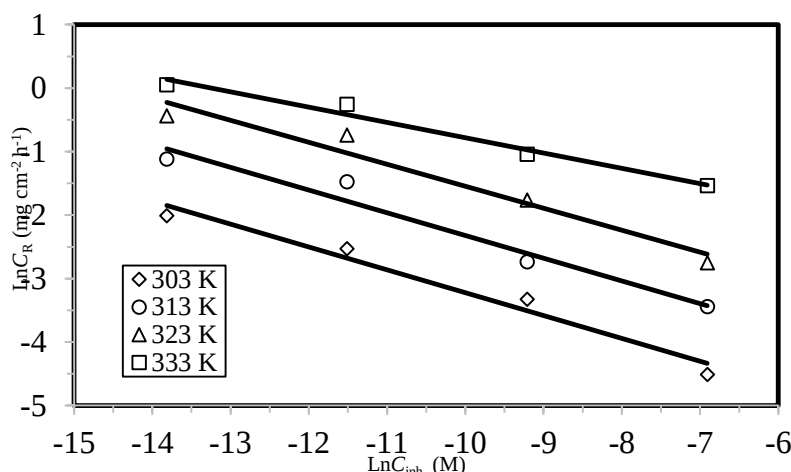


Figure 70 : Variation de $\text{Ln}C_R$ avec $\text{Ln}C_{\text{inh}}$ dans HCl 1M contenant le composé **24**.

Le tableau 15 montre que les vitesses de corrosion augmentent avec la température, et les efficacités d'inhibition diminuent, ce qui indique qu'à hautes températures la dissolution de l'acier prédomine sur l'adsorption de l'inhibiteur à la surface.

En supposant que la vitesse de corrosion de l'acier doux vis-à-vis de la concentration d'inhibiteur étudié obéit à la relation cinétique suivante [21,22].

$$\text{Ln}C_R = B\text{Ln}C_{\text{inh}} + \text{Ln}k \quad (8)$$

Avec k la constante de vitesse qui est égale à C_R à la concentration de l'inhibiteur de l'unité, B est la constante de la réaction, et C_{inh} est la concentration de l'inhibiteur.

Tableau 16 : Les paramètres cinétiques de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M contenant le composé **24** à différentes températures.

Température (K)	B	k (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)
303	-0.360	0.001
313	-0.357	0.002
323	-0.345	0.006
333	-0.241	0.041

I.4.2. L'isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques

L'isotherme d'adsorption peut être déterminée si l'effet inhibiteur est principalement dû à l'adsorption sur la surface du métal. Le type des isothermes d'adsorption fournit des informations sur l'interaction entre les molécules adsorbées elles-mêmes et de leurs interactions avec la surface de l'électrode. Les valeurs de la couverture de la surface fractionnaire sont données dans le tableau 17. Les données expérimentales sont le plus souvent décrites par les isothermes d'adsorption de Langmuir, Frumkin ou Temkin. Le meilleur ajustement a été obtenu avec l'isotherme d'adsorption de Langmuir [23]:

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C_{inh} \quad (9)$$

Avec C_{inh} la concentration de l'inhibiteur dans l'électrolyte et K_{ads} est la constante du processus d'adsorption à l'équilibre.

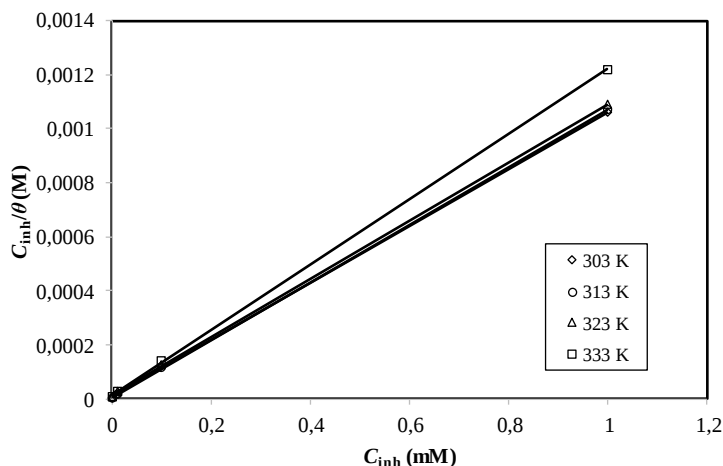


Figure 71 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir du composé **24** sur la surface de l'acier doux en HCl 1M à différentes températures.

Tableau 17 : Les paramètres d'adsorption du composé **24** dans HCl 1M obtenus à partir de l'isotherme d'adsorption de Langmuir à différentes températures.

T°	R2	Slope
303	0.9999	1.0535
313	1	1.0636
323	0.9998	1.0774
333	0.9999	1.2053

Les points expérimentaux et les lignes de l'isotherme sont tracés dans la figure 71. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17. Un très bon ajustement est observé avec les coefficients de régression de 0,999, ce qui indique que les données expérimentales sont bien décrites par l'isotherme de Langmuir. Cependant, la déviation de l'unité de la pente (1.2053) a montré que l'isotherme ne peut pas être strictement appliqué. Par conséquent, les données expérimentales ont été ajustées dans le modèle cinétique/thermodynamique d'El-Awady. Les caractéristiques de l'isotherme sont données par l'équation suivante [24]:

$$\ln \frac{\theta}{1 - \theta} = \ln K + y \ln C_{inh} \quad (10)$$

Avec θ le degré de couverture de surface, K est une constante liée à la constante du processus d'adsorption à l'équilibre K_{ads} par la relation suivante:

$$K_{ads} = K^{\frac{1}{y}} \quad (11)$$

y est le nombre de molécules de l'inhibiteur occupant un site actif et $1/y$ représente le nombre de sites actifs de la surface métallique occupés par une molécule de l'inhibiteur.

Les courbes de tendance du modèle thermodynamique cinétique sont représentées sur la figure 72. Ces lignes droites ont montré clairement que les données obéissent à cette isotherme. Les valeurs de $1/y$ et K_{ads} calculées du model d'El-Awady sont données dans le tableau 18. La valeur de K_{ads} décroît avec l'augmentation de la température, ce qui indique que l'adsorption du composé **24** sur la surface de l'acier doux est défavorable à des températures élevées. K_{ads} est liée à l'énergie d'adsorption de Gibbs ΔG°_{ads} [25]. ΔG°_{ads} est calculée en utilisant l'équation (12).

$$K_{ads} = \frac{1}{C_{H_2O}} \exp\left(\frac{-\Delta G^\circ_{ads}}{RT}\right) \quad (12)$$

R est la constante universelle des gaz parfait, T la température thermodynamique et la concentration d'eau dans la solution est 1000 g/l.

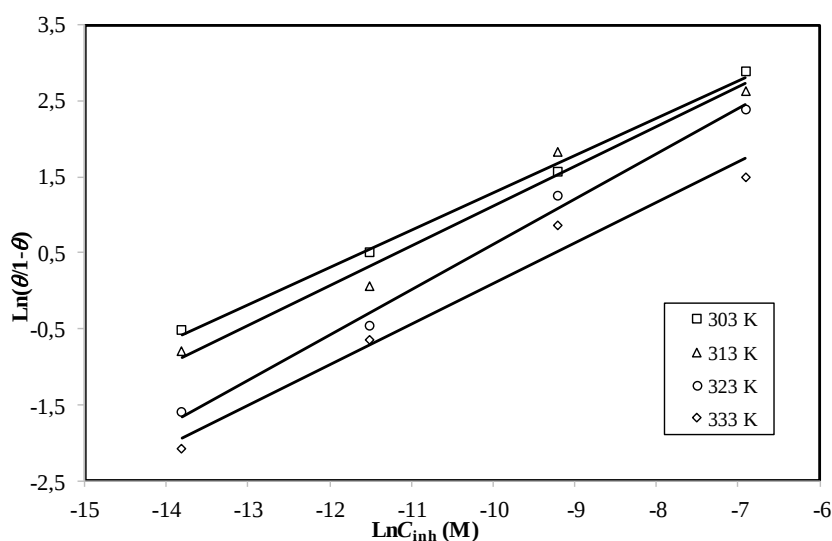


Figure 72 : L'isotherme d'adsorption El-Awady du composé **24** sur la surface de l'acier doux dans HCl 1M à différentes températures.

Tableau 18 : Les paramètres calculés de l'isotherme d'adsorption El-Awady en présence du composé **24** dans HCl 1 M à différentes températures.

Température (K)	K (mol/L)	$1/y$	K_{ads} (mol/L)	ΔG°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	R^2
303	486.67	2.04	303372.85	-41.92	0.9966
313	565.78	1.91	186775.60	-42.04	0.9758
323	699.45	1.68	60143.80	-40.30	0.9923
333	224.12	1.88	26236.35	-39.30	0.9738

Les valeurs absolues de ΔG°_{ads} jusqu'à -20 kJ mol⁻¹ sont conformes à la physisorption, tandis que celles d'environ 40 kJ mol⁻¹ ou plus sont associées à la chimisorption. L'échange de transfert d'électrons des molécules organiques avec la surface du métal forme un type de liaison au métal [26]. Dans ce cas, les valeurs de ΔG°_{ads} calculées sont comprises entre -39,3 et -41,9 kJ mol⁻¹, ce qui indique que le mécanisme d'adsorption du composé **24** sur l'acier doux dans une solution de HCl 1M aux températures étudiées est une chimisorption [27]. Les valeurs obtenues de ΔG°_{ads} montrent la dépendance régulière de ΔG°_{ads} avec la température (Tableau 18), indiquant une bonne corrélation entre les paramètres thermodynamiques. Thermodynamiquement, ΔG°_{ads} est liée à l'enthalpie standard et l'entropie du processus d'adsorption, ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} , respectivement, par l'équation (13):

$$\Delta G^{\circ}_{ads} = \Delta H^{\circ}_{ads} - T \Delta S^{\circ}_{ads} \quad (13)$$

La droite de ΔG°_{ads} en fonction de T est tracée dans la figure 73 avec une pente égale à $-\Delta S^{\circ}_{ads}$, la valeur de ΔH°_{ads} est négative, ce qui suggère que l'adsorption des molécules de l'inhibiteur sur la surface de l'acier doux est un processus exothermique.

Tableau 19 : Les paramètres thermodynamiques d'adsorption du composé **24** sur l'acier doux dans HCl 1 M à des températures différentes.

Température (K)	ΔH°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
Méthode 1		Méthode 2		Méthode 3		
303	-71.42	-96	-70.85	-94.25	-71	-95.97
313						-92.52
323						-95.05
333						-95.19

Les valeurs de ΔS°_{ads} sont négatives, ce qui signifie que les molécules d'inhibiteur se déplacent librement dans la solution avant l'adsorption, à fur et à mesure que l'adsorption progresse, les molécules inhibitrices adsorbées sur la surface de l'acier doux deviennent plus arrangées, ce qui entraîne une diminution de l'entropie [28]. Les valeurs de ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} peuvent également être calculées selon l'équation de Van't Hoff (Méthode 2) [29]:

$$\ln K_{ads} = -\frac{\Delta H^{\circ}_{ads}}{RT} + constant \quad (14)$$

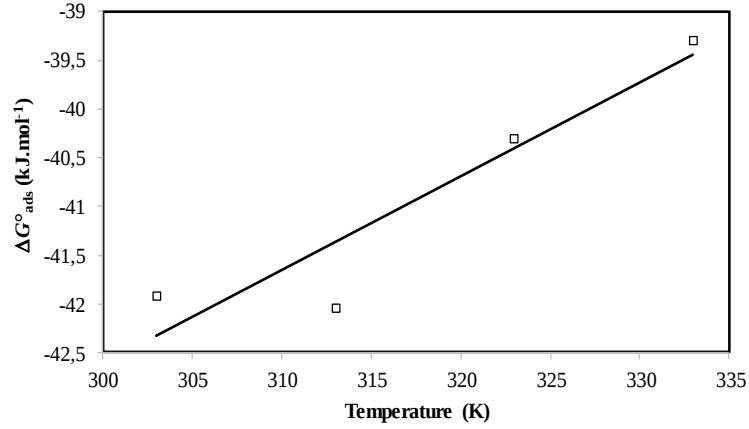


Figure 73 : Variation de ΔG°_{ads} en fonction de T sur l'acier doux dans HCl 1 M contenant le composé **24**.

La courbe de $\ln K_{ads}$ en fonction de $1/T$ donne une ligne droite, comme le montre la figure 74. La pente de la droite est $-\Delta H^{\circ}_{ads}/R$ et l'interception est $(\Delta S^{\circ}_{ads}/R + \ln 1/C_{H_2O})$. Les valeurs obtenues de ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} sont données dans le tableau 19.

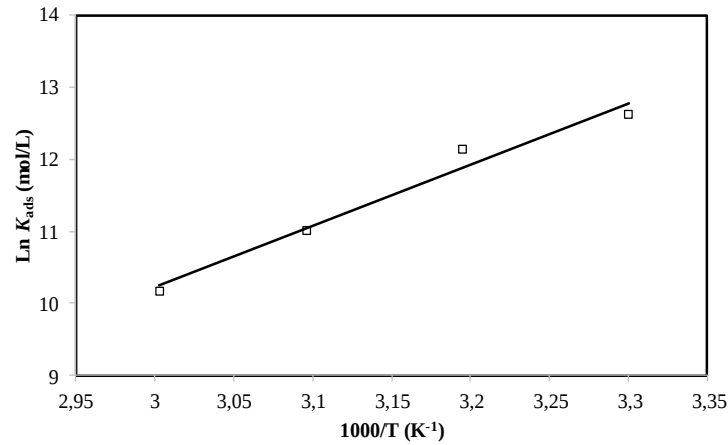


Figure 74 : Courbe de Van't Hoff pour l'acier doux/composé **24**/HCl 1M.

Les paramètres thermodynamiques (ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads}) peuvent être également évalués en utilisant l'équation de Gibbs-Helmholtz (Méthode 3) [30]:

$$\left[\frac{\partial(\Delta G^{\circ}_{ads}/T)}{\partial T} \right]_p = -\frac{\Delta H^{\circ}_{ads}}{T^2} \quad (15)$$

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

$$\frac{\Delta G^{\circ}_{ads}}{T} = -\frac{\Delta H^{\circ}_{ads}}{T} + \text{constant} \quad (16)$$

Les valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ de l'adsorption du composé **24** sur la surface de l'acier peuvent également être déduites de l'équation (13). La figure 75 montre la courbe de $\Delta G^\circ_{\text{ads}}/T$ en fonction de $1000/T$ qui donne une ligne droite. La valeur obtenue de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ était -71 kJ mol⁻¹. Dans ce cas, les valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ obtenues par les trois méthodes sont en bon accord (Tableau 19).

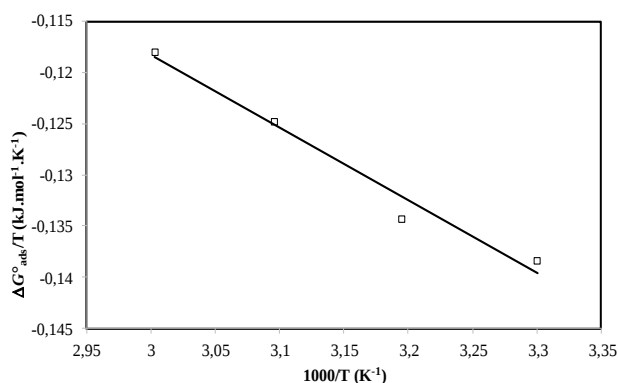


Figure 75 : La relation entre $\Delta G^\circ_{\text{ads}}/T$ et l'inverse de la température absolue.

1.4.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques

Les paramètres d'activation pour le processus de corrosion ont été calculés à partir des droites d'Arrhenius selon l'équation (17) et la formulation de l'équation d'Arrhenius alternatif (18) dans les températures de 303 à 333 K [31]:

$$C_R = A \exp \left(-\frac{E_a}{RT} \right) \quad (17)$$

$$C_R = \frac{RT}{Nh} \exp \left(\frac{\Delta S_a}{R} \right) \exp \left(-\frac{\Delta H_a}{RT} \right) \quad (18)$$

E_a est l'énergie d'activation apparente de la corrosion, R est la constante universelle des gaz, A est le facteur pré-exponentiel d'Arrhenius, h est la constante de Planck, N est le nombre d'Avogadro, ΔS_a est l'entropie d'activation et ΔH_a est l'enthalpie d'activation.

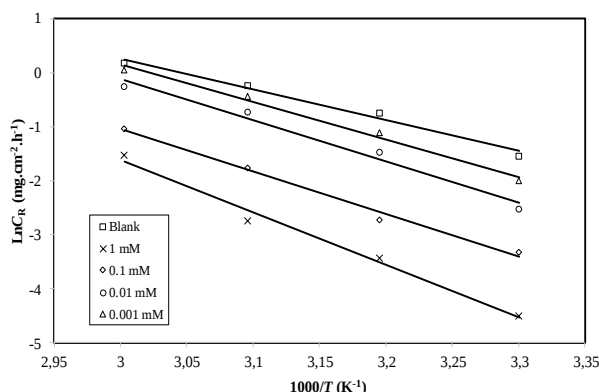


Figure 76 : Les droites d'Arrhenius pour la vitesse de corrosion de l'acier (C_R) en HCl 1 M en l'absence et en la présence de différentes concentrations du composé **24**.

Les droites d'Arrhenius sont données à la figure 76. Les valeurs de l'énergie d'activation apparente de la corrosion (E_a) ont été déterminées à partir de la pente de $\ln(C_R)$ par rapport à $1/T$ et montrées dans le tableau 20. On peut remarquer que E_a augmente avec l'augmentation de la concentration du composé **24**, mais toutes les valeurs de E_a dans la gamme de la concentration étudiée étaient plus élevées que celle du blanc. Cette valeur élevée en présence de l'inhibiteur est expliquée de différentes manières dans la littérature, selon Riggs et Hurd [32].

La diminution de l'énergie d'activation apparente à des niveaux plus élevés d'inhibition provient d'un décalage de la réaction de corrosion net, étant donné que l'énergie d'activation pour le processus de corrosion, à la fois en l'absence et en la présence de l'inhibiteur, était supérieure à 20 kJ mol⁻¹ [33]. Szauer et Brand expliquaient que l'augmentation de l'énergie d'activation peut être attribuée à une diminution sensible de l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface de l'acier doux avec l'augmentation de la température [34]. L'augmentation de l'énergie d'activation après l'addition de l'inhibiteur à la solution de HCl 1M peut indiquer que l'adsorption physique (électrostatique) se produit dans la première étape [35]. En effet, les molécules du composé **24** sont des bases organiques qui se protonent facilement pour former des formes cationiques en milieu acide. On peut supposer que dans ce cas, le cation d'adsorption électrostatique est responsable des bonnes propriétés de protection de ce composé. Cependant, le phénomène d'adsorption d'une molécule organique n'est pas considéré seulement comme un phénomène d'adsorption physique ou chimique. Il y'a d'autres conditions qui influencent sur la domination de chimisorption ou des effets électrostatiques qui se posent aux données expérimentales d'adsorption [36].

Tableau 20 : Les paramètres cinétique-thermodynamiques de corrosion d'acier doux dans l'absence et la présence de différentes concentrations du composé **24** en milieu HCl 1M.

