

# THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : CENTRE DE RECHERCHE DES SCIENCES DES MEDICAMENTS,  
POLE DE COMPETENCES PHARMACOCHEMIE

Structure de Recherche : LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique / Pharmacochimie

Présentée et soutenue le : 04/11/2020 par :

**RAYNI Ibtissam**

**Nouveaux dérivés de l'isatine : Synthèse, Réactivité et Evaluation de leurs propriétés Inhibitrices de Corrosion et Antibactériennes**

## JURY

<b>TABYAOUI Mohamed</b>	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Président</b>
<b>EL GHAYATI L'houssaine</b>	PH, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Directeur de thèse</b>
<b>ESSASSI El Mokhtar</b>	PES, Membre Résident à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.	<b>Co-Directeur de thèse</b>
<b>DJERRARI Bahia</b>	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	<b>Rapporteur/ Examineur</b>
<b>CHAMMACHE Malika</b>	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	<b>Rapporteur/ Examineur</b>
<b>KANDRI RODI Youssef</b>	PES, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah-Fès	<b>Rapporteur/ Examineur</b>
<b>OUAZZANI CHAHDI Fouad</b>	PES, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah-Fès	<b>Examineur</b>
<b>EL BAKRI Youness</b>	Docteur, Chercheur Postdoctoral, Faculté des Sciences, Moscou, Fédération de Russie	<b>Invité</b>

Année Universitaire : 2019-2020

## ***Dédicaces***

### ***A mon cher père***

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour et ta générosité. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

### ***A ma chère mère***

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Rien ne pourra compenser les sacrifices que tu as consentis pour mon bien-être afin que je puisse me consacrer pleinement à mes études. Je t'aime et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

### ***A mon tendre époux***

*A tous les moments passés avec toi, en gage de ma profonde estime pour l'aide et le réconfort que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, encouragé et aimé. Tu as aussi apporté beaucoup de bonheur à notre foyer. Puissent nos liens se consolider et se pérenniser encore plus.*

*Je t'aime*

### ***A ma petite perle Layal Drifa***

*C'est à toi mon petit trésor, ma joie, mon adorable ange que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Je t'aime mon bébé et je te souhaite tout le bonheur du monde.*

## ***A ma chère sœur et mon cher frère***

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

## ***A ma belle famille***

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.*

## ***A mes chers professeurs***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements tout au long de ces années.*

## ***A mes très chères amies***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi une deuxième famille sur qui je peux compter.*

## AVANT-PROPOS

*Les travaux de recherches de cette thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Rabat, sous la direction de Monsieur le Professeur **El Mokhtar ESSASSI**, et après son départ sous la direction de Monsieur le Professeur **L'houssaine EL GHAYATI**.*

*Tout d'abord, je souhaite rendre un grand hommage à mon directeur de thèse Monsieur le Professeur **El Mokhtar ESSASSI**, Membre Résident à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, sans qui ce travail ne serait possible. Il a été à la fois un directeur de thèse très présent, une source intarissable d'idées et un guide important dans les moments difficiles. Une fois de plus, je le remercie pour l'accompagnement, le suivi, le soutien et surtout l'attention et la confiance qui m'a accordé tout au long de ce travail. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je suis très honorée de l'avoir eu pour encadrant. Tous mes respects les plus sincères.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur **L'houssaine EL GHAYATI**, Professeur de la Faculté des Sciences à l'Université Mohammed V-Rabat, Je le remercie pour la formation scientifique dont il m'a toujours fait bénéficier, pour sa patience et sa disponibilité sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti. Je le remercie également pour le temps qu'il a consacré pour la réalisation et la rédaction de cette thèse. Il m'est difficile d'exprimer tout ce que je lui dois.*

*Je remercie vivement Monsieur **Mohamed TABYAOUI**, vice doyen et Professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Rabat. Merci pour l'honneur que vous*

*m'avez fait et l'intérêt que vous avez manifesté en acceptant de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté l'examen de ce travail.*

*Je suis très reconnaissante à Madame **Bahia DJERRARI**, Professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Rabat, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de juger ce travail en tant que rapporteur et examinateur de thèse. Votre implication m'a été d'une grande utilité.*