C_{inh} (mol/L)	E_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔH_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔS_a (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$E_a - \Delta H_a$
Blanc	47.44	44.81	-109.19	2.6390
10⁻⁶	57.83	55.19	-78.87	2.6398
10⁻⁵	63.70	61.06	-63.48	2.6398
10⁻⁴	65.50	62.87	-65.83	2.6390
10⁻³	80.62	77.98	-25.25	2.6390

La figure 77 montre les courbes de $\ln(C_R/T)$ en fonction de $1/T$, des lignes droites sont obtenues avec une pente de $(-\Delta H_a/R)$ et une ordonnée à l'origine de $(\ln R/Nh + \Delta S_a/R)$ à partir de laquelle les valeurs de ΔH_a et ΔS_a sont calculées, et regroupées dans le tableau 20. Ces données révèlent que les valeurs ΔH_a pour la réaction de dissolution de l'acier doux dans du

HCl 1 M en présence du composé **24** est plus élevé (77,9 à 55,1 kJ mol⁻¹) que dans celui de l'absence d'inhibiteurs (44,8 kJ mol⁻¹). Les signes positifs de ΔH_a reflètent la nature endothermique du processus de dissolution de l'acier doux qui suggère que la dissolution de l'acier doux est lente en présence d'inhibiteur [37]. On peut remarquer que les valeurs E_a et ΔH_a varient de la même manière. Ce résultat permet de vérifier la réaction thermodynamique entre E_a et ΔH_a comme le montre le tableau 20 [38]:

$$\Delta H_a = E_a - RT \quad (19)$$

D'autre part, ΔS_a augmente avec les concentrations du composé **24** (Tableau 20) et leurs valeurs sont négatives à la fois dans les systèmes non inhibés et inhibés. Ce problème peut également être expliqué par le processus de remplacement des molécules d'eau pendant l'adsorption de molécule de l'inhibiteur sur la surface de l'acier et par conséquent la valeur croissante d'entropie d'activation a été attribuée à l'augmentation de l'entropie de solution [39].

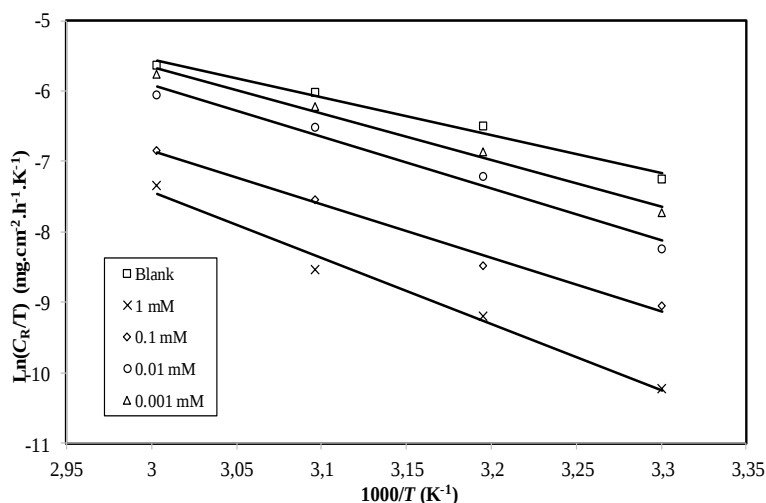


Figure 77 : Les droites de l'état de transition pour les vitesses de corrosion de l'acier (C_R) dans HCl 1 M à différentes concentrations du composé **24**.

I.5. Analyse de surface d'acier

I.5.1. Etude de surface par microscopie électronique à balayage

La microphotographie au MEB (JEOL 5300) a été étudiée pour analyser le changement de la morphologie de la surface métallique après des essais de corrosion en présence et en absence de l'inhibiteur avant et après immersion dans HCl 1 M, avec une énergie du faisceau d'accélération qui est de 6 kV.

Les résultats de la haute résolution du MEB sont présentés dans la figure 78 avec une résolution de 5 μ m, la (Figure 78a) représente des rayures parallèles sur la surface de l'acier polie dûes

aux papiers abrasifs avant l'exposition à la solution corrosive. La (Figure 78b) montre que la surface de l'acier a été fortement endommagée en l'absence du composé **24** en raison de l'attaque de corrosion rapide. Cependant, une morphologie relativement lisse et moins corrodée de surface de l'acier peut être observée en présence de produit dans la (Figure 78c).

Cela montre que le produit **24** inhibe la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M. En effet, le composé a une forte tendance à s'adsorber sur la surface de l'acier et peut être considéré comme un bon inhibiteur de corrosion de l'acier dans un milieu d'acide chlorhydrique.

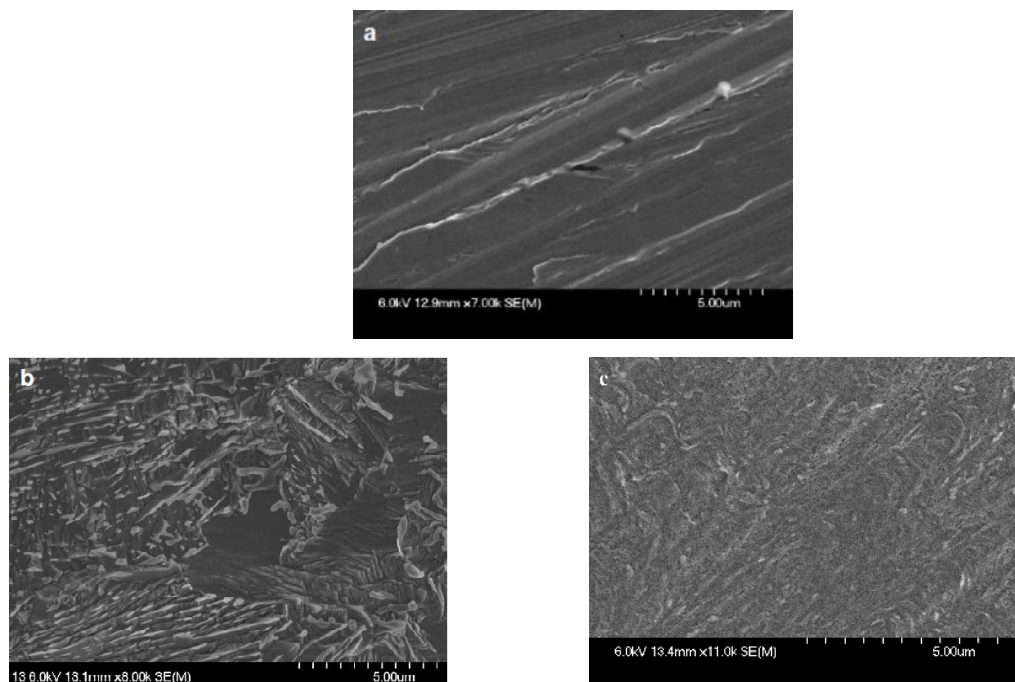


Figure 78 : Les micrographies MEB de la surface d'acier doux: (a) la surface métallique après avoir été polie, (b) la surface métallique après 6 h d'immersion dans HCl 1 M et (c) la surface métallique après 6 h d'immersion dans HCl 1 M avec 10⁻³ M de produit.

L'inhibition de la corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1 M en utilisant le composé **24** peut être expliquée par une adsorption. Deux principaux types d'interaction peuvent décrire l'adsorption des molécules du composé **24**: adsorption physique et chimisorption. Dans le milieu HCl 1M, les molécules du composé **24** peuvent être facilement protonées sur l'amine tertiaires dans le groupe 2-(diéthylamino)ethyl comme le montre le schéma 79. Il a été rapporté que la charge de la surface de l'acier à E_{corr} en solution HCl devrait être positive [40]. Ainsi, les ions Cl⁻ sont d'abord adsorbés sur la surface de l'acier en créant un excès de charge négative, et par conséquent, les formes cationiques d'inhibiteur **24** sont adsorbées par des interactions électrostatiques (adsorption physique) entre les atomes d'azote chargés positivement et la surface d'acier chargée négativement [41]. D'autre part, les molécules du composé **24** peuvent

être adsorbées par des interactions donneur-accepteur d'électrons non partagés entre les paires libres des hétéroatomes (N et O) et les électrons π du groupe indole pour former une liaison avec les orbitales vacantes 3d du métal (chimisorption), qui agissent comme un acide de Lewis, ce qui conduit à la formation d'un film protecteur chimisorbé. En outre, la grande taille de la molécule inhibitrice induit une grande couverture de la surface métallique [42-44]. Le groupe hydrophobe (CH₂-CH₂) dans le composé **24** peut agir aussi comme une barrière efficace contre le milieu agressif.

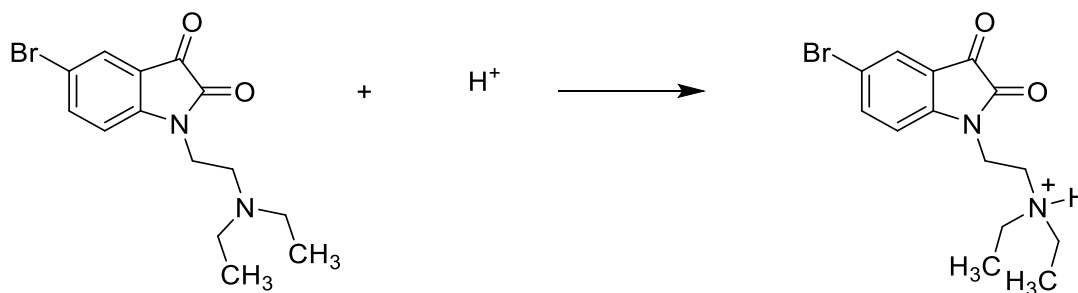


Schéma 79 : La formation de cation du composé **24** en milieu HCl 1 M.

1.5.2. La spectroscopie des photo-électrons (XPS)

Pour une meilleure compréhension du mécanisme d'inhibition, nous avons effectué l'analyse de surface par spectroscopie des photo-électrons (XPS) sur la surface d'acier après 6h d'immersion dans la solution corrosive contenant 10⁻³ Mole/L du composé **24**. Les analyses XPS ont été appliquées sur la surface de l'acier protégé avec l'inhibiteur organique. L'échantillon d'acier doux (1 cm²) a été prétraité selon la même procédure que pour le test gravimétrique. Après 6 h d'immersion à 308 K, la feuille d'acier a été rincé avec de l'acétone et de l'eau ultra-pure. Les spectres de spectroscopie de photoélectrons XPS ont été enregistrés par un spectromètre XPS KRATOS, AXIS Ultra^{DL}D avec une source monochromatique Al-K α X-ray ($h\nu = 1486,6$ eV) et d'un faisceau de rayons X de l'ordre de 1 mm. L'analyseur a été utilisé à une énergie constante de 40 eV en utilisant une zone d'analyse de l'ordre de 700 μ m x 300 μ m. La charge de compensation a été appliquée pour compenser les effets de charge qui ont eu lieu lors de l'analyse. Le C 1s (285,0 eV) d'énergie de liaison (BE) a été utilisé comme référence interne. L'échelle spectromètre BE a été initialement calibrée avec le niveau de Ag 3d_{5/2} (368,2 eV), la pression était dans les environs de 10⁻¹⁰ torr pendant les expériences. La quantification et simulation expérimentales des photopics ont été réalisées en utilisant un logiciel de CasaXPS, la quantification a pris en compte un fond de soustraction non linéaire "Shirley" [45].

▪ XPS du fer

La haute résolution du spectre Fe 2p pour la surface d'acier doux après immersion dans une solution de HCl 1 M contenant 1 mM du composé **24** représente un profil de double pic situé à une énergie de liaison (BE) à 711 eV (Fe 2p_{3/2}) et à 725 eV (Fe 2p_{1/2}). La déconvolution de la haute résolution du spectre XPS Fe 2p_{3/2} présente trois pics (Figure 79). Le pic à énergie inférieure (706,9 eV) est attribué au fer métallique [46], tandis que le pic à 711 eV est attribué au Fe³⁺ [47], en accord avec la présence de l'oxyde des espèces ferriques/hydroxydes tel que : Fe₂O₃, Fe₃O₄ et FeOOH détectés dans le spectre O 1s. Le dernier pic à 714,1 eV peut être attribué au Fe(III) [48] et peut également être lié à la présence de FeCl₃ sur la surface de l'acier en raison de l'environnement de l'expérience [49,50].

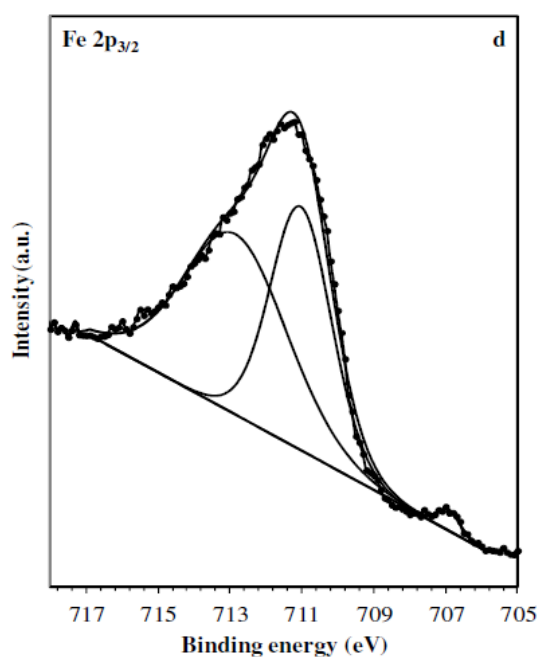


Figure 79 : Spectre XPS du fer pour la surface de l'acier exposée à l' HCl 1M avec le composé **24**.

▪ XPS du carbone

Sur le spectre C 1s trois carbones sont identifiables, ce qui indique trois milieux de carbone différents, situés à 285, 286,1 et 288,7 eV (Figure 80). La plus grande contribution de (72%), peut être associée à la présence des hydrocarbures et des liaisons (C-C, C=C, et C-H) dans la molécule du composé **24** [51]. Le second pic est principalement attribué à la liaison C-N et C=O [52]. Le dernier peut être attribué à C=O et/ou C-N⁺ résultant probablement de la protonation de l'atome d'azote dans le groupe 2-(diethylamino)ethyl dans la molécule du composé **24** comme il est décrit dans le schéma 79.

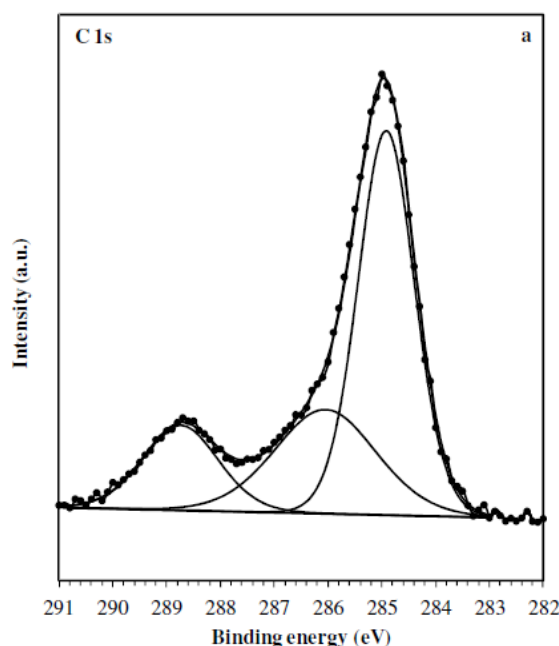


Figure 80 : Spectre XPS du carbone pour le composé **24**.

▪ XPS de l'azote

Le spectre N 1s de l'échantillon d'acier doux traité par le composé **24** représente un pic principal (Figure 81), ce qui prouve que le composé étudié est adsorbé sur la surface d'acier qui ne contient pas d'azote. La déconvolution du spectre N 1s a révélé trois pics situés à 399,6, 400,3 et 402,1 eV (Figure 81). Le premier pic peut être attribué à N-C dans le groupe de dérivé d'isatine 2-(diéthylamino)ethyl [53]. Le second peut être attribué à l'azote du pyrrole présent dans le composé **24** [54]. Le troisième pic situé à 402,1 eV, est compatible avec un atome d'azote protoné dans un groupe de 2-(diéthylamino)ethyl [55,56] (Schéma 79). La protonation du composé **24** conduit à une polarisation positive de l'atome d'azote, et par conséquent un déplacement chimique à une énergie de liaison supérieure est produit. On peut observer également le dernier composant qui apparut à 1,8 eV avec plus d'énergie positive par rapport à celle d'azote des espèces pyrrole. Ce changement de niveau de base peut être induit par une liaison de surface (liaison N-Fe), qui est due à la coordination de l'atome d'azote dans le fragment pyrrole avec l'atome de fer de la surface de l'acier [57]. Cependant, sur la base de la composition élémentaire de l'analyse XPS, la valeur d'azote est très faible (1,41%), ce qui suggère que la contribution de coordination par l'intermédiaire des atomes d'azote du pyrrole est légèrement impliquée.

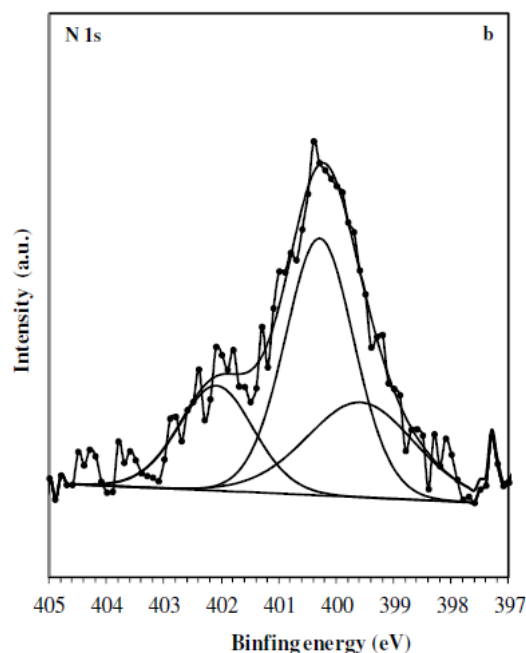


Figure 81 : Spectre XPS de l'azote pour le composé **24**.

▪ XPS d'oxygène

Le spectre O 1s pour la surface de l'acier doux après immersion dans une solution de HCl 1 M contenant le composé **24** peut être représenté dans trois principaux pics (Figure 82). Le premier à 530,3 eV, est attribué aux ions O²⁻ et pourrait être lié à des atomes d'oxygène liés à Fe³⁺ dans le Fe₂O₃ et/ou les oxydes Fe₃O₄ [58]. Le second pic observé à 531,6 eV, peut être attribué à OH⁻, et peut être associé à la présence d'oxydes de fer hydratés, tels que FeOOH [59]. Le dernier à 533,2 eV peut être attribué à l'oxygène de l'eau adsorbé [60], qui est resté à la surface après séchage de l'échantillon. Ces deux derniers (531,6 et 533,2 eV) peuvent également être attribués aux groupes carbonyle (C=O) dans la molécule du composé **24** [61,62] et leur présence démontre que les molécules du composé **24** sont adsorbées à la surface de l'acier. La chimisorption du composé **24** par l'oxygène du groupe carbonyle peut être produite. En effet, le pic à 530,2 eV peut être attribué à la formation de la liaison O-Fe sur la base des interactions donneurs accepteurs entre les paires d'électrons sp² seuls présents sur l'oxygène de groupe carbonyle et les orbitales d vacantes de fer. Cependant, il est impossible de séparer les apports de matières organiques (O dans les groupes carbonyle, en liaison de coordination O-Fe) et de l'oxygène inorganique (O dans le FeOOH et H₂O_{ads}) depuis le signal O 1s [63].

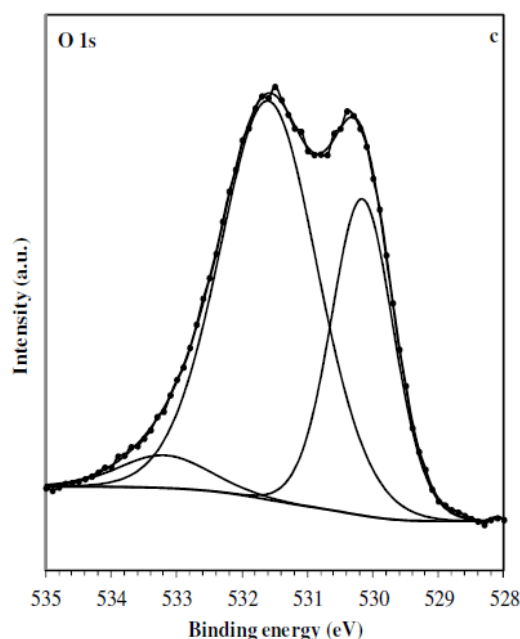


Figure 82 : Spectre XPS d'oxygène pour le composé **24**.

Les énergies de liaison (BE, eV) et la quantification correspondante (%) de chaque pic des spectres XPS des C 1s, N 1s, O 1s et Fe 2p de l'échantillon d'acier immergé dans HCl 1 M avec 1 mM du composé **24** sont résumés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Les énergies de liaison (eV), l'intensité relative et leur attribution pour les grandes lignes de base observées pour la surface en acier après immersion dans une solution acide contenant le composé **24**.

C 1s		N 1s		O 1s		Fe 2p _{3/2}	
Position (ev)	Assignment	Position (ev)	Assignment	Position (ev)	Assignment	Position (ev)	Assignment
285.0 (56.4%)	C-C / C=C/ C-H	399.6 (28.8%)	C-N	530.2 (32%)	Fe ₂ O ₃ /Fe ₃ O ₄	706.9 (1.4%)	Fe ⁰
286.1 (27.2%)	C-N / C=O	400.3 (49.3%)	N pyrrole- like	531.6 (63.2%)	FeOOH	711 (43.7%)	Fe ₂ O ₃ /Fe ₃ O ₄
288.7 (16.4%)	C=O / C-N ⁺	402.1 (21.9%)	N ⁺ -H / N-Fe	533.2 (4.8%)	Adsorbed H ₂ O	712.8 (54.9%)	FeOOH

Les résultats de XPS fournissent des preuves directes d'interactions chimiques entre l'inhibiteur **24** et la surface de l'acier. En effet, la présence des liaisons C=O et de l'azote sur la surface d'acier indiquent que le dérivé d'isatine étudié a été chimisorbé sur la surface de l'acier en milieu HCl 1 M et confirme les résultats thermodynamiques. Ainsi le composé **24** peut être considéré comme un bon inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans un milieu d'acide chlorhydrique normal.

Conclusion

Dans cette étude, l'analyse structurale et électrochimique montre que le nouveau dérivé d'isatine (**24**) a une excellente propriété d'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M à 303 K, ainsi que l'efficacité d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration de l'inhibiteur. A 10⁻³ M, l'efficacité d'inhibition $\eta(\%)$ du composé **24** obtenue en utilisant la méthode gravimétrique atteint 94%. Les efficacités d'inhibition obtenues par la méthode de polarisation, l'EIS et les mesures de perte de poids sont en bon accord.

L'efficacité d'inhibition du composé **24** diminue proportionnellement avec l'augmentation de la température (de 303 à 333 K) et l'addition de HCl 1 M conduit à une augmentation de l'énergie d'activation apparente E_a de processus de corrosion. Le processus de corrosion est inhibé par l'adsorption du composé **24** sur la surface d'acier, cette adsorption correspond au modèle cinétique/thermodynamique d'El-Awady. Les paramètres thermodynamiques d'adsorption montrent aussi que le composé **24** est adsorbé sur la surface de l'acier doux par un processus exothermique.

L'analyse par XPS a confirmé l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface d'acier doux et a montré que le film de protection est constitué par un oxyde de fer/couche hydroxyde stable dans laquelle les molécules du composé **24** sont groupées, bloquant ainsi les sites actifs de la surface de l'acier. Ces résultats font de ce composé un bon inhibiteur de corrosion pour l'acier dans la solution acide chlorhydrique.

II. L'inhibiteur en milieu H₂SO₄ (0.5M)

L'inhibiteur utilisé est le 5- bromo-1[2-(diethylamino)ethyl]-1*H*-indole-2,3-dione (**24**), dilué dans l'acide sulfurique 0.5 M pour préparer la gamme de concentration de 10⁻⁶ à 10⁻³ M. L'évaluation du pouvoir inhibiteur de ce composé a été réalisée à l'aide de la gravimétrie et les techniques électrochimiques.

II.1. Matériau et solution utilisée

Les études sont effectuées sur des échantillons d'acier doux (Euronorm : C35E acier et la spécification US : SAE 1035) les échantillons sont polis au papier abrasif SiC (grade 120-1200) rincés avec l'eau distillée, dégraissés avec l'acétone dans un bain à ultrasons pendant 5 min, rincés encore une fois avec l'eau bidistillée et finalement séchés à température ambiante.

La solution acide est préparée à partir de la solution commerciale, (H₂SO₄ 98%) en utilisant l'eau bidistillée.

II.2. Etude gravimétrique

Dans cette étude, nous avons travaillé dans les conditions de H₂SO₄ 0.5M, en gardant le temps d'immersion à 6h et la température à 303 K. Les expériences ont été effectuées trois fois, et la vitesse de corrosion et l'efficacité d'inhibition ont été calculées par les équations (1) et (2) (page 125) et présentées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Les résultats gravimétriques de l'acier doux dans H₂SO₄ 0.5 M avec et sans inhibiteur à 303 K.

Concentration (M)	C _R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η _{WL} (%)
Blanc	7,244	—
10 ⁻⁶	5.750	20
10 ⁻⁵	4.208	41
5.10 ⁻⁵	3.686	49
10 ⁻⁴	2.811	61
5.10 ⁻⁴	2.663	63
10 ⁻³	2.526	65

Le tableau 22 présente les valeurs de vitesse de corrosion qui diminue avec l'augmentation de la concentration du composé **24**, et les efficacités de corrosion qui augmentent, les valeurs indiquent que l'adsorption n'est pas très forte à la surface d'acier, 65% d'efficacité à une concentration de 10⁻³ M, ceci peut être expliqué par l'agressivité de H₂SO₄ 0.5 M.

II.3. Etudes électrochimiques

II.3.1. Les courbes de polarisation

Les courbes de polarisation cathodiques et anodiques de l'acier en milieu H₂SO₄ 0.5 M contenant différentes concentrations du composé **24** sont illustrées par la figure 83. La valeur de l'efficacité inhibitrice est calculée par la relation (3) et donnée dans le tableau 23.

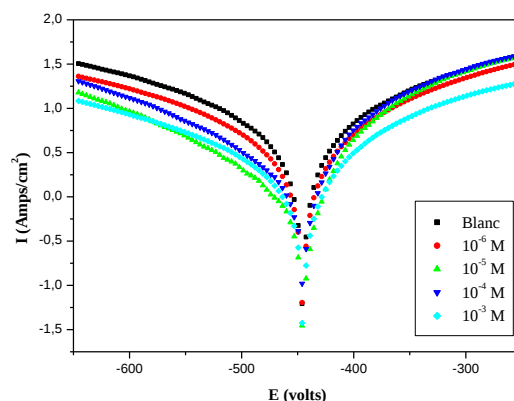


Figure 83 : Les courbes de polarisation de l'acier dans H₂SO₄ 0.5 M contenant différentes concentrations du composé **24**.

Les courbes cathodiques se présentent sous forme de droite de Tafel indiquant que la réaction de réduction des H⁺ à la surface de l'acier se fait selon un mécanisme d'activation pur. L'addition du composé **24** diminue légèrement la valeur de la pente de Tafel cathodique ce qui nous indique que l'ajout de l'inhibiteur influe très peu le mécanisme de réduction des protons [64].

Tableau 23 : Les données électrochimiques de l'acier à différentes concentrations du composé **24** dans H₂SO₄ 0.5 M.

	Conc (M)	E_{corr} (V/SCE)	β_c (mV/dec)	β_a (mV/dec)	I_{corr} (mA/cm ²)	η (%)
Blanc	0.5	-0.445	-321.4	264.8	7.679	--
24	10 ⁻⁶	-0.459	-344.3	257	6.0128	21
	10 ⁻⁵	-0.456	-337.1	168.5	3.8423	49
	10 ⁻⁴	-0.443	-243.6	130.4	3.0182	60
	10 ⁻³	-0.451	-305.6	198.6	2.6883	64

D'après le tableau 23 on peut conclure que les valeurs de densité du courant de corrosion I_{corr} de l'acier avec inhibiteur sont inférieures à celles trouvées sans inhibiteur. L'addition du composé **24** au milieu H₂SO₄ 0.5 M conduit à une baisse de densité du courant de corrosion et de celles des pentes de Tafel.

II.3.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) permet de caractériser le comportement électrochimique de l'interface métal/électrolyte, après immersion dans H₂SO₄ 0.5 M avec et sans addition du composé **24**. On a obtenu des courbes sous forme de boucle capacitive unique présentées dans la figure 84. Le pourcentage d'inhibition et les paramètres évalués à partir du diagramme d'impédance sont calculés par les relations (4, 5, 6 et 7) et regroupés dans le tableau 24.

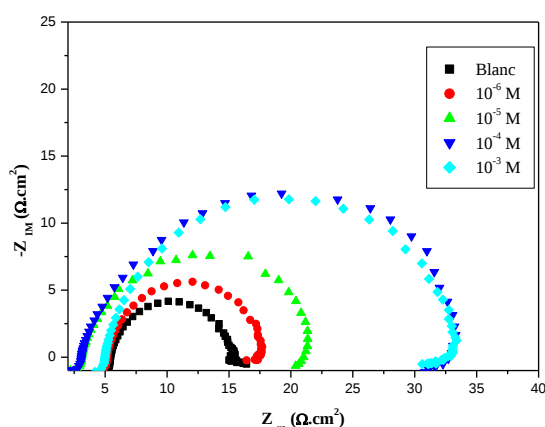


Figure 84 : Diagrammes de Nyquist pour l'acier dans H₂SO₄ 0.5 M contenant différentes concentrations du composé **24**.

Lorsque la concentration de l'inhibiteur augmente, nous remarquons l'augmentation de la taille de la boucle capacitive, qui peut être attribuée au processus de transfert de charges. Ce résultat traduit l'influence de l'inhibiteur organique sur le processus à l'interface acier/milieu acide. Plus la concentration du composé **24** croît, plus les valeurs de résistance de transfert de charge augmentent alors que les valeurs de la capacité de la double couche diminuent, cette diminution est due à l'adsorption du composé organique à la surface métallique (Tableau 24).

Tableau 24 : Les paramètres caractéristiques évalués à partir du diagramme d'impédance de l'acier dans le milieu H₂SO₄ 0.5 M à différentes concentrations du composé **24**.

Conc (M)	R_s (W.cm ²)	R_{ct} (W.cm ²)	n	C_{dl} (μF.cm ⁻²)	η (%)
Blanc	5.371	10.04	0.906	79.20	—
10 ⁻⁶	5.154	12.29	0.912	51.79	18.30
10 ⁻⁵	3.846	15.46	0.323	129.6	35.05
10 ⁻⁴	4.709	25.16	0.303	79.68	60.09
10 ⁻³	5.137	27.41	0.913	66.45	63.37

II.4. Etude thermodynamique

II.4.1. Effet de température

La stabilité de cet inhibiteur de corrosion dans le milieu H₂SO₄ 0.5 M à des températures de 303-333 K est très importante pour faire l'étude thermodynamique. Ces élévations de température peuvent avoir une incidence importante sur la formation de la couche inhibitrice et sa stabilité. L'influence de température sur les plaques d'acier a été effectuée pendant une heure, et les paramètres de corrosion sont calculés et présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Les vitesses de corrosion et les efficacités d'inhibition dans H₂SO₄ 0.5 M à différentes températures pendant une heure.

Température (K)	C _{inh} (mM)	C _R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η _{WL} (%)	θ
303	Blanc	3.324	—	—
	0.001	2.954	11.1	0.111
	0.01	2.614	21.3	0.213
	0.1	1.652	50.3	0.503
	1	1.247	62.4	0.624
313	Blanc	4.551	—	—
	0.001	4.065	10.6	0.106
	0.01	3.611	20.6	0.206
	0.1	2.292	49.6	0.496
	1	1.874	58.8	0.588
323	Blanc	5.821	—	—
	0.001	5.421	6.8	0.068
	0.01	4.718	18.9	0.189
	0.1	3.084	47	0.470
	1	2.961	49.1	0.491
333	Blanc	7.622	—	—
	0.001	7.221	5.2	0.052
	0.01	6.541	14.1	0.141
	0.1	5.385	29.3	0.293
	1	4.654	38.9	0.389

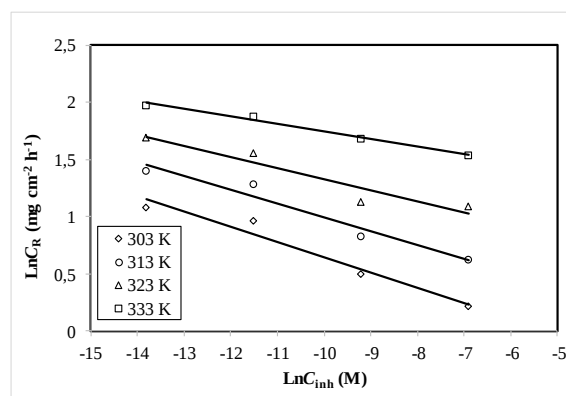


Figure 85 : La variation de LnC_R avec LnC_{inh} pour l'acier dans H₂SO₄ 0.5 M contenant le composé 24.

Le tableau 25 montre que la température constitue l'un des facteurs qui peut modifier simultanément le comportement de l'inhibiteur, elle favorise la désorption de l'inhibiteur et conduit à une rapide dissolution du composé organique, provoquant un affaiblissement de la résistance à la corrosion de l'acier [65].

D'après la figure 85 on peut calculer les paramètres cinétiques présentés dans le tableau 26. Le signe négatif pour les valeurs de B indique que le processus de la vitesse de corrosion est inversement proportionnel à la concentration de l'inhibiteur, ce qui signifie que l'inhibiteur devient plus efficace avec l'augmentation de sa concentration.

Tableau 26 : Les paramètres cinétiques de la corrosion de l'acier doux dans H₂SO₄ 0.5 M contenant le composé **24** à différentes températures.

Température (K)	B	k (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)
303	-0.132	0.507
313	-0.120	0.807
323	-0.097	1.427
333	-0.065	2.970

II.4.2. L'isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques

Les isothermes d'adsorption sont un complément important susceptible de déterminer le mécanisme électrochimique qui conduit à l'adsorption de ce composé organique sur la surface. Pour identifier le type d'adsorption à notre étude, nous avons tracé l'isotherme de Langmuir présenté dans la figure 86 en utilisant l'équation (9). Le tableau 27 rassemble les résultats des pentes et des coefficients de régression pour cette isotherme.

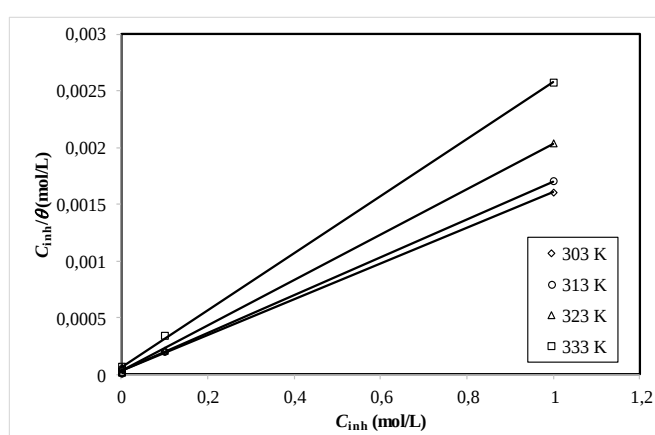


Figure 86 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir du composé **24** sur la surface de l'acier doux dans le milieu H₂SO₄ 0.5 M à différentes températures.

Tableau 27 : Les paramètres d'adsorption du composé **24** dans H₂SO₄ 0.5 M obtenus à partir de l'isotherme d'adsorption de Langmuir à différentes températures.

T°	R2	Slope
303	0.9997	1.578
313	0.9998	1.677
323	0.9999	2.015
333	0.9994	2.525

L'analyse de la figure 86 montre que la variation du C_{inh}/θ en fonction de la concentration est linéaire. Ce qui indique que l'adsorption sur la surface de l'acier obéit à l'isotherme de Langmuir avec des coefficients de régression proches de 1. En revanche, la déviation de la pente qui atteint (2.525) a montré que l'isotherme ne peut pas être strictement appliqué. Par conséquent, les données expérimentales ont été ajustées dans le modèle cinétique/thermodynamique d'El-Awady tracé dans la figure 87.

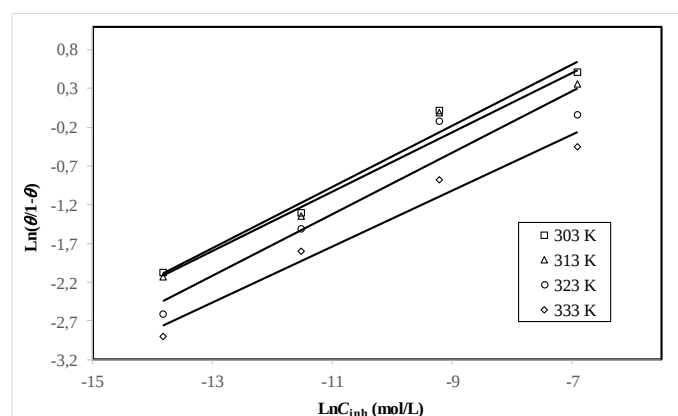


Figure 87 : L'isotherme d'adsorption El-Awady du composé **24** sur la surface de l'acier doux dans le milieu H₂SO₄ 0.5 M à différentes températures.

Les valeurs négatives de ΔG_{ads} trouvées dans le tableau 28 indiquent la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la double couche adsorbée sur la surface métallique, ces valeurs sont proches a -20 kJ.mol⁻¹, elles sont liées à des interactions électrostatiques entre les molécules chargées et le métal chargé (adsorption physique) [66].

Tableau 28 : Les paramètres calculés de l'isotherme d'adsorption El-Awady en présence du composé **24** dans H₂SO₄ 0.5 M à différentes températures.

Température (K)	K (mol/L)	1/y	K _{ads} (mol/L)	ΔG_{ads} (kJ.mol ⁻¹)	R ²
303	29.04	2.53	5027.83	-31.58	0.9733
313	23.88	2.61	3950.65	-32.01	0.9611
323	20.93	2.51	2066.01	-31.28	0.9151
333	9.16	2.78	472.13	-28.16	0.9671

La droite de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ en fonction de température est tracée dans la figure 88 avec une pente égale à $-\Delta S^{\circ}_{\text{ads}}$, la valeur de $\Delta H^{\circ}_{\text{ads}}$ est négative, ce qui suggère que l'adsorption des molécules de l'inhibiteur sur la surface de l'acier doux est un processus exothermique [67].

Tableau 29 : Les paramètres thermodynamiques d'adsorption du composé **24** sur l'acier doux dans H₂SO₄ 0.5 M à des températures différentes.

Température (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)
	Méthode 1		Méthode 2		Méthode 3	
303	-65.7	-109.9	-64.28	-105.41	-64.3	-107.98
313						-103.16
323						-102.22
333						-108.52

Ce comportement peut être interprété qu'à haute température, la désorption des molécules inhibitrices augmente sur la surface de l'acier doux. La valeur négative de $\Delta S^{\circ}_{\text{ads}}$ est généralement expliquée par le déplacement des molécules de l'inhibiteur avant l'adsorption sur la surface de l'acier [68]. 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 (Figure 89) (Méthode 2) et en utilisant l'équation de Gibbs-Helmholtz (Méthode 3) (Figure 90). Les valeurs obtenues dans le tableau 29 par les trois méthodes sont en bon accord.

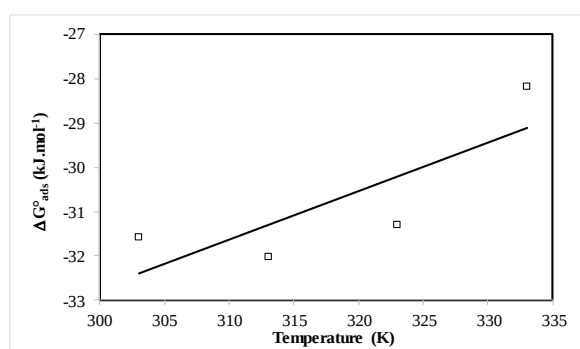


Figure 88 : Variation de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}} = f(T)$ sur l'acier doux dans H₂SO₄ 0.5 M contenant le composé **24**.