*Aussi, je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Madame **Malika CHAMMACHE**, Professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Rabat, pour la considération qu'elle m'a fait en acceptant de juger cette thèse en tant que rapporteur et examinateur. Merci pour vos remarques pertinentes.*

*Je remercie chaleureusement Monsieur **Youssef KANDRI RODI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah- Fès, pour sa présence parmi les membres de Jury et d'avoir accepté la tâche de rapporteur et examinateur. Je le remercie pour ses qualités humaines et scientifiques.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à Monsieur **Fouad OUAZZANI CHAHDI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah- Fès, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être parmi les examinateurs de mon jury de thèse. Je lui remercie aussi de m'avoir sélectionné dans son master.*

*Je tiens à remercier Monsieur **Youness EL BAKRI**, Chercheur Postdoctoral, Faculté des Sciences, Université Russe de l'Amitié des Peuples, Moscou, Fédération de Russie, d'avoir accepté de siéger parmi*

*les membres de mon jury et pour son aide précieuse dans les moments difficiles durant toutes les années de thèse.*

*Je suis particulièrement reconnaissante à Monsieur le Professeur **Joel MAGUE** de l'université de Tulane, New Orleans-USA, pour toute l'aide qu'il nous a apporté par la réalisation des analyses de diffraction aux rayons X. Je lui exprime mes sincères remerciements.*

*Je tiens également à remercier l'équipe de Corrosion, Laboratoire des Matériaux, Nanotechnologie et Environnement, de la Faculté des Sciences de Rabat, dirigée par le Professeur **Abdellah GUENBOUR**, pour la réalisation de mes tests de corrosion.*

*Je souhaite également remercier l'équipe du Laboratoire de Biologie des Pathologies Humaines, de la Faculté des Sciences de Rabat, dirigée par le Professeur **Youssef BAKRI**, où les tests biologiques ont eu lieu.*

*Mes remerciements s'adressent finalement à mes amis et collègues du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, qui m'ont apporté un soutien et un encouragement pour mener à terme ce travail.*

*Ainsi, je tiens à exprimer mes vifs remerciements à tous mes collègues du département de Chimie pour leur gentillesse, leur conseil et leur disponibilité.*

## Résumé

Le présent travail s'insère dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité, l'efficacité inhibitrice de corrosion et l'évaluation biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de l'isatine.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé une nouvelle série de dérivés de l'isatine en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, de condensation et de réduction du carbonyle en position 3 du noyau d'isatine. Nous avons également préparé de nouveaux systèmes hétérocycliques associant le noyau d'isatine à d'autres noyaux : 1,2,3-triazoles et isoxazolines en mettant en jeu des réactions de cyclo-addition 1,3-dipolaire.

Dans un deuxième temps nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de deux dérivés de *IH*-indoline-2,3-dione. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés sont des excellents inhibiteurs de corrosion.

Enfin, nous avons évalué l'activité antibactérienne de quatorze dérivés de l'isatine, vis-à-vis des souches bactériennes à Gram positif et négatif. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour nos produits.

**Mots-clés :** oxindole, condensation, indol-2-one, rayon X, isoxazoline, corrosion, activité antibactérienne, 1,2,3-triazole.

## Abstract

This present work is part of the research carried out in the Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry concerning the synthesis, the reactivity, the corrosion inhibitory efficiency and the biological evaluation of new heterocyclic systems derived from isatin.

First, we have synthesized a new series of isatin derivatives using alkylation reactions under the conditions of phase transfer catalysis, condensation and reduction of the carbonyl in position 3 of isatin. We have proposed a new method for the preparation of original isatins associated with 1,2,3-triazoles and isoxazolines rings using 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

Secondly, we studied the corrosion inhibition efficiency of two 1*H*-indoline-2,3-dione derivatives. The results obtained show that all these compounds are excellent corrosion inhibitors.

Finally, we are interested in the evaluation of the antibacterial activity of fourteen isatin derivatives, with regard to different pathogenic strains. The observed results have proved to be interesting for our products.