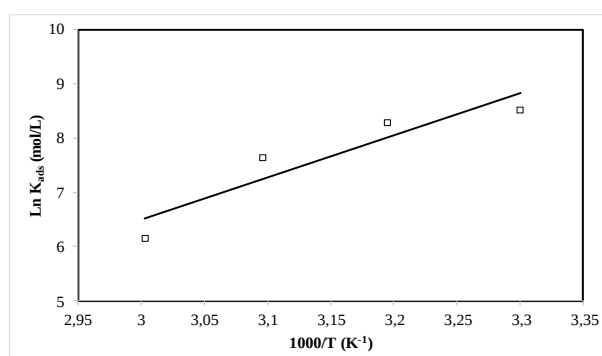


Figure 89 : Courbe de Van't Hoff pour l'acier doux/composé **24**/H₂SO₄ 0.5 M.

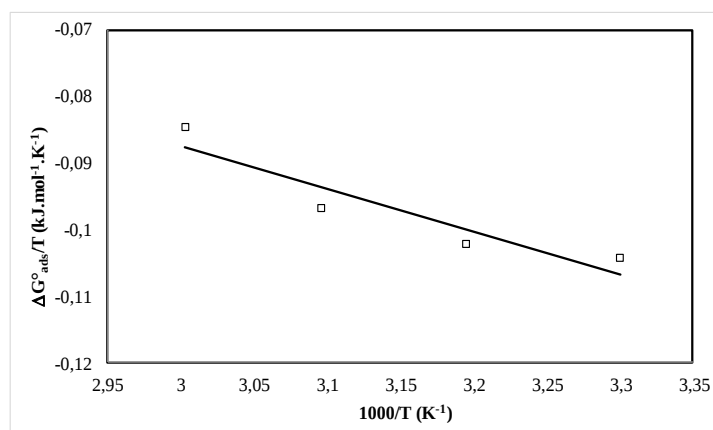


Figure 90 : La relation entre $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}/T$ et l'inverse de la température absolue.

II.4.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques

La dépendance de type Arrhenius (Figure 91) entre la vitesse de corrosion et la température nous a permis de calculer la valeur de l'énergie d'activation du processus de corrosion (Tableau 30). La figure 92 illustre la variation du $\ln(C_R/T)$ en fonction de l'inverse de la température, d'après la formule alternative de l'équation d'Arrhenius (équation (18)), nous avons pu déterminer l'enthalpie et l'entropie d'activation (Tableau 30).

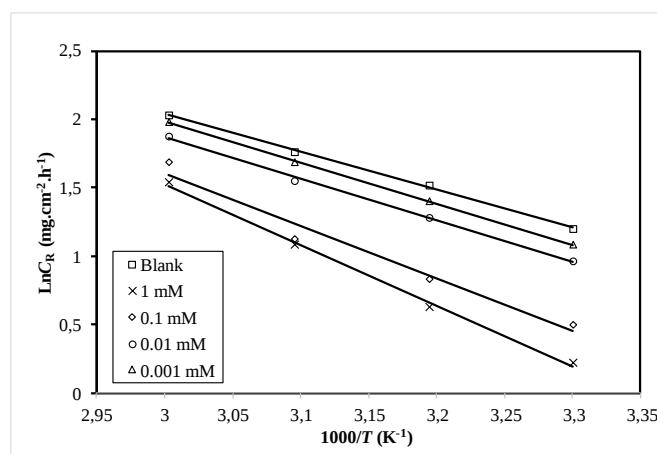


Figure 91 : Les droites d'Arrhenius pour la vitesse de corrosion de l'acier (C_R) en H₂SO₄ 0.5 M dans l'absence et la présence de différentes concentrations du composé **24**.

On peut conclure d'après ces résultats que l'inhibiteur étudié s'adsorbe sur la surface par des liaisons de nature électrostatiques (physisorbé à la surface de l'électrode), les signes positifs des enthalpies (ΔH_a) reflètent la nature endothermique du processus de dissolution de l'acier et les valeurs élevées et négatives de l'entropie (ΔS_a) signifient qu'il y a diminution du désordre lors de la transformation des réactifs en complexe fer-molécule activé dans la solution [69].

Tableau 30 : Les paramètres cinétique-thermodynamiques de corrosion d'acier doux dans l'absence et la présence de différentes concentrations du composé **24** en milieu H₂SO₄ 0.5 M.

C_{inh} (mol/L)	E_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔH_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔS_a (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$E_a - \Delta H_a$
Blanc	22.69	20.32	-167.85	2.6398
10 ⁻⁶	24.91	22.27	-162.45	2.6390
10 ⁻⁵	25.31	22.67	-162.19	2.6398
10 ⁻⁴	32.08	29.45	-144.03	2.6390
10 ⁻³	36.93	34.29	-130.16	2.6390

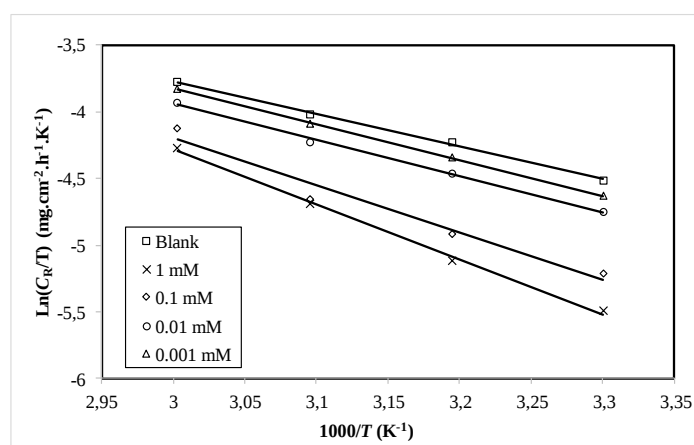


Figure 92 : Les droites de l'état de transition pour les vitesses de corrosion de l'acier (C_R) dans H₂SO₄ 0.5 M à différentes concentrations du composé **24**.

II.5. Etude de surface par microscopie électronique à balayage

Les morphologies des surfaces d'acier doux exposées à la solution de H₂SO₄ 0.5 M dans l'absence et la présence du composé **24** après 6 heures d'immersion ont été examinées par microscopie électronique à balayage (Quanta 200 FEI équipé de sonde EDAX pour microanalyse de surfaces, tension d'accélération de 0.5 à 30 KV, résolution de 3.5 nm) figure 93.

Les rayures parallèles sur la surface de l'acier doux avant l'exposition à la solution H₂SO₄ 0.5 M sont clairement visibles sur la figure 93 (a), elles sont associées aux rayures de papiers abrasifs. En ce qui concerne l'essai du blanc, l'échantillon d'acier doux représenté sur la figure 93 (b) a été gravement endommagé sans présence du composé **24**, indiqué par la rugosité de la surface comme prévu en raison de l'attaque corrosive de la solution d'acide. Cependant, en présence du composé **24** la figure 93 (c), la surface rugueuse est moins attaquée par rapport à celle du blanc, ce qui indique un effet inhibiteur du composé **24** sur la surface de l'acier doux en raison de la formation d'un film protecteur sur la surface de l'acier doux.

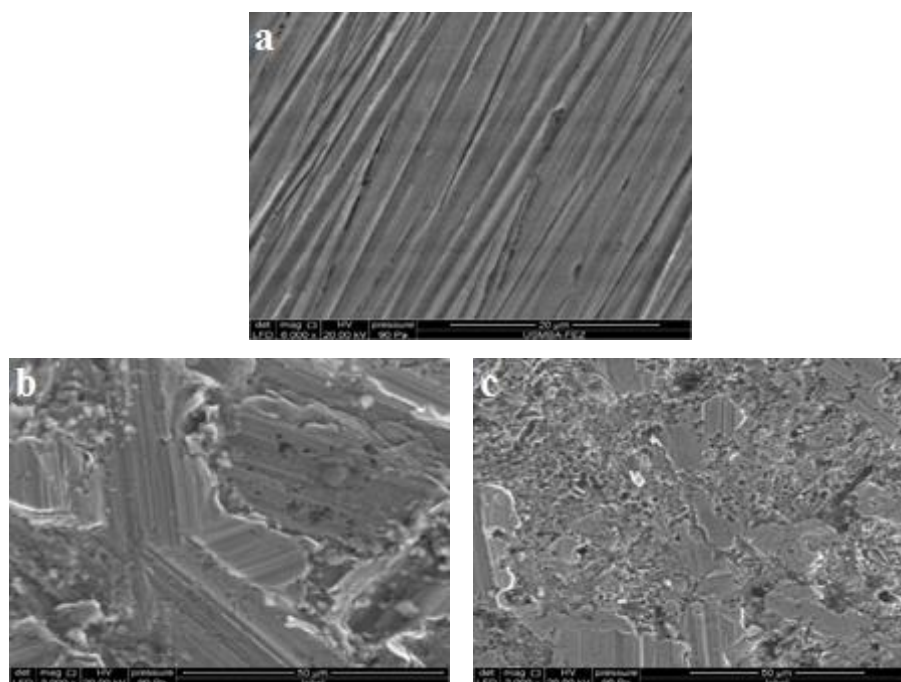


Figure 93 : Les micrographies MEB de la surface d'acier: (a) la surface métallique après avoir été polie, (b) la surface métallique après 6 h d'immersion dans H₂SO₄ 0.5 M et (c) la surface métallique après 6 h d'immersion dans H₂SO₄ 0.5 M avec 10⁻³ M du composé **24**.

Conclusion

Le 5-bromo-1[2-(diethylamino)ethyl]-1*H*-indole-2,3-dione (**24**) est un excellent inhibiteur de la corrosion de l'acier en milieu acide, même à basses concentrations ce qui est dû à l'anion Cl⁻ qui facilite l'adsorption des cations de l'inhibiteur [70]. Ce composé organique est plus efficace en milieu HCl 1M qu'en milieu H₂SO₄ 0.5 M. A 10⁻³ M, l'efficacité d'inhibition η (%) du composé **24** obtenue en utilisant la méthode gravimétrique atteint 94% en milieu HCl 1M et 65% en milieu H₂SO₄ 0.5 M.

En milieu chlorhydrique, les données thermodynamiques montrent une chimisorption de l'inhibiteur sur la surface métallique. Alors qu'en milieu sulfurique on a un type d'adsorption physique avec un processus de dissolution de l'acier de nature endothermique.

L'adsorption du composé **24** sur la surface de l'acier doux suit l'isotherme d'El-Awady. Aussi l'étude de la morphologie de surface d'acier par MEB montre l'existence d'un dépôt adhérent stable et insoluble qui limite l'accès de l'électrolyte à la surface du métal pour les deux milieux acides.

C. Le rôle des nouveaux dérivés de phosphonate sur l'inhibition de la corrosion en milieu H₂SO₄

I. Introduction

Les dérivés de phosphonates ont été utilisés avec succès comme inhibiteurs de corrosion dans de nombreuses applications pratiques, et ils sont des inhibiteurs de corrosion efficaces pour l'aluminium, le cuivre et l'acier dans l'acide chlorhydrique, nitrique et l'acide sulfurique [71-75]. Les résultats obtenus par ces composés nous ont incité à tester leur effet sur le comportement de la corrosion de l'acier doux en milieu acide sulfurique (H₂SO₄ 0.5 M et 1 M). L'acide sulfurique est l'un des acides les plus agressifs pour le fer et ses alliages sont souvent utilisés pendant le nettoyage, décapage, détartrage, acidification. Nous utilisons les inhibiteurs de corrosion dérivés de phosphonates pour réduire la vitesse de corrosion métallique dans ce milieu acide [76,77].

II. Les inhibiteurs utilisés en H₂SO₄ (0.5 M)

Nous avons utilisé, pour cette étude, deux dérivés de phosphonates déjà synthétisés [78,79] nommés méthyldodecylphosphonate de sodium (**34**) et méthyle de sodium (11-methacryloyloxyundecyl) phosphonate (**35**) représentés dans la figure 94. L'évaluation de l'efficacité inhibitrice est déterminée par la perte de poids et les méthodes électrochimiques.

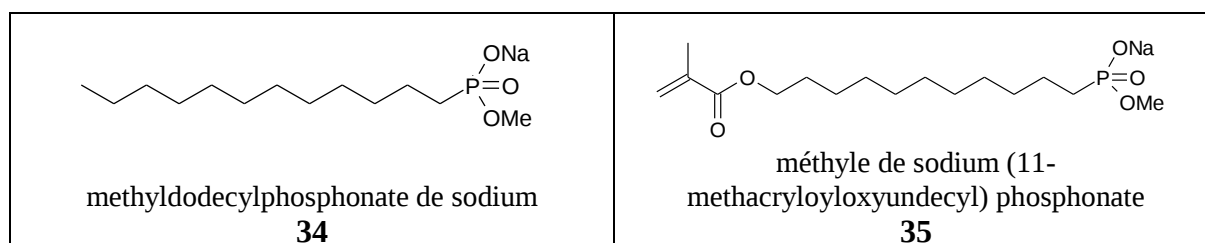


Figure 94 : les structures chimiques des composés **34** et **35**.

II.1. Etude gravimétrique

La méthode de perte de poids a été analysée trois fois pour les échantillons d'acier doux immergé dans la solution de H₂SO₄ 0.5 M avec et sans addition de diverses concentrations des composés **34** et **35** pendant 6h d'immersion à 308 K.

Les valeurs élevées des efficacités d'inhibitions présentées dans le tableau 31 indiquent une forte adsorption favorisée par la longue durée des expériences. On remarque que les valeurs de la vitesse de corrosion diminuent, alors que les efficacités augmentent avec la concentration des composés **34** et **35**.

Tableau 31 : Les résultats gravimétriques d'acier dans H₂SO₄ 0.5 M avec et sans addition des composés **34** et **35** pendant 6h à 308 K.

Inhibiteurs	Conc (M)	W (mg/cm ² .h)	E _w (%)	θ
Blanc	0.5	11.679	--	--
34	10 ⁻⁶	11.284	3	0.03
	10 ⁻⁵	10.717	8	0.08
	5.10 ⁻⁵	10.335	11	0.11
	10 ⁻⁴	7.641	34	0.34
	5.10 ⁻⁴	1.656	85	0.85
	10 ⁻³	1.353	88	0.88
35	10 ⁻⁶	10.926	6	0.06
	10 ⁻⁵	10.094	13	0.13
	5.10 ⁻⁵	8.7995	24	0.24
	10 ⁻⁴	4.9225	57	0.57
	5.10 ⁻⁴	2.0887	82	0.82
	10 ⁻³	0.8911	92	0.92

II.2. Etudes électrochimiques

II.2.1. Les courbes de polarisation

Les courbes de polarisation anodique et cathodique pour les échantillons d'acier doux dans la solution de H₂SO₄ 0.5 M en l'absence et en la présence de différentes concentrations des composés **34** et **35** sont présentées sur les figures 95 et 96. Les données électrochimiques respectives, la densité de courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente de Tafel cathodique (β_c) et de l'efficacité de l'inhibition ($E\%$), sont donnés dans le tableau 32. A partir de ces résultats, il est évident que l'addition des composés **34** et **35** réduit la densité de courant de corrosion. Il est également clair que l'efficacité de l'inhibition des deux phosphonates augmente avec la concentration d'inhibiteur. Ce comportement démontre que les composés **34** et **35** agissent comme des bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier doux en H₂SO₄ 0.5 M.

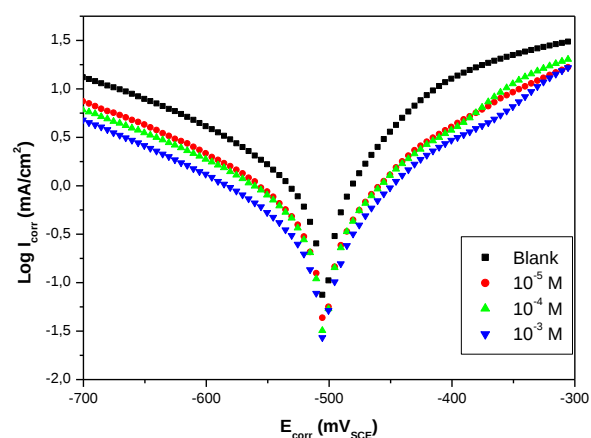


Figure 95 : Les courbes de polarisation de l'acier à H₂SO₄ 0.5 M contenant le composé **34**.

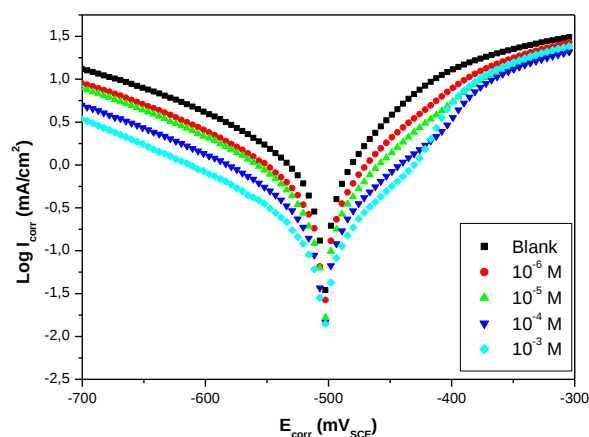


Figure 96 : Les courbes de polarisation de l'acier à H₂SO₄ 0.5 M contenant le composé **35**.

L'analyse du tableau 32 révèle que la présence des inhibiteurs change les pentes des lignes cathodiques (β_c), alors que les valeurs de (E_{corr}) restent presque constantes lors de l'addition des inhibiteurs, ce qui signifie que les composés **34** et **35** peuvent être classé comme des inhibiteurs de type mixte avec une efficacité cathodique prédominante [80].

Tableau 32 : Les données électrochimiques de l'acier à différentes concentrations des composés **34** et **35** dans H₂SO₄ 0.5 M.

	Conc (M)	E_{corr} (mV /SCE)	β_c (mV /dec)	I_{corr} (mA /cm ²)	E (%)
Blanc	0.5	-534	199	1.56	--
34	10 ⁻⁶	-532	171	0.71	54
	10 ⁻⁵	-533	205	0.68	56
	10 ⁻⁴	-535	169	0.46	58
	10 ⁻³	-539	172	0.38	75
35	10 ⁻⁶	-529	168	0.73	53
	10 ⁻⁵	-530	181	0.63	59
	10 ⁻⁴	-528	159	0.34	78
	10 ⁻³	-521	169	0.21	86

II.2.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Le comportement à la corrosion de l'acier doux dans une solution de H₂SO₄ 0,5 M en présence des composés **34** et **35** a été étudié par EIS à 308 K après immersion pendant 30 minutes. La figure 97 montre les résultats EIS dans la représentation de Nyquist pour le composé **35**. L'analyse de la forme des diagrammes de Nyquist a révélé que les courbes ont été estimées par des demi-cercles capacitifs, ce qui montre que le processus de corrosion est principalement contrôlé par le transfert de charge [81,82].

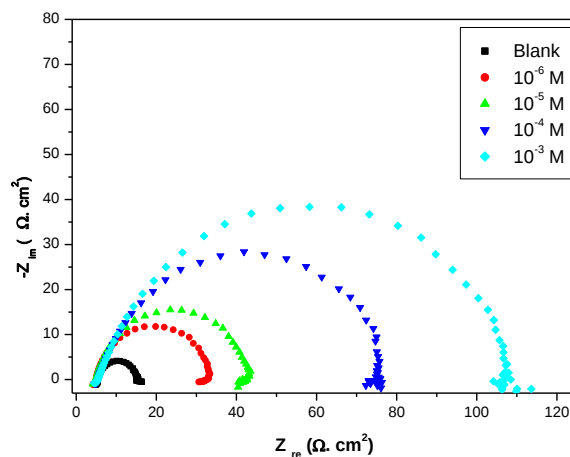


Figure 97 : Diagrammes de Nyquist de l'acier à H₂SO₄ 0.5 M contenant différentes concentrations du composé **35**.