**Keywords:** oxindole, condensation, indol-2-one, X-ray, isoxazoline, corrosion, antibacterial activity, 1,2,3-triazole.

# Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 :	
Mise au point de la synthèse, la réactivité et de l'activité biologique de la 1- <i>H</i> -indole-2,3-dione	
I- Introduction .....	4
II- Synthèse de l'isatine .....	4
II.1. Méthodes de synthèse récentes .....	4
II.1.1. Méthode de Senadi.....	4
II.1.2. Utilisation des acétanilides .....	5
II.1.3. Méthode de Donald .....	5
II.1.4. Méthode de Gao .....	6
II.1.5. Méthode de Tang .....	6
II.1.6. Méthode de Liu .....	7
II.1.7. Méthode de Laursen .....	7
II.1.8. Méthode de Shrestha .....	8
II.1.9. Oxydation des dérivés indoliques .....	8
II.1.10. Cyclisation des <i>o</i> -aminoacétophénone .....	12
II.1.11. Cyclisation de N-acylanilines .....	14
II.1.1. Autres méthodes de synthèse des dérivés de l'isatine.....	15
II.2. Méthodes synthétiques traditionnelles .....	17
II.2.1. Méthode de Sandmeyer .....	17
II.2.2. Procédure de Stolle .....	18
II.2.3. Méthode de Martinet .....	18
II.2.4. Méthode de Gassman .....	19
II.2.5. Métallation des dérivés de l'aniline .....	20
III- Etude de la réactivité de l'isatine .....	21
III.1. N-Alkylation .....	21
III.2. N-Arylation .....	25
III.3. N-Acylation .....	25
III.4. N-Sulfonylation .....	26
III.5. Réactions de Mannich .....	26
III.6. N-Halogénéation .....	26
III.7. Réactivité du groupe carbonyle en position 3 .....	26
IV- Activités biologiques de l'isatine .....	33
IV.1. Activité anti-asthmatique .....	33
IV.2. Activité anticancéreuse .....	34
IV.3. Activité antipaludique .....	35

IV.4. Activité d'inhibition de la MAO .....	36
IV.5. Activité antivirale.....	36
IV.6. Activité anti-microbienne .....	37
IV.7. Anti-convulsion .....	37
IV.8. Anti-tuberculose .....	38
IV.9. Anti-oxydante .....	38
IV.10. Anti-VIH .....	39
V- Conclusion .....	39

## CHAPITRE 2 :

Préparation de nouveaux dérivés de l'indolin-2-one par des réactions d'alkylation et de condensation

I- Introduction .....	41
II- Alkylation de la 1 <i>H</i> -indole-2,3-dione, caractérisation spectrale et étude cristallographique ...	41
II.1. Action des chaînes carbonées monohalogénées .....	41
II.1.1. Caractérisation spectrale du composé <b>159</b> .....	42
II.1.2. Etude cristallographique du composé <b>159</b> .....	43
II.2. Action du bromure d'allyle et de propargyle.....	45
II.2.1. Caractérisations spectrales des composés <b>166</b> et <b>167</b> .....	45
II.2.2. Etude cristallographique du composé <b>166</b> .....	46
II.2.3. Etude cristallographique du composé <b>167</b> .....	47
III- Condensation Knoevenagel de l'isatine avec le malononitrile .....	49
III.1. Caractérisations spectrales du composé <b>178</b> .....	51
III.2. Etude cristallographique du composé <b>178</b> .....	52
III.3. Etude cristallographique du composé <b>181</b> .....	54
IV- Préparation des oxindoles : réaction de réduction de Wolff-Kishner .....	55
IV.1. Action de l'hydrazine sur 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile .....	56
IV.1.1. Caractérisations spectrales du composé <b>206</b> .....	59
IV.1.2. Etude cristallographique du composé <b>212</b> .....	60
IV.2. Préparation des Oxindoles à partir de 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile .....	62
IV.2.1. Caractéristiques spectrales du composé <b>225</b> .....	62
IV.2.2. Etude cristallographique du composé <b>287</b> .....	64
V- Conclusion .....	65
I. Alkylation de la 1- <i>H</i> -indole-2,3-dione .....	67
II. Condensation Knoevenagel de l'isatine avec le malononitrile .....	72
III. Action de l'hydrazine sur 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile .....	76
IV. Préparation des Oxindoles à partir de 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidene) malononitrile .....	80