L'efficacité d'inhibition est calculée par la relation (5) à partir de la différence des valeurs de la résistance de transfert de charge R_t et la capacité de double couche (C_{dl}) est déterminée à la fréquence pour laquelle la partie imaginaire de l'impédance est maximale ($-Z_{max}$), les valeurs de C_{dl} sont obtenues à partir de l'équation (20) et réunies dans le tableau 33.

$$f(-Z_{max}) = \frac{1}{2\pi C_{dl} R_t} \quad (20)$$

Tableau 33 : Les paramètres électrochimiques évalués à partir du diagramme d'impédance pour l'acier dans H₂SO₄ 0.5 M à différentes concentrations du composé **35**.

	Concentration (M)	R_t (Ω.cm ²)	C_{dl} (μF/cm ²)	E (%)
Blanc	0.5	10.04	79.2	--
35	10 ⁻⁶	27.4	46.45	63
	10 ⁻⁵	37.17	34.25	72
	10 ⁻⁴	69.34	31.24	85
	10 ⁻³	101.8	28.92	90

Les valeurs de la résistance de transfert de charge liées à la boucle capacitive ont été obtenues directement à partir du diagramme de Nyquist, et la valeur de la capacité est obtenue par l'équation suivante :

$$C_{dl} = \frac{\epsilon_0 \epsilon}{\delta} S \quad (21)$$

Où δ est l'épaisseur du dépôt, S est la surface de l'électrode, ϵ_0 est la permittivité de l'air, et ϵ est la constante diélectrique moyenne.

Les valeurs de différents paramètres issues de l'ajustement paramétrique en utilisant la CPE sont regroupées dans le tableau 33.

L'efficacité inhibitrice de corrosion est calculée à partir des valeurs de R_t selon la relation (5). La figure 98 représente la diminution de la capacité de double couche C_{dl} en fonction d'efficacité, cette diminution est due à une diminution de la constante diélectrique locale et/ou une augmentation de l'épaisseur de la double couche électrique [83,84].

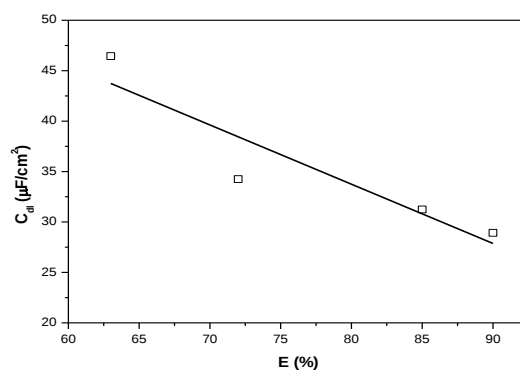


Figure 98 : L'évolution du C_{dl} avec l'efficacité d'inhibition du composé **35**.

II.3. Effet de température

L'effet de la température sur la réaction acide-métal inhibée est très complexe, car de nombreux changements se produisent sur la surface métallique telle que la gravure rapide, la désorption de l'inhibiteur et de ce dernier peut subir une décomposition [85]. Le changement de la vitesse de corrosion à une concentration de 10⁻³ M des composés **34** et **35** pendant une heure d'immersion dans la solution H₂SO₄ 0.5 M à une température de 313 à 353 K sont présentés dans le tableau 34.

Tableau 34 : Influence de la température sur les efficacités d'inhibition des composés **34** et **35** à une concentration de 10⁻³ M dans H₂SO₄ 0,5 M.

Température (K)	Inhibiteurs	W (mg/cm ² h)	E (%)	θ
313	Blanc	16,241	—	—
	34	0,227	98,6	0,98
	35	0,324	97,9	0,97
323	Blanc	30,160	—	—
	34	8,093	73,1	0,73
	35	0,696	97,6	0,97
333	Blanc	46,535	—	—
	34	17,637	62,0	0,62
	35	3,117	93,3	0,93
343	Blanc	59,750	—	—
	34	35,235	41,0	0,41
	35	14,293	76,0	0,76
353	Blanc	85,672	—	—
	34	57,534	32,8	0,32
	35	36,0	57,9	0,57

La figure 99 montre que les vitesses de la corrosion augmentent avec la température, et les valeurs des efficacités des composés **34** et **35** diminuent (Figure 100). Ce qui indique que la dissolution de l'acier prédomine sur l'adsorption de l'inhibiteur à la surface.

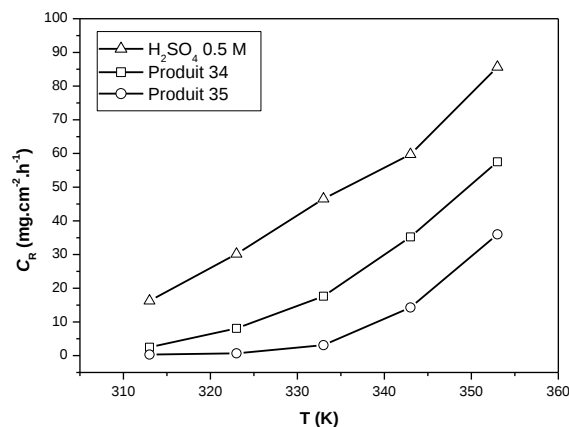


Figure 99 : La variation des vitesses de corrosion de l'acier avec la température à 10⁻³ M d'inhibiteurs.

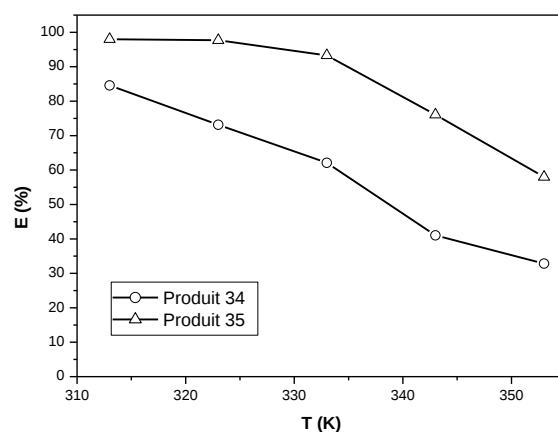


Figure 100 : La variation de l'efficacité de l'inhibition avec la température à 10⁻³ M d'inhibiteurs.

▪ **L'énergie d'activation apparente (E_a) et le facteur pré-exponentiel (A)**

Les paramètres d'activation pour le processus de corrosion de l'acier doux en l'absence et en la présence de différentes concentrations des composés **34** et **35** ont été calculés à partir de l'équation d'Arrhenius (17), et l'équation d'état de transition (18).

La figure 101 illustre la variation du Ln (C_R) en fonction de l'inverse de la température. Les énergies d'activation pour les différentes concentrations des composés sont calculées à partir de la relation d'Arrhenius et sont données sur le tableau 35. La diminution de l'efficacité

d'inhibition lorsque la température augmente et l'augmentation de E_a en présence de l'inhibiteur indiquent que le mécanisme est d'adsorption physique [86].

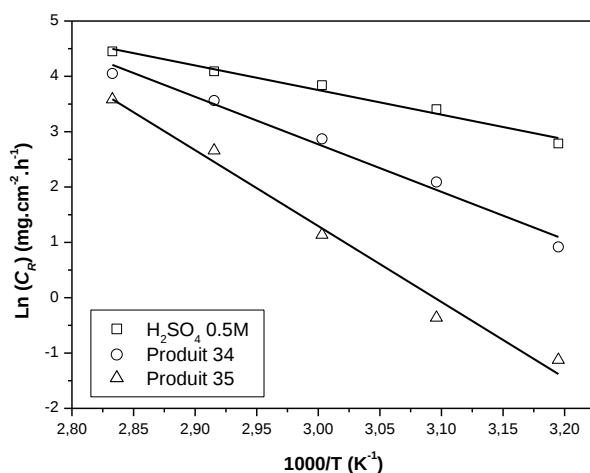


Figure 101 : Les droites d'Arrhenius d'acier dans H₂SO₄ 0.5 M à 10⁻³ M des composés **34** et **35**.

La figure 102 illustre la variation du $\ln(C_R/T)$ en fonction de l'inverse de la température pour l'acide seul et pour les différentes concentrations des composés **34** et **35**. Les droites obtenues ont une pente égale à $(-\Delta H_a^\circ/R)$ et une ordonnée à l'origine égale à $(\ln R/Nh + \Delta S_a^\circ/R)$, grâce à ces droites, nous pouvons donc calculer les valeurs de ΔH_a° et ΔS_a° . Les valeurs des enthalpies et des entropies sont données dans le tableau 35.

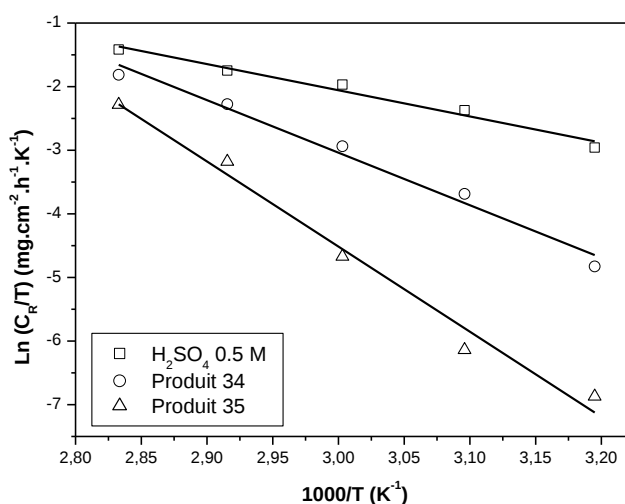


Figure 102 : Variation de $\ln(C_R/T)$ en fonction de $1/T$ pour 10⁻³ des composés **34** et **35** dans H₂SO₄ 0.5 M.

Tableau 35 : Les valeurs des paramètres d'activation (E_a , ΔH°_a , ΔS°_a) pour l'acier dans H₂SO₄ 0.5 M avec et sans addition des composés **34** et **35**.

	Linear regression coefficient (r)	E_a (kJ/mol)	ΔH°_a (kJ/mol)	ΔS°_a (J/mol.K)
Blanc	0.978	37.1	34.23	-111.8
34	0.982	71.41	68.65	-16.68
35	0.984	114.05	111.25	98.83

Le signe positif de l'enthalpie ΔH°_a reflète la nature endothermique du processus de dissolution de l'acier. Toutes les valeurs de E_a sont plus grandes que les valeurs analogues de ΔH°_a indiquant que le processus de corrosion doit impliquer une réaction gazeuse, tout simplement la réaction de dégagement d'hydrogène, associée à une diminution du volume total de réaction [87]. En outre, pour tous les systèmes, la valeur moyenne de la différence entre E_a et ΔH°_a est d'environ 2,87 kJ.mol⁻¹ dont environ autour de la valeur moyenne de la température ambiante (2,68 kJ.mol⁻¹).

▪ Isotherme d'adsorption et le paramètre thermodynamique

Pour identifier le type d'adsorption nous avons tracé l'isotherme de Langmuir (Figure 103) à partir des valeurs de θ , cette isotherme est considérée pour représenter des phénomènes d'adsorption en phase aqueuse impliqués dans les processus de corrosion ou d'inhibition. Son utilisation suppose que la surface solide contient un nombre déterminé de sites d'adsorption et que chaque site ne peut accueillir qu'une seule espèce adsorbée.

A partir des valeurs de couverture de surface, les régressions linéaires entre C/θ et C sont calculés et présentées dans le tableau 36. Ces résultats montrent que l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface de l'acier obéit à l'isotherme de Langmuir.

Les grandes valeurs négatives de ΔH°_a assurent la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la couche adsorbée sur la surface de l'acier ainsi que l'interaction forte entre les inhibiteurs et la surface métallique [88].

Tableau 36 : Les paramètres d'adsorption de la régression linéaire entre C/θ et C des composés **34** et **35**.

	Linear regression coefficient (r)	Slope	k	ΔG°_{ads} (kJ/mol)
34	0.9822	1.11	10000	-33.85
35	0.9871	1.01	12500	-34.43

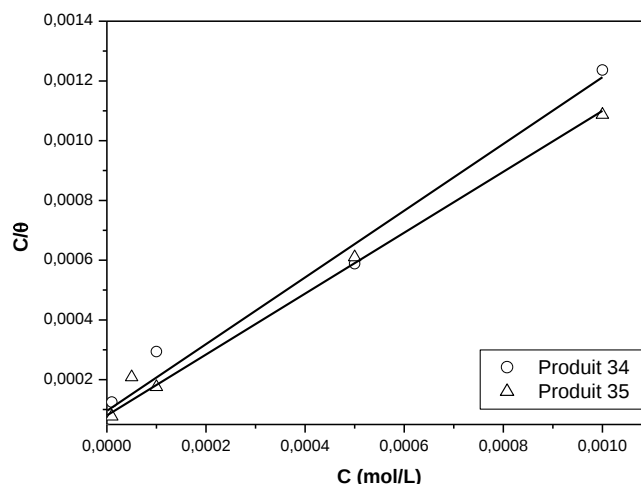


Figure 103 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir des composés **34** et **35** en H₂SO₄ 0.5 M à 308 K.

Les deux dérivés de phosphonates sont des inhibiteurs efficaces de la corrosion d'acier en milieu H₂SO₄ 0.5 M. On remarque que le composé **35** est plus efficace que le composé **34**. Ces résultats nous ont incité à augmenter la concentration de H₂SO₄ 0.5 M et de tester leurs efficacités dans un milieu très agressif.

III. Les inhibiteurs utilisés en H₂SO₄ (1M)

Nous nous sommes intéressées à étudier l'inhibition de la corrosion des deux dérivés de phosphonate en augmentant la concentration de l'acide sulfurique à 1M, après avoir été efficaces dans H₂SO₄ 0.5 M. L'activité inhibitrice de la corrosion de (**34**) méthyldodecylphosphonate de sodium et le (**35**) méthyle de sodium (11-methacryloyloxyundecyl) phosphonate a été examinée successivement par la méthode de la perte de poids, les courbes de polarisation potentiodynamique et la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS).

III.1. Etude gravimétrique

Les mesures gravimétriques ont été effectuées pendant 6 heures à une température de 308 K en utilisant une balance analytique (précision $\pm 0,1$ mg). Les échantillons d'acier utilisés ont une forme rectangulaire (1,5 cm x 1,7 cm x 0,03 cm). Les vitesses de corrosion et les efficacités des échantillons d'acier après l'exposition à la solution de H₂SO₄ 1M avec et sans addition de diverses concentrations des composés **34** et **35** ont été calculées par les équations (1) et (2) et rassemblées dans le tableau 37.

Tableau 37 : Résultats gravimétriques d'acier doux dans H₂SO₄ 1M avec et sans addition des composés **34** et **35** pendant 6h à 308 K.

Inhibiteurs	Conc (M)	C _R (mg/cm ² .h)	η (%)	θ
Blanc	1	10.74	--	--
34	10 ⁻⁶	9.969	7	0.07
	10 ⁻⁵	9.812	8	0.08
	5×10 ⁻⁵	9.692	9	0.09
	10 ⁻⁴	7.563	29	0.29
	5×10 ⁻⁴	5.437	49	0.49
	10 ⁻³	5.427	49	0.49
35	10 ⁻⁶	9.741	9	0.09
	10 ⁻⁵	9.671	9	0.09
	5×10 ⁻⁵	8.42	21	0.21
	10 ⁻⁴	7.868	26	0.26
	5×10 ⁻⁴	1.978	81	0.81
	10 ⁻³	1.596	85	0.85

III.2. Etudes électrochimiques

III.2.1. Les courbes de polarisation

Les données de polarisation potentiodynamique de chaque concentration des composés **34** et **35** sont tracées sur les figures 104 et 105 respectivement. Les paramètres cinétiques de corrosion tels que le potentiel de corrosion (E_{corr}), la densité du courant de corrosion (I_{corr}) et les pentes de Tafel cathodique (β_c) ont été calculées et présentées dans le tableau 38.

Au vu des résultats obtenus, nous pouvons remarquer que l'addition des composés **34** et **35** se traduit systématiquement par une diminution des densités de courant cathodique et anodique, l'évolution des courbes $\text{Log } I_{\text{corr}} = f(E_{\text{corr}})$ en fonction de la concentration des deux phosphonates est sensiblement identique.

D'après le tableau 38 on peut conclure que les valeurs de I_{corr} diminuent au fur et à mesure que la concentration des composés **34** et **35** croît. De même pour les vitesses de corrosion. L'addition des phosphonates modifie légèrement les valeurs de E_{corr} et on remarque que l'efficacité inhibitrice calculée par la relation (3) augmente avec la concentration.

Selon la littérature [78], il a été rapporté que si la valeur de E_{corr} est < 85 mV l'inhibiteur peut être revendiquée comme type mixte et si la valeur de E_{corr} est > 85 mV, l'inhibiteur se comporte comme cathodique ou anodique. Dans ce cas, la valeur de E_{corr} est inférieure à 25 mV, donc les composés **34** et **35** agissent comme des inhibiteurs de type mixte [90].

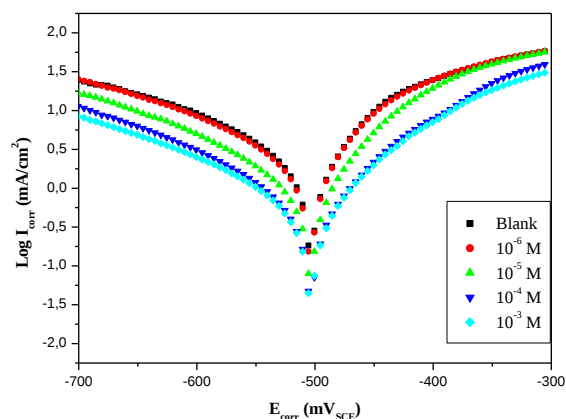


Figure 104 : Les courbes de polarisation de l'acier doux dans H₂SO₄ 1M contenant différentes concentrations de composé **34**.

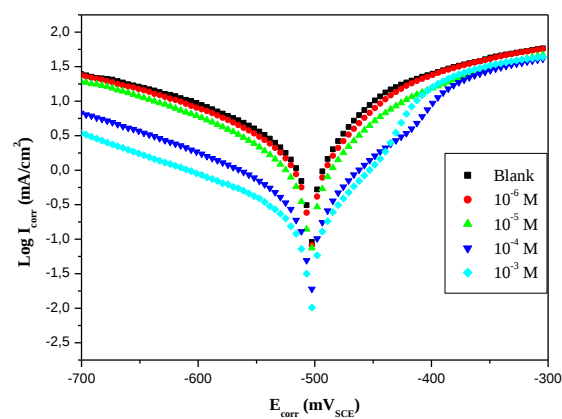


Figure 105 : Les courbes de polarisation de l'acier doux dans H₂SO₄ 1M contenant différentes concentrations de composé **35**.

Tableau 38 : Les données électrochimiques de l'acier à différentes concentrations des composés **34** et **35** dans H₂SO₄ 1 M.

	Conc (M)	E_{corr} (mV /SCE)	β_c (mV /dec)	I_{corr} (mA /cm ²)	η (%)
Blanc	1	-503	144	1.99	--
34	10 ⁻⁶	-505	138	1.87	6
	10 ⁻⁵	-501	120	1.06	35
	10 ⁻⁴	-504	122	0.51	64
	10 ⁻³	-504	203	0.92	74
35	10 ⁻⁶	-500	133	1.56	39
	10 ⁻⁵	-498	184	1.88	54
	10 ⁻⁴	-493	168	0.49	87
	10 ⁻³	-478	172	0.24	93

III.2.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

La spectroscopie d'impédance électrochimique a été réalisée sur une surface d'acier polie avec et sans addition de composé **35** à 308 K après 30 minutes d'immersion. Les diagrammes de Nyquist d'acier doux dans H₂SO₄ 1M dans la présence et l'absence de composé **35** sont donnés dans la figure 106. Les diagrammes d'impédance obtenus ne sont pas des demi-cercles parfaits, et cela est attribué à la différence de dispersion de la fréquence, dû aux impuretés et de l'adsorption de l'inhibiteur et de la formation des couches poreuses [91,92].

L'efficacité d'inhibition est calculée par la relation (5) et la capacité de double couche (C_{dl}) est déterminée à la fréquence pour laquelle la partie imaginaire de l'impédance est maximale ($-Z_{max}$), les valeurs de C_{dl} sont obtenues à partir de l'équation (20) et réunies dans le tableau 39.

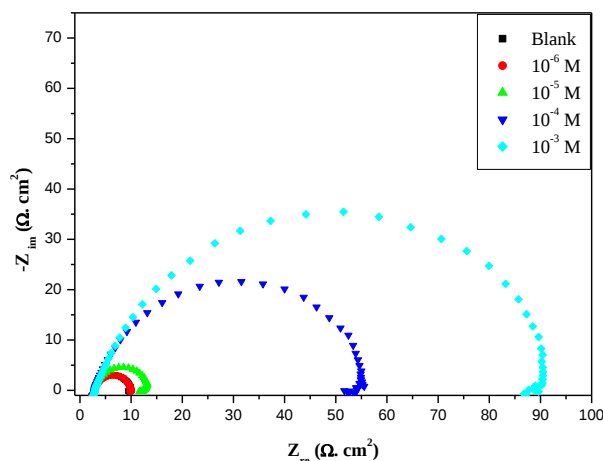


Figure 106 : Les diagrammes de Nyquist de l'acier dans H₂SO₄ 1M contenant le composé **35**.

Tableau 39 : Les paramètres électrochimiques évalués à partir du diagramme d'impédance pour l'acier dans H₂SO₄ 1M à différentes concentrations de composé **35**.

	Conc (M)	R_t (Ω.cm ²)	C_{dl} (μF/cm ²)	E (%)
Blanc	1	4.99	100.7	--
35	10 ⁻⁶	7.15	70.27	30
	10 ⁻⁵	9.67	51.96	48
	10 ⁻⁴	51.48	38.91	90
	10 ⁻³	83.41	30.16	94

Les données du tableau 39 montrent que l'addition de composé **35** diminue la capacité de la double couche C_{dl} (Figure 107). Cette diminution est associée à l'adsorption des molécules sur la surface de l'acier [93]. En effet, plus l'inhibiteur s'adsorbe plus l'épaisseur du dépôt

organique augmente et C_{dl} diminue selon l'expression de C_{dl} présentée dans le modèle Helmholtz (équation 21).

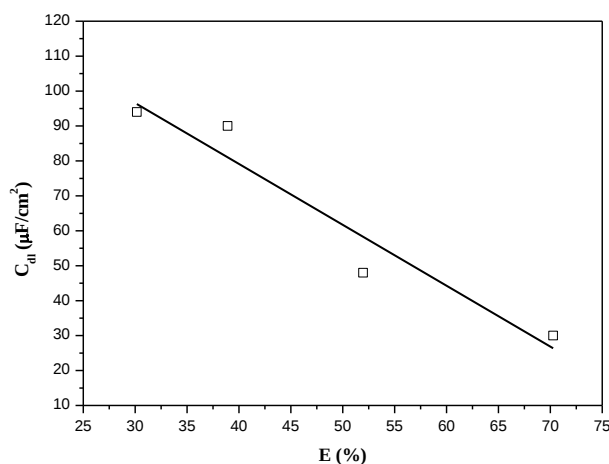


Figure 107 : L'évolution du C_{dl} avec l'efficacité de l'inhibition de composé 35.

III.3. Effet de température

Pour déterminer l'effet de ce facteur sur le pouvoir inhibiteur des composés organiques étudiés, nous avons effectué une étude entre 313 à 353 K après une heure d'immersion, il a été déjà montré que l'augmentation de la température du milieu acide provoque un affaiblissement de la résistance à la corrosion. Les données correspondantes sont indiquées dans le tableau 40.

Tableau 40 : Influence de la température sur les efficacités des composés 34 et 35 à une concentration de 10^{-3} M dans H₂SO₄ 1 M à différentes températures.

Température (K)	Inhibiteurs	W (mg/cm²h)	E (%)	θ
313	Blanc	21.713	—	—
	34	3.511	83.8	0.83
	35	1.106	94.9	0.94
323	Blanc	34.358	—	—
	34	8.627	74.8	0.74
	35	4.747	86.1	0.86
333	Blanc	47.007	—	—
	34	20.296	56.8	0.56
	35	15.629	66.7	0.66
343	Blanc	62.796	—	—
	34	48.644	22.5	0.22
	35	37.290	40.6	0.40
353	Blanc	88.494	—	—
	34	80.766	8.7	0.08
	35	66.494	24.8	0.24

La figure 108 montre que les vitesses de corrosion augmentent et les efficacités d'inhibition diminuent lorsque la température augmente, ce qui indique que, à haute température la dissolution de l'acier prédomine sur l'adsorption de l'inhibiteur à la surface. La figure 109 indique que le composé 35 est plus efficace que le composé 34 à haute température.

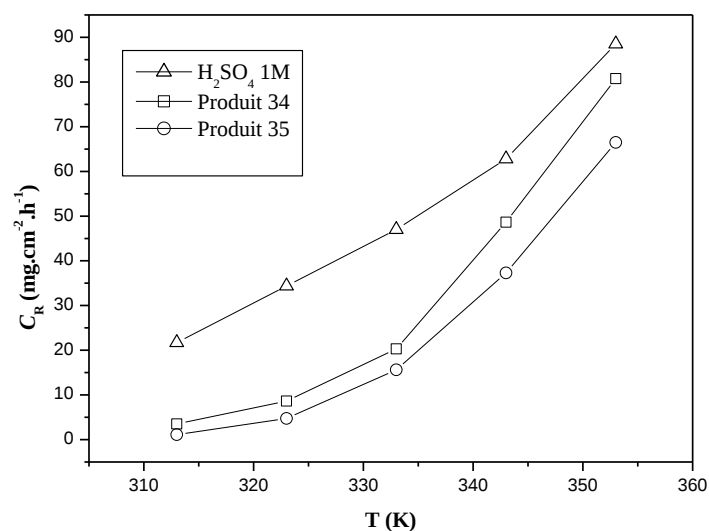


Figure 108 : La variation des vitesses de corrosion de l'acier avec la température à 10⁻³ M d'inhibiteurs.

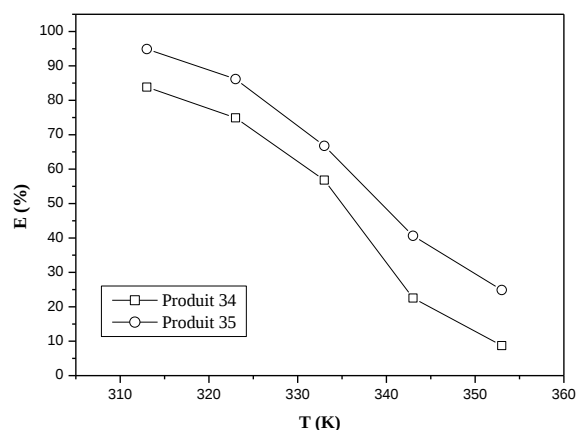


Figure 109 : La variation de l'efficacité avec la température de l'acier à 10⁻³ M d'inhibiteurs.

▪ ***L'énergie d'activation apparente (E_a) et le facteur pré-exponentiel (A)***

La dépendance de la vitesse de corrosion avec la température est exprimée par l'équation d'Arrhenius (17), d'après la formule alternative (18) de l'équation d'Arrhenius, nous pouvons déterminer l'enthalpie et l'entropie d'activation.

La figure 110 illustre la variation du logarithme de la vitesse de corrosion en fonction de l'inverse de la température absolue. Cette variation du $\ln(C_R) = f(1000/T)$ est obtenue sous forme de droite avec et sans inhibiteur. Nous pouvons donc calculer les énergies d'activation à partir de la relation d'Arrhenius. La variation de $\ln(C_R/T) = f(1000/T)$ est une droite (Figure 111), avec une pente de $(\Delta H^\circ_a/R)$ et une ordonnée à l'origine égale à $(\ln R/Nh + \Delta S^\circ_a/R)$. Nous pouvons donc calculer les valeurs de ΔH°_a et ΔS°_a . les valeurs des énergies d'activation, des enthalpies et des entropies sont données dans le tableau 41.

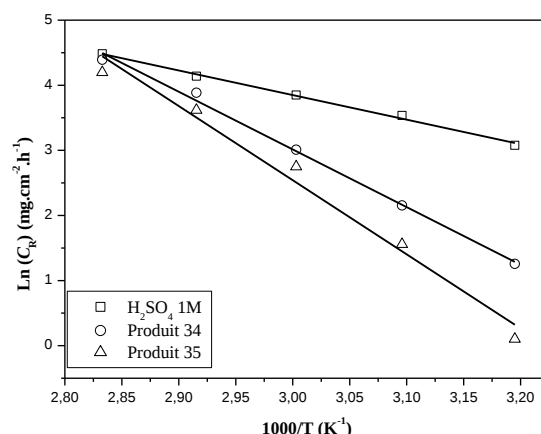


Figure 110 : Les droites d'Arrhenius d'acier dans H₂SO₄ 1M à 10⁻³ M des composés **34** et **35**.

L'inspection de ces données montre que la diminution de l'énergie d'activation (Tableau 41) peut être attribuée à la physisorption de ces inhibiteurs sur la surface de l'acier [94]. Les signes positifs des enthalpies ΔH°_a reflètent la nature endothermique du processus de dissolution de l'acier [95]. En outre, la valeur moyenne de la différence entre E_a et ΔH°_a est d'environ 2,8 kJ.mol⁻¹ qui est très proche à la valeur de RT (2,68 kJ.mol⁻¹) relation (19).

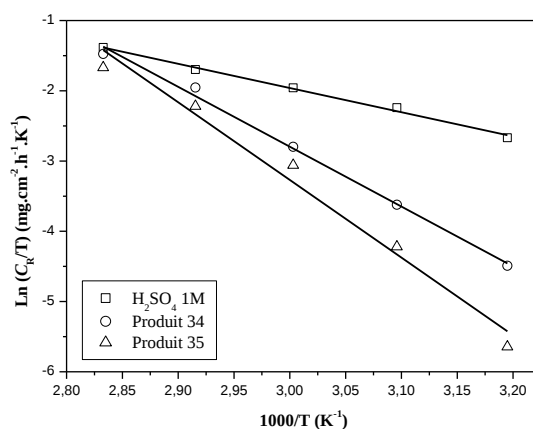


Figure 111 : Variation de $\ln(C_R/T)$ en fonction de $1/T$ pour 10⁻³ des composés **34** et **35** en H₂SO₄ 1M.

Tableau 41 : Les valeurs des paramètres d'activation (E_a , ΔH°_a , ΔS°_a) de l'acier dans H₂SO₄ 1M avec et sans présence des composés **34** et **35**.

	Linear regression coefficient (r)	E_a (kJ/mol)	ΔH°_a (kJ/mol)	ΔS°_a (J/mol.K)
Blanc	0.996	31.3	28.6	-127.7
34	0.995	73.6	70.8	-8.03
35	0.982	94.6	91.8	51.11

En comparant les valeurs de l'entropie d'activation ΔS°_a , il est clair que ΔS°_a est plus positif en présence des inhibiteurs étudiés par rapport à la solution acide. L'augmentation de la valeur ΔS°_a en présence des inhibiteurs implique que les composés **34** et **35** sont activés dans l'étape de déterminante de la vitesse et représentent une association plutôt que d'une étape de dissociation [96].

▪ Isotherme d'adsorption et le paramètre thermodynamique

Les isothermes d'adsorption sont généralement utilisés pour décrire le processus d'adsorption. La mise en place d'isothermes d'adsorption qui décrivent l'adsorption d'un inhibiteur de corrosion peuvent fournir des indices importants sur la nature de l'interaction métal-inhibiteur. L'adsorption des molécules organiques se produit comme l'énergie d'interaction entre la molécule et la surface du métal est supérieure à celle entre la molécule H₂O et la surface métallique [97]. La meilleure corrélation entre les résultats expérimentaux et les fonctions des isothermes a été obtenue en utilisant l'adsorption de l'isotherme de Langmuir intercepté par l'équation (9).

les paramètres d'adsorption et les coefficients des régressions linéaires sont calculés et indiqués dans le tableau 42. La figure 112 montre la relation entre C/θ et C . Ces résultats montrent que l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface de l'acier suit l'isotherme de Langmuir.

Tableau 42 : Paramètres d'adsorption de la régression linéaire entre C/θ et C des composés **34** et **35**.

	Linear regression coefficient (r)	Slope	k	ΔG°_{ads} (kJ/mol)
34	0.9576	1.84	5000	-32.08
35	0.9537	1.03	10000	-33.85

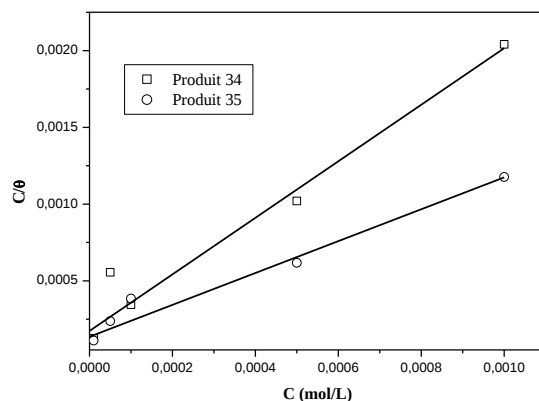


Figure 112 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir des composés **34** et **35** en H₂SO₄ 1M à 308 K.

Les valeurs calculées de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ sont inférieures à -40 kJ.mol^{-1} , indiquant que le mécanisme d'adsorption sur l'acier dans une solution de H₂SO₄ 1M est une interaction physique entre les molécules organiques et la surface métallique [98,99].

Conclusion

Les deux dérivés de phosphonates des composés **34** et **35** sont de bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier doux dans la solution H₂SO₄ 1M, et l'adsorption de ces composés sur la surface de l'acier suit l'isotherme de Langmuir. On peut déduire que les deux inhibiteurs sont de type mixte dans les deux milieux étudiés H₂SO₄ (0.5 M et 1 M).

Conclusion générale

L'efficacité inhibitrice de la 5-bromo-1[2-(diéthylamino)éthyl]-1*H*-indole-2,3-dione augmente avec la concentration de ce composé. Cet inhibiteur est plus efficace en milieu chlorhydrique qu'en milieu sulfurique, cela est dû à l'anion Cl⁻ qui facilite l'adsorption des cations d'inhibiteur sur la surface métallique. Le pouvoir inhibiteur du composé **24** dépend de la température dans la gamme étudiée 303 à 343 K. L'observation de la surface de l'acier a montré que l'inhibition est due à la formation d'un dépôt adhérent et stable qui limite la corrosion. Les observations par microscopie à balayage (MEB) confirment la présence d'une couche protectrice formée sur la surface de l'acier pour les deux acides. L'analyse par XPS montre que l'inhibiteur est globalement réduit et que l'acier a été oxydé et les molécules sont chimisorbées sur la surface de l'acier. L'adsorption de cet inhibiteur sur la surface de l'acier en milieu acide suit l'isotherme d'El-Awady. L'étude comparative entre HCl 1 M et H₂SO₄ 0.5 M a révélé que l'activité inhibitrice dépend de la concentration de l'inhibiteur et aussi l'agressivité du milieu corrosif.

L'étude de l'inhibition des phosphonates dans H₂SO₄ (0.5 et 1 M) montre que le composé **35** est plus efficace que le composé **34**. Ce résultat peut être expliqué par la présence à la fois de l'acrylate de méthyle et de phosphonate dans la molécule du composé **35**. Il apparaît clairement que l'inhibition du système acier/phosphonates/ H₂SO₄ passe par le blocage des sites cathodiques ce qui favorise l'adsorption des molécules. Cette adsorption suit l'isotherme de Langmuir.

On peut conclure que ce travail nous a permis de mettre en valeur les propriétés inhibitrices du dérivé de la 5-Bromo isatine synthétisé au laboratoire avec des pourcentages d'inhibition similaires voire plus élevés que ceux que l'on trouve dans la littérature, et aussi de faire une comparaison entre les deux composés dérivés de phosphonate en augmentant la concentration de la solution agressive.

Références

- [1] Weber, W.; Gokel, G.W. Phase transfer catalysis in organic synthesis. Springer Science & Business Media. **4** (2012).
- [2] G. Gece, S. Bilgic, *Corros. Sci.* **52**, 3304 (2010).
- [3] M. Tourabi, K. Nohair, M. Traisnel, J. Jama, F. Bentiss, *Corros. Sci.* **75**, 123 (2013).
- [4] M. Lebrini, M. Lagrenée, H. Vezin, L. Gengembre, F. Bentiss, *Corros. Sci.* **47**, 485 (2005).
- [5] F. Xu, J. Duan, S. Zhang, B. Hou, *Mater. Lett.* **62**, 4072-4074 (2008).
- [6] A.A. Aksut, W.J. Lorenz, F. Mansfeld, *Corros. Sci.* **22**, 611-619 (1982).
- [7] H. Shih, F. Mansfeld, *Corros. Sci.* **29**, 1235 (1989).
- [8] T. Zhihua, Z. Shengtao, L. Weihua, H. Baorong, *Ind. Eng. Chem. Res.* **50**, 6082-6088 (2011).
- [9] C.H. Hsu, F. Mansfeld, *Corrosion* **57**, 747 (2001).
- [10] D.A. Lopez, S.N. Simison, S.R. deSanchez, *Electrochim. Acta* **48**, 845 (2003).
- [11] A. Popova, E. Sokolova, S. Raicheva, M. Christov, *Corros. Sci.* **45**, 33 (2003).
- [12] J.R. Macdonald, W.B. Johanson, in: J.R. Macdonald (Ed.), Theory in impedance spectroscopy, John Wiley & Sons, New York, (1987).
- [13] H. Ma, X. Cheng, G. Li, S. Chen, Z. Quan, S. Zhao, L. Niu, *Corros. Sci.* **42**, 1669 (2000).
- [14] A. Popova, M. Christov, A. Vasilev, *Corros. Sci.* **49**, 3290 (2007).
- [15] Benali, O. Larabi, L. Traisnel, M. Gengembre, L. Harek, Y. *Appl. Surf. Sci.*, **253**, 6130 (2007).
- [16] McCafferty, E. and Hackerman, N. *J. Electrochem. Soc.*, **119**, 146 (1972).
- [17] Muralidharan, S. Phani, K.L.N. Pitchumani, S. Ravichandran, S. Iyer, S.V.K. *J. Electrochem. Soc.*, **142**, 1478 (1995).
- [18] F. Bentiss, M. Lebrini, M. Lagrenée, *Corros. Sci.* **47**, 2915 (2005).
- [19] B.I. Ita, O.E. Offiong, *Mater. Chem. Phys.* **70**, 330 (2001).
- [20] M.H. Wahdan, A.A. Hermas, M.S. Morad, *Mater. Chem. Phys.* **76**, 111 (2002).
- [21] E. Khamis, M.A. Ameer, N.M. Al-Andis, G. Al-Senani, *Corrosion (NACE)*. **56**, 127 (2000).
- [22] E.A. Noor, *Corros. Sci.* **47**, 33 (2005).
- [23] N. Labjar, M. Lebrini, F. Bentiss, N. Chihib, S. El Hajjaji, C. Jama, *Mater. Chem. Phys.* **119**, 330 (2010).
- [24] A. El Awady, A. Abd El Naby, S. Aziz, *J. Electrochem. Soc.* **139**, 2149 (1992).
- [25] F. Bentiss, M. Lebrini, M. Lagrenée, M. Traisnel, A. Elfarouk, H. Vezin, *Electrochim. Acta.* **52**, 6865 (2007).
- [26] M. Outirite, M. Lagrenée, M. Lebrini, M. Traisnel, C. Jama, H. Vezin, F. Bentiss, *Electrochim. Acta.* **55**, 1670 (2010).
- [27] S.A. Ali, H.A. Al-Muallem, M.T. Saeed, S.U. Rahman, *Corros. Sci.* **50**, 664 (2008).
- [28] G. Mu, X. Li, G. Liu, *Corros. Sci.* **47**, 1932 (2005).
- [29] M. Bouklah, B. Hammouti, M. Lagrenée, F. Bentiss, *Corros. Sci.* **48**, 2831 (2006).
- [30] S. Bilgic, *Mater. Chem. Phys.* **76**, 52 (2002).
- [31] L. Herrag, B. Hammouti, S. Elkadiri, A. Aouniti, C. Jama, H. Vezin, F. Bentiss, *Corros. Sci.* **52**, 3042 (2010).
- [32] O.L. Riggs, R.M. Hurd, *Corrosion*. **23**, 252 (1967).
- [33] A.S. Fouda, A.A. Al-Sarawy, E.E. El-Katori, *Desalination*. **201**, 1 (2006).
- [34] T. Szauer, A. Brand, *Electrochim. Acta.* **26**, 1219 (1981).
- [35] R. Solmaz, G. Kardas, M. Çulha, B. Yazıcı, M. Erbil, *Electrochim. Acta.* **53**, 5941 (2008).
- [36] R. Solmaz, G. Kardas, B. Yazıcı, M. Erbil, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects* **312**, 7 (2008).

- [37] N.M. Guan, L. Xueming, L. Fei, *Mater. Chem. Phys.* **86**, 59 (2004).
- [38] M.K. Gomma, M.H. Wahdan, *Mater. Chem. Phys.* **39**, 209 (1995).
- [39] E.A. Noor, A.H. Al-Moubaraki, *Corros. Sci.* **51**, 868 (2009).
- [40] M. Tourabi, K. Nohair, M. Traisnel, C. Jama, F. Bentiss, *Corros. Sci.* **75**, 123-133 (2013).
- [41] M.S. Morad, *Corros. Sci.* **50**, 436-448 (2008).
- [42] A.S. Fouda, M.N. Moussa, F.I.M. Taha, A.I. Elneanaa, *Corros. Sci.* **26**, 719-726 (1986).
- [43] S.M. Hassan, M.N. Moussa, F.I.M. Taha, A.S. Fouda, *Corros. Sci.* **21**, 439-447 (1981).
- [44] M.A. Quraishi, M.A.W. Khan, M. Ajmal, S. Muralidharan, S.V. Iyer, *Br. Corros. J.* **32**, 72-76 (1997).
- [45] D.A. Shirley, *Phys. Rev. B* **5**, 4709 (1972).
- [46] V. Di castro, S. Ciampi, *Surf. Sci.* **331**, 294-299 (1995).
- [47] N. Nakayamaand, A. Obuchi, *Corros. Sci.* **45**, 2075-2092 (2003).
- [48] A. Galtayries, R. Warocquier-Clérout, M.-D. Nagel, P. Marcus, *Surf. Interface Anal.* **38**, 186-190 (2006).
- [49] F. Moulder, W.F. Stickle, P.E. Sobol, K.D. Bomben, in: J. Chastain (Ed.), *Handbook of X-Ray Photoelectron Spectroscopy*, Perkin-Elmer Corp., Minnesota, USA, (1992).
- [50] V.S. Sastri, M. Elboujdaini, J.R. Romn, J.R. Perumareddi, *Corrosion.* **52**, 447-452 (1996).
- [51] D. Briggs, M.P. Seah, *Practical Surface Analysis by Auger and X-ray Photoelectron Spectroscopy*, John Wiley & Sons Ltd., Sussex, (Section 9.4 and Appendix 2) (1983).
- [52] S.R. Kelemen, M. Afeworki, M.L. Gorbaty, A.D. Cohen, *Energy Fuels.* **16**, 1450-1462 (2002).
- [53] J.F. Watts, J. Wolstenholme, *An Introduction to Surface Analysis by XPS and AES*, John Wiley and Sons Inc., UK, (2003).
- [54] P. Morales-Gil, M.S. Walczak, R.A. Cottis, J.M. Romero, R. Lindsay, *Corros. Sci.* **85**, 109-114 (2014).
- [55] G.A. Schick, Z.Q. Sun, *Langmuir.* **10**, 3105-3110 (1994).
- [56] F. Bentiss, M. Traisnel, L. Gengembre, M. Lagrenée, *Appl. Surf. Sci.* **161**, 194-202 (2000).
- [57] O. Olivares, N.V. Likhanova, B. Gómez, J. Navarrete, M.E. Llanos-Serrano, E. Arce, J.M. Hallen, *Appl. Surf. Sci.* **252**, 2894-2909 (2006).
- [58] P. Bommersbach, C. Alemany-Dumont, J.P. Millet, B. Normand, *Electrochim. Acta.* **51**, 1076-1084 (2005).
- [59] W. Temesghen, P.M.A. Sherwood, *Anal. Bioanal. Chem.* **373**, 601-608 (2002).
- [60] K. Babić-Samardžija, C. Lupu, N. Hackerman, A.R. Barron, A. Luttge, *Langmuir.* **21**, 12187-12196 (2005).
- [61] R.D. Boyd, J. Verran, K.E. Hall, C. Underhill, S. Hibbert, R. West, *Appl. Surf. Sci.* **172**, 135 (2001).
- [62] A.G. Kannan, N.R. Choudhury, N.K. Dutta, *Polymer.* **48**, 7078-7086 (2007).
- [63] A.R. González-Elipe, A. Martínez-Alonso, J.M.D. Tascón, *Surf. Interface Anal.* **12**, 565-571 (1988).
- [64] K. E. Heusler et G. H. Carledge, *J. Electrochem. Soc.* **108**, 732 (1961).
- [65] P. Bommersbach, C. Dumont-Alemany et al., *Electroch. Acta.* **51**, 1076 (2005).
- [66] F. B. Growcock et J. H. Jasinski, *J. Electrochem. Soc.* **136**, 2310 (1989).
- [67] G. Banerjee et S. N. Malhotra, *Corrosion*, **48**, 10 (1992).
- [68] G. Mu, X. Li, G. Liu, *Corros. Sci.* **47**, 1932 (2005).
- [69] Martinez, I. Stern, *Appl. Surf. Sci.* **199**, 83 (2002).
- [70] I.L. Rosenfeld, *Corrosion Inhibitors*, McGrawHill, New York. (1981).
- [71] Abdallah M., Atwa Sh. T., Abdallah N. M., El-Naggar I. M., Fouda A. S., *Anti. Corros. Method.* **58**, 31 (2011).
- [72] Abdallah M., Asghar B. H., Zaafarany I., Sobhi M., *Metal. Phys. Chem. surf.* **49**, 485 (2013).

- [73] Abdallah M., Zaafarany I., Khairou K. S., Sobhi M., *Int. J. Electrochem. Sci.* **7**, 1564 (2012).
- [74] Hegazy M. A., *Corros. Sci.* **51**, 2610 (2009).
- [75] Badawi A. M., Hegazy M. A., El-Sawy A. A., Ahmed H. M., Kamel W. M., *Mater. Chem. Phys.* **124**, 458 (2010).
- [76] Poornima T., Jagannatha N., NityanandaShetty A., *Port. Electrochim. Acta.* **28**, 173 (2010).
- [77] Kumar P., Shetty A.N., *Surf. Eng. Appl. Electrochem.* **49**, 253 253 (2013).
- [78] Yactine B., Ganachaud F., Senhaji O., Boutevin B. *Macromolecules.* **38**, 2230 (2005).
- [79] Senhaji O., Robin J. J., Achchoubi M., Boutevin B. *Macromol. Chem. Phys.* **205**, 1039 (2004).
- [80] Benard J., Michel A., Philibert J., Talbot J. *Métallurgie generale*, Masson Editeurs, (1969).
- [81] M. Sluyters-Rehbach et J.H. Sluyters, *J. Electroan. Chem*, **4**, 1 (1970).
- [82] D.C. Grahame, *J. Electrochem. Soc.*, **99**, 370 (1952).
- [83] Benali O., Larabi L., Traisnel M., Gengembre L., Harek Y., *Appl. Surf. Sci.* **253**, 6130 (2007).
- [84] McCafferty E., and Hackerman N., *J. Electrochem. Soc.* **119**, 146 (1972).
- [85] Hegazy M. A., *Corros. Sci.* **51**, 2610 (2009).
- [86] O. Radovico, Proc. 7th th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy. 330 (1990).
- [87] Moretti G., Quartarone G., Tassan A., Zingales A., *Mater. Corros.* **45**, 641 (1994).
- [88] Tang, L., Li, X., Li, L., Qu, Q., Mu, G., and Liu, G. *Mater. Chem. Phys.*, **94**, 353 (2005).
- [89] Riggs O. L., Nathan C. C., Houston, TX, Jr. *Corrosion Inhibitors*. 109 (1973).
- [90] Ferreira E. S., Giancomelli C., Giancomelli F. C., Spinelli A., *Mater. Chem. Phys.* **83**, 129 (2004).
- [91] S. Veleva, A. Popova, S. Raicheva, 7th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 149 (1990).
- [92] W. J. Lorenz, Dechema monographs 101, VerlagChemie, Weinheim **185**, (1986).
- [93] S. Muralidharan, K.L.N. Phani, S. Pitchumani, S. Ravichandran et S.V.K. Iyer, *J. Electrochem. Soc.*, **142**, 1478 (1995).
- [94] Popova A., Sokolova E., Raicheva S., Christov M., *Corros. Sci.* **45**, 33 (2003).
- [95] Guan N. M., Xueming L., Fei L., *Mater. Chem. Phys.* **86**, 59 (2004).
- [96] El-Awady A. A., Abd El-Naby B. A., Aziz S. G., Khalifa M., Al-Ghamdey H. A., *Int. J. Chem.* **1**, 169 (1990).
- [97] Moretti G., Quartarone G., Tassan A., Zingales A., *Mater. Corros.* **45**, 641 (1994).
- [98] Yurt A., Bereket G., Kivrak A., Balaban A., Erk B., *J. Appl. Electrochem.* **35**, 1025 (2005).
- [99] Fekry A. M., Mohamed R. R., *Electrochim. Acta.* **55**, 1933 (2010).

CHAPITRE V

Application biologique des nouveaux produits à base de 5-bromo-1H-indole-2,3-dione

I. Introduction

Les maladies infectieuses causées par les bactéries et les champignons affectent des millions de personnes dans le monde entier, et causent de lourdes pertes au niveau économique. Aux Etats Unis, ces pertes sont d'environ 20 billions de dollars par an. De nombreux programmes ont été conduits pour découvrir et développer de nombreux agents antimicrobiens. Ainsi 27 antibiotiques et 12 antifongiques étaient en développement contre les infections bactériennes et fongiques [1].

De nombreux efforts sérieux sont exercés pour la lutte contre toute sorte de maladie. En effet, il a été montré que les dérivés de l'isatine ont un effet vasodilatateur dans la régulation de la pression artérielle [2-4], et une activité antimicrobienne [5-10], anticancéreuse [11,12] et anti-VIH [13,14]. Ceci nous a amené à se pencher sur la valorisation des nouveaux composés dérivés de la 5-bromo isatine.

Dans ce contexte, la présente étude a été réalisée afin d'explorer l'effet vasodilatateur des deux composés : « 5-bromo-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**23**) » et « 5-bromo-1-(2-(diéthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**24**) » sur le lit vasculaire mésentérique (LVM) du rat Wistar. Ainsi, il nous a paru intéressant d'étudier leur sensibilité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes avec la méthode des disques et la détermination de leurs concentrations minimales inhibitrices.

II. Activité vasodilatatrice des nouveaux composés dérivés de 5-bromo isatine

Nous avons utilisé pour cette étude deux dérivés de 5 bromo-isatine déjà synthétisés, nommés « 5-bromo-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**23**) » et « 5-bromo-1-(2-(diéthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**24**) » présentés dans la figure 113.

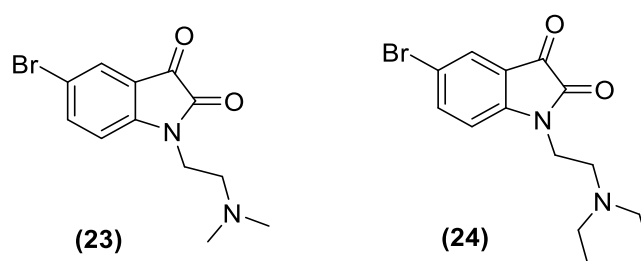


Figure 113 : les structures chimiques des composés (**23**) et (**24**).

II.1. Préparation du lit vasculaire mésentérique

Le lit mésentérique isolé s'est avéré être un tissu vasculaire utile pour des études de vasoréactivité puisqu'il contient une population représentative d'artères et d'artéioles et semble être un bon territoire de résistance très impliqué dans la régulation de la pression artérielle. Pour préparer le (LVM), les rats ont été anesthésiés à l'uréthane (50 mg/Kg), la cavité abdominale est ensuite ouverte, l'artère mésentérique supérieure est repérée, une hémisection est effectuée à son origine avec l'aorte abdominale où on introduit une aiguille hypodermique.



Figure 114 : Photo du rat Wistar anesthésié et placé en décubitus.



Figure 115 : Ouverture de la cavité abdominale et perfusion du LVM.

La perfusion est, tout de suite, démarrée afin d'éviter l'anoxie du lit mésentérique grâce à une pompe péristaltique (Pharmacia Bio Tech) à débit constant (2ml/min) [15, 16]. La solution de perfusion, le Krebs Heinseleit, est ajustée à un pH de 7.4, et barbotée par le carbogène (95% d'O₂ et 5% de CO₂). La température est maintenue à 37 °C. Une fois la perfusion démarrée, le LVM est isolé minutieusement avec des ciseaux fins au bord des intestins et déposé sur une boîte de pétri. Une fois le LVM isolé, l'artère mésentérique supérieure émet un grand nombre de branches, qui se divisent également en plusieurs vaisseaux sanguins afin d'assurer l'irrigation des mésentères.



Figure 116 : Lit mésentérique mis en évidence par une perfusion colorée par du bleu de méthylène.

Les réponses vasculaires ont été détectées en tant que changements de la pression de perfusion, qui a été mesurée sans interruption avec un capteur de pression (Capto 844) et enregistrée sur un oscillographe (Harvard apparatus limited). Les variations de perfusion en mmHg sont mesurées à l'aide d'un transducteur de pression (model TCB 100, Millar, Houston, TX).

II.2. Etude de l'effet vasodilatateur

La vasoréactivité du lit vasculaire mésentérique incubée en présence des deux composés a été étudiée en présence de la phényléphrine (agoniste des récepteurs adrénergiques) (10^{-5} M). Comme prévu, la perfusion continue de la phényléphrine (2-4 ng/ml) entraîne une vasoconstriction du LVM en faisant augmenter la pression de perfusion à 86 ± 5.5 mmHg.

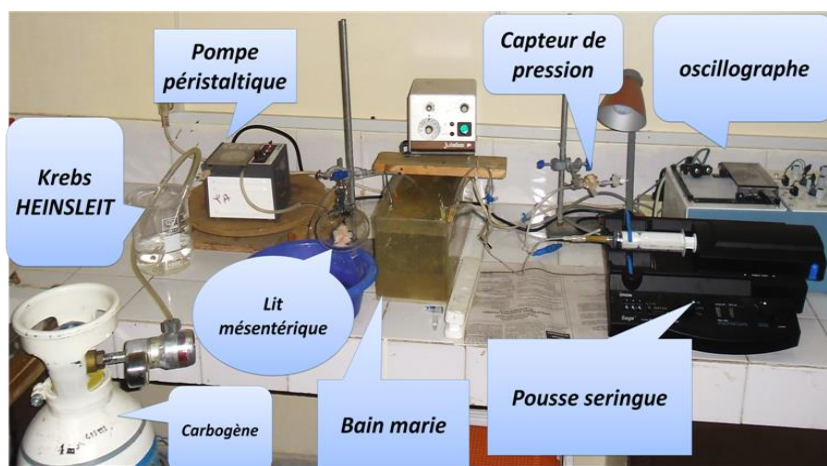


Figure 117 : Ensemble du montage utilisé lors de la perfusion du lit mésentérique.

Après 30 min de stabilisation, le (LVM) reçoit des injections toutes les 5 minutes de la phényléphrine (50 nmole), un agoniste des récepteurs α_1 , jusqu'à ce que les réponses soient reproductibles.

II.3. Résultats et discussion

L'injection des deux produits aux doses étudiées induit à une activité vasodilatatrice, l'importance de la chute de la pression de perfusion était en fonction de la dose administrée. Il s'est avéré que l'addition des concentrations croissantes des produits de 10 μ g à 1000 μ g entraîne une baisse dose-dépendante de la pression de perfusion qui atteint 72.77 % comme valeur maximale en présence du produit (24) (Figure 118), et 55.55 % comme valeur maximale en présence du produit (23) (Figure 119). En effet la comparaison des effets maximaux des échantillons testés montrent que l'efficacité des deux produits étudiés est à peu près similaire à celle obtenue en présence de la dose maximale de l'ACh (1 μ g) un puissant vasodilatateur

physiologique puisque ce dernier provoque une baisse de la pression de perfusion de l'ordre de 65 ± 5.83 %.

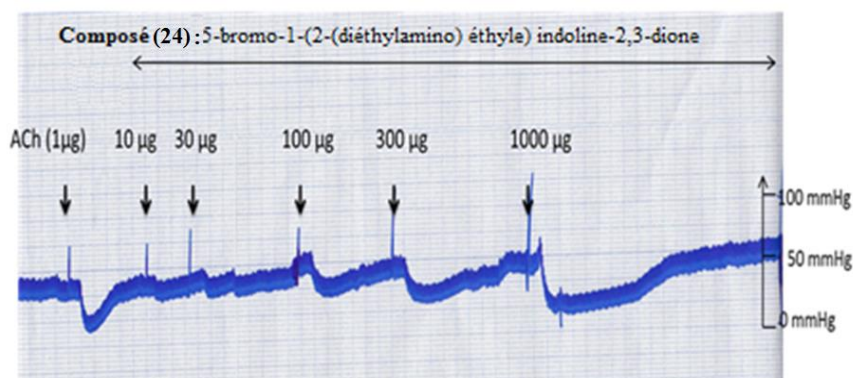


Figure 118 : La vasoréactivité du LVM précontracté à la Phényléphrine (10 µM) aux injections des concentrations croissantes du produit (24) (10 µg - 1000 µg), avec la réponse à l'acétylcholine qui permet de vérifier l'intégrité de l'endothélium vasculaire.

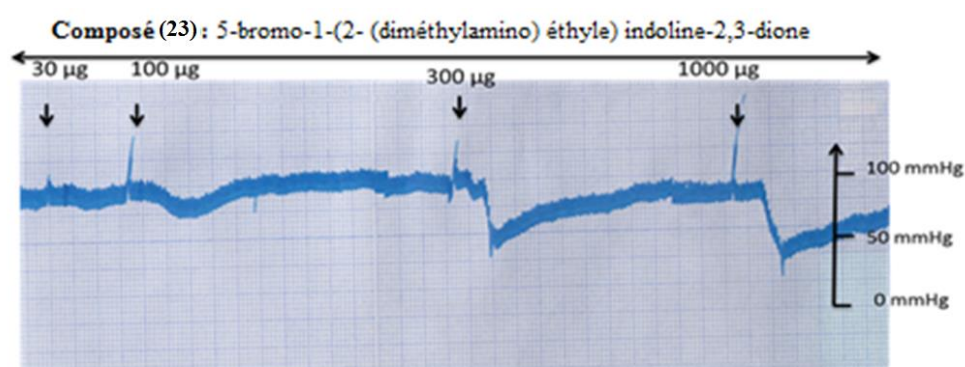


Figure 119 : La vasoréactivité du LVM précontracté à la Phényléphrine (10 µM) aux injections des concentrations croissantes du produit (23) (30 µg - 1000 µg).

Cette étude a mis en évidence les propriétés vasodilatatrices des produits (23) et (24) au niveau du lit vasculaire mésentérique (in vivo). Cet effet vasodilatateur pourrait être dû à l'action directe sur la couche musculaire lisse de la préparation, ou bien suite à l'activation au moins de l'un des trois voies vasodilatatrices endothéliales dépendantes au niveau du LVM, à savoir celle du NO, de PGI₂ ou bien de l'EDHF.

III. Activité antibactérienne des dérivés de 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione

Le test antibactérien, pour les dérivés de 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione, a été réalisé en deux étapes : une première étape correspondant à un test de mise en évidence de l'activité antibactérienne (aromatogramme) suivie d'une deuxième étape déterminant la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

III.1. Mise en évidence de l'activité antibactérienne

La mise en évidence de l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode de diffusion ou aromatoگرامme qui est basée sur une technique utilisée en bactériologie médicale appelée antibiogramme.

Le principe repose sur le fait que les disques sont chargés d'antibiotiques et déposés à la surface des milieux de cultures solides préalablementensemencés par des espèces bactériennes bien déterminées. L'antibiotique commence à diffuser dès son application sur le milieu de culture, les boîtes sont ensuite incubées pendant 24 heures ou plus selon la souche étudiée et ceci afin de favoriser la croissance bactérienne. L'effet de l'antibiotique sur la croissance bactérienne se traduit par la présence d'une zone appelée « zone d'inhibition » dépourvue des bactéries (Figure 120). Dans le cas de l'aromatoگرامme, l'antibiotique est remplacé par les composés 5-bromo-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**23**) et 5-bromo-1-(2-(diéthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (**24**).

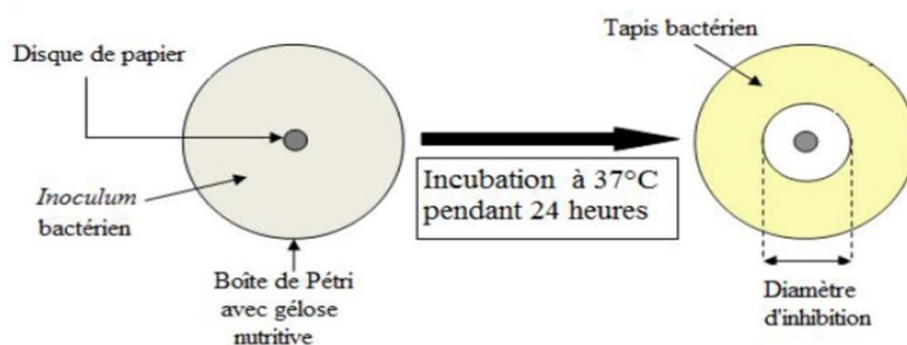


Figure 120 : Principe de l'aromatoگرامme.

III.2. Micro-organismes utilisés

Nous avons choisi de travailler sur des gammes de micro-organisme afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antimicrobienne de nos produits.

Staphylococcus aureus, est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie. L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène opportuniste lorsque qu'elle se retrouve au mauvais endroit.

Bacillus cereus, est une bactérie appartenant au genre *Bacillus*, en forme de bâtonnet de 1 µm de large pour 3 à 4 µm de long, présentant une positivité à la coloration de Gram, et synthétisant deux types de toxines : une toxine thermostable et une toxine thermolabile.

Micrococcus luteus, est une bactérie Gram-positive, sphérique, saprophyte faisant partie de la famille des Micrococcaceae. *M. luteus* est une bactérie du sol, des poussières, de l'eau et de l'air et fait partie de la flore naturelle de la peau des mammifères. Cette bactérie pourrait être un pathogène émergent engendrant des maladies nosocomiales chez des espèces immunodéprimés.

Escherichia coli, autrement appelé colibacille ou *E. coli*, est une bactérie intestinale des mammifères commune chez l'être humain. C'est un coliforme fécal généralement commensal. Certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes. *E. coli* est un bacille gram négatif de la famille des entérobactéries. C'est un hôte commun de la microflore commensale intestinale de l'Homme et des animaux à sang chaud.

Salmonella Typhimurium, C'est une entérobactérie bacilles à Gram négatif qui forme un genre de protéobactérie appartenant à la famille des entérobactéries, Elle provoque des maladies telles que la fièvre typhoïde, la fièvre paratyphoïde et la salmonellose, une des principales causes de toxi-infection alimentaire collective (TIAC).

III.3. Préparation de l'inoculum et application du test antibactérien

L'activité antibactérienne des composés synthétisés a été testée sur deux types de souches pures issues du Laboratoire de Biotechnologie Microbienne de la faculté des sciences et techniques, Fès. Il s'agit des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

À partir d'une culture pure de 24 heures sur milieu LB (*Luria-Bertani*), quelques colonies ont été prélevées à l'aide d'une anse stérile. Ensuite, le contenu de l'anse a été transféré dans 10 ml d'eau physiologique stérile et la suspension bactérienne a été homogénéisée à l'aide du vortex, l'opacité de cette suspension doit être équivalente à 0,5 Mc Farland ou à une densité optique comprise entre 0,08 et 0,10 lue à une longueur d'onde de 625 nm qui correspond à 108 UFC/ml.

L'application du test est réalisée en deux répétitions dans chaque boîte de Pétri contenant le milieu LB stérile, 1 ml de suspension bactérienne de densité équivalente au standard de 0,5 de Mc Farland (108 UFC/ml) a étéensemencé, l'excédent de l'inoculum a été ensuite éliminé par aspiration. Des disques de papier Whatman de 6 mm de diamètre ont été déposés à la surface de la gélose puis imbibés de 5 µl de composés organiques. Ensuite, les boîtes de Pétri ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. Après l'incubation, le diamètre d'inhibition a été mesuré en millimètres, disque inclus.

III.4. Détermination de la CMI en milieu liquide

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est définie comme la plus faible concentration de produit capable d'inhiber toute croissance bactérienne. La (CMI) a été déterminée grâce à l'utilisation des microplaques à 96 puits avec une gamme de concentrations des produits allant de 5 à 0,004 mg/ml.

Les microplaques ont été incubées à 37°C pendant 24 heures. Ensuite, 10 µl de résazurine ont été ajoutés pour révéler la croissance bactérienne [17].

Après une incubation à 37°C pendant 2 heures, les CMI ont été déterminées comme les plus faibles concentrations des produits organiques ayant montré un changement de coloration de la résazurine. La croissance bactérienne est détectée par la réduction de la résazurine ayant une coloration bleue en résorufine ayant une coloration rose (Schéma 80).

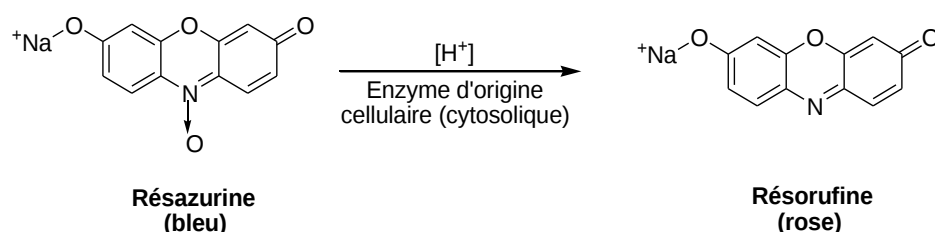


Schéma 80 : Réduction de la résazurine en résorufine catalysée par des enzymes bactériens.

III.5. Résultats et discussion

III.5.1. Aromatogramme

La méthode de diffusion sur disques a été étudiée pour mettre en évidence le pouvoir antibactérien des deux composés (23) et (24) vis-à-vis des deux souches bactériennes testées : une souche à Gram+ *Staphylococcus aureus* et une souche à Gram- *Escherichia coli*.

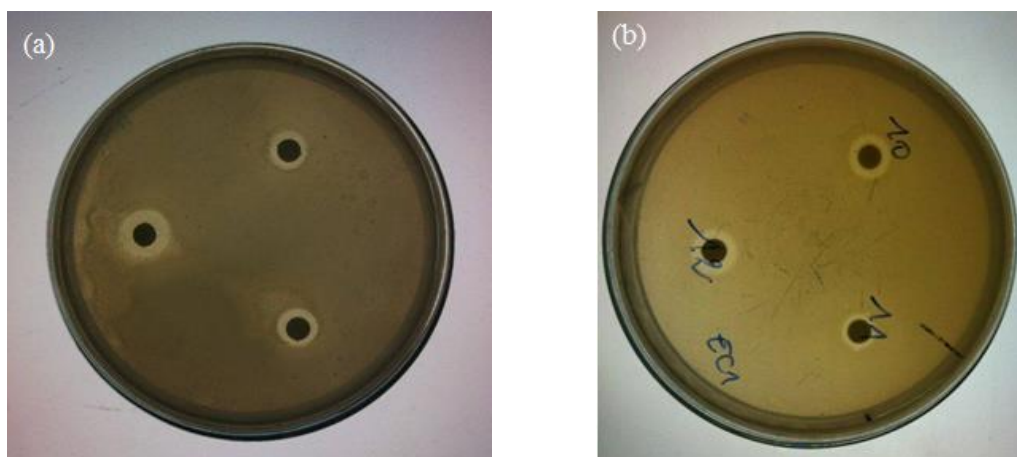


Figure 121 : (a) la méthode de diffusion de l'extrait microbien en utilisant *S. aureus*, (b) méthode de diffusion en utilisant *E. coli* comme microorganisme d'essai.

Dans la figure 121(a), la bactérie à Gram+ *S. aureus* s'est révélée plus sensible à l'action de composé (24) en comparaison avec le composé (23) qui était beaucoup plus résistant avec un diamètre de zone d'inhibition plus élevé. Des résultats similaires sur la figure 121(b), la bactérie à Gram- *E. Coli* s'est révélée plus résistante à l'action des deux composés mais avec des diamètres d'inhibition importants.

III.5.2. Concentration minimale inhibitrice (CMI)

Avant d'utiliser une molécule antibactérienne dans un produit destiné à l'utilisation médicale ou bien agroalimentaire, la concentration minimale inhibitrice (CMI) doit être estimée [18]. Pour cette raison la CMI des composés (23) et (24) étudiés a été évaluée. Les tableaux (43 et 44) représentent les résultats de la CMI des produits testés.

Tableau 43 : CMI de composé (24) contre les différents types de bactéries.

Strains	Concentrations mg/ml											
	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.009	0.004	control
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella typhi</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau 44 : CMI de composé (23) contre les différents types de bactéries.

Strains	Concentrations mg/ml											
	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.009	0.004	control
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella typhi</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

En analysant les résultats de l'activité antibactérienne des deux composés organiques représentés dans les tableaux 43 et 44 ci-dessus, nous constatons que ces deux produits sont dotées d'une activité antibactérienne et ont inhibé les souches testées, mais à des CMI différentes. La bactérie à Gram positif *Micrococcus luteus* a montré la sensibilité la plus élevée vis-à-vis des deux produits (24) et (23) tandis qu'*Escherichia coli* a montré une forte résistance vis-à-vis des deux composés. Ces résultats suggèrent que le 5-bromo-1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione (24), et le 5-bromo-1-(2-(dimethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione (23) peuvent être envisagés comme des agents antibactériens.

IV. Conclusion

L'ensemble de nos travaux ont montré que les composés étudiés entraînent une vasodilatation intéressante au niveau du (LVM). Cette action s'avère être médiée par l'activation des récepteurs muscariniques, induisant la libération du facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF). Pour mieux caractériser l'implication de l'EDHF dans la réponse du lit mésentérique, il serait nécessaire également de mener des études en utilisant des inhibiteurs spécifiques comme les canaux K^+ .

Ainsi, les deux produits organiques ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis des souches microbiennes testées. En effet, le composé (24) a montré une activité inhibitrice sur les bactéries testées plus élevée que celle du composé (23).

Ces résultats encourageants indiquent que ces composés organiques devraient être étudiées plus largement afin d'explorer leur potentiel dans le traitement des maladies infectieuses ainsi que dans l'inhibition de développement des bactéries.

Références

- [1] A. Persidis. *Nat. Biotechnol.* **17**, 1141-1142 (1999).
- [2] D. Gabriel, L.B. Pontes, J.S. Da Silva, R.T. Sudo, M.B. Corrêa, A.C. Pinto, S.J. Garden, G. Zapata-Sudo. *J. cardiovasc. Pharm.* **57**, (1) 20-27 (2011).
- [3] S.L. Da Silva, J.R. Almeida, L.M. Resende, W. Martins, F.A. Henriques, P.A. Baldasso, A.M. Soares, A.G. Taranto, R.R. Resende, S. Marangoni, C.A. Dias-Junior. *Int. J. Pept. Res. Therap.* **17**, (3) 165-173 (2011).
- [4] H.S. Guo, Z.X. Cai, T.H. Wu, J. Xu, Y. Qiu, W.X. Xu. *Acta. Pharmacol. Sinic.* **28**, (11) 1797-1802 (2007).
- [5] S. N. Pandeya, P. Yogeeswari, D. Sriram, G. Nath, *Bull. Chim. Farm.* **137**, 321 (1998).
- [6] S. N. Pandeya, C. G. Sundari, M. Mariammal, M. Saravanan, P. S. Balaji, S. S. Kumar, D. Sriram, *Indian. J. Pharm. Sci.* **60**, 280 (1998).
- [7] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Eur. J. Pharm. Sci.* **9**, 25 (1999).
- [8] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Indian. J. Pharm. Sci.* **61**, 358 (1999).
- [9] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Pharm. Acta. Helv.* **74**, 11 (1999).
- [10] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Arzneim. Forsch.* **50**, 55 (2000).
- [11] Y. Liu, H. A. Lashuel, S. Choi, X. Xing, A.l Case, J. Ni, L.-A. Yeh, G. D. Cuny, R. L. Stein, P. T. Lansbury, *Chem. & Bio.* **10**, 837 (2003).
- [12] A. Broadbent, H. Thomas and S. Broadbent, *Curr. Med. Chem.* **5**, 469 (1998).
- [13] 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**, 5072 (1996).
- [14] F. Britcher and L. Susan, U.K. Pat. *Chem. Abstr.* **123**, 143634d (1995).
- [15] K. Namiranian, M. Samini, S.E. Mehr, S.A. Gaskari, H. Rastegar, H. Homayoun, A.R. Dehpour. *Eur. J. pharm*, **423**, (2) 185-193 (2001).
- [16] R. Soulaymani-Bencheikh, Z. Faraj, I. Semlali, A. Khattabi, S. Skalli, R. Benkirane, M. Badri. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, **50**, (4) 341-347 (2002).
- [17] S. Bouhdid, J. Abrini, A. Zhiri, M.J. Espuny, A. Manresa. *J. appl. Microbial.* **106**, (5) 1558-1568 (2009).
- [18] B.H.L.B. Hammer, L.B. Hansen, J.K. Nørskov. *Phys. Rev. B.* **59**, (11) 7413 (1999).

Conclusion générale et perspectives

L'objectif principal de ce travail était la synthèse des composés organiques hétérocycliques dérivés de l'isatine, susceptibles de posséder un effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux et d'avoir un potentiel actif sur le plan biologique.

Un aperçu complet des différentes méthodes de synthèse de l'isatine décrites dans la littérature a été présenté dans le premier chapitre, ainsi que la réactivité de ces dérivés et leurs importances qui occupent une place appréciable, dans le domaine pharmaceutique et médical.

Dans le deuxième chapitre, il nous a été possible de synthétiser de nouveaux produits dérivés de la 5-bromo-isatine grâce à des réactions d'alkylation par catalyse par transfert de phase. Tous les produits ont été identifiés par les techniques spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C). Certains produits ont été identifiés par des études cristallographique par diffraction aux rayons X sur monocristal.

Le troisième chapitre a été consacré à la synthèse des nouveaux composés hétérocycliques grâce à des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, qui s'est avérée très efficace pour la préparation de ces composés. Aussi, des calculs théoriques ont été effectués pour comprendre la sélectivité des dipôles envers les sites dipolarophiles.

Dans le quatrième chapitre, une étude de l'inhibition de corrosion d'acier doux a été réalisée sur un composé *N*-alkylé. Cette étude a montré que ce produit a un effet inhibiteur dans les milieux acide chlorhydrique et sulfurique. Ainsi, dans le même chapitre, nous avons testé le rôle des dérivés de phosphonates sur la corrosion de l'acier en milieu acide sulfurique.

Le dernier chapitre de ce travail a été consacré à l'étude de l'activité vasodilatatrice et antibactérienne de certains composés. Ces produits testés ont montré de bonnes activités inhibitrices sur certaines souches bactériennes, tel que les staphylocoques (*Staphylococcus aureus*), les entérobactéries (*Escherichia coli*) et les salmonelles (*Salmonella typhi*).

Finalement, ce travail nous a permis de mettre en valeur les propriétés antibactériennes et inhibitrices des composés synthétisés dans notre laboratoire à base de la 5-bromo-isatine avec des pourcentages d'inhibition similaires voire plus élevés que ceux que l'on retrouve dans la littérature.

Nous pouvons envisager quelques perspectives pour la poursuite de ce travail :

- Elargir le champ de synthèse des isatines différemment substituées pour avoir des nouveaux systèmes hétérocycliques qui peuvent présenter d'autres activités potentielles.
- Engager d'autres réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la 5-bromo isatine alkylée.
- L'étude électrochimique de nouveaux inhibiteurs organiques.
- Tester l'inhibition de ces composés sur la corrosion du cuivre et de l'aluminium, dans des nouveaux milieux corrosifs (acide phosphorique et nitrique).
- Les dérivés préparés seront soumis à une évaluation d'activité antifongique et de toxicité, ainsi que, l'étude du mécanisme d'action (in vitro) et l'étude de l'effet antihypertenseur (in vivo).

Thesis title: New heterocycles of isatin. Biological applications and study of the corrosion inhibiting effect in different acid media.

Name of candidate: Yassine KHARBACH

Specialty: Chemistry of Bioactive Molecules

Abstract

The topic of this thesis brings advantages to complete our searches within Applied Chemistry Laboratory (LCA) at the Faculty of Sciences and Techniques of Fez, concerning the synthesis and the application of 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione.

The first chapter, will give a bibliographical reminder concerning the synthesis and the reactivity of the derivatives containing the 1*H*-indole-2,3-dione system.

In the second chapter, the synthesis was described by a simple and effective method to prepare new derivatives of 5-bromo-isatin by performing alkylation reactions under the conditions of phase transfer catalysis (PTC). The structures of the different products obtained were determined by (¹H NMR, ¹³C NMR and X-ray crystallographic study).

The third chapter reports the synthesis of new 5-bromo isatin derivatives by 1,3-dipolar cycloaddition reactions. This study allowed us to confirm the stability of certain 1,4 and 1,5 substituted regioisomers, using the DFT / B3LYP / 6-31G method.

In the fourth chapter, we tested the application of certain compounds on corrosion of mild steel in hydrochloric and sulfuric acid, using gravimetric, electrochemical and surface analysis methods (SEM, XPS). These products have shown a very high efficiency in terms of corrosion inhibition.

The last chapter has been devoted to the study of the biological activity of *N*-alkylisatins, these compounds have a vasodilatory effect which induces a drop in LVM perfusion pressure, so they exhibit very important antibacterial properties towards the studied microorganisms.

Keywords: 5-bromo-isatin, PTC, X-Rays, 1,3-dipolar cycloaddition, DFT, corrosion, mild steel, vasodilator effect, antibacterial activity.