## CHAPITRE 3 :

### Synthèse de nouveaux Systèmes polyhétérocycliques par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

I-	Introduction .....	86
II-	Généralités .....	86
	II.1. Principe .....	86
	II.2. Les dipôles-1,3 .....	86
	II.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 .....	88
III-	Cycloaddition avec les azides .....	88
	III.1. Généralités sur les triazoles .....	88
	III.2. La préparation des 1,2,3-triazoles .....	89
	III.3. Le concept de chimie click .....	91
	III.4. Mécanisme réactionnel .....	92
	III.5. Synthèse des azides .....	93
	III.6. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés à la N-propargylisatine .....	94
	III.6.1. Caractérisations spectrales du composé <b>313b</b> .....	95
	III.6.2. Caractérisations spectrales du composé <b>314b</b> .....	97
IV-	Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les oxydes de nitriles .....	99
	IV.1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitriles .....	99
	IV.2. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de l'isatine : (N-allylisatine) .....	101
	IV.2.1. Caractérisations spectrales du composé <b>332</b> et <b>333</b> .....	102
	IV.2.2. Etude cristallographique du composé <b>332</b> .....	105
	IV.3. Action de thiophène-2-carbaldéhyde-oxime sur la 1- <i>H</i> -indole-2,3-dione .....	107
V-	Conclusion.....	109
I-	Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine par la cycloaddition thermique .....	110
II-	Synthèse de nouveaux dérivés d'isatine via la méthode CuAAC .....	110

## CHAPITRE 4 :

### Etude de l'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier C38 dans le milieu acide HCl

I-	Introduction .....	117
II-	Morphologies de corrosion .....	118
	II.1. Corrosion généralisée ou uniforme .....	118
	II.2. Corrosion localisée .....	118
	II.2.1. Corrosion par piqûres .....	118
	II.2.2. Corrosion par crevasse .....	119
	II.2.3. Corrosion galvanique .....	119
	II.2.4. Corrosion sélective .....	119
	II.2.5. Corrosion filiforme .....	120

II.2.6. Corrosion par érosion .....	120
III- Les principaux facteurs de la corrosion .....	120
IV- Classes d'inhibiteurs .....	121
V- Méthodes et Techniques expérimentales .....	123
V.1. Technique pondérale .....	124
V.2. Mesures électrochimiques .....	124
V.2.1. Méthode stationnaire : les courbes de polarisation .....	124
V.2.2. Méthode de transition : Spectroscopie d'impédance électrochimique .....	124
V.2.3. Microscope Electronique à Balayage (MEB) .....	125
VI- Etude de l'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier C38 dans le milieu acide HCl.....	125
VI.1. Inhibiteurs .....	126
VI.2. Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice .....	126
VI.2.1. Etude gravimétrique .....	126
VI.2.2. Etude de polarisation de Tafel .....	127
VI.2.3. Etude de l'impédance .....	129
VI.3. Effet de la température .....	130
VI.4. Isothermes d'adsorption et paramètres thermodynamiques .....	132
VI.5. Etude de la surface du métal par microscopie électronique à balayage (MEB).....	133
VII- Conclusion .....	134
<b>CHAPITRE 5 :</b>	
Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'isatine	
I- Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'isatine .....	137
I.1. Introduction .....	137
I.2. Rappel bibliographie sur les micro-organismes utilisés .....	137
I.2.1. Définition d'une bactérie.....	137
I.2.2. Types de bactéries .....	138
I.3. Produits testés .....	139
I.4. Techniques de détermination de l'activité antibactérienne .....	140
I.5. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition .....	140
I.6. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) .....	141
II- Résultats et discussion .....	141
III- Conclusion .....	143
CONCLUSION GENERALE et perspectives.....	144
Références bibliographiques.....	147

## Liste des abréviations et symboles

$\Delta$	Chauffage
$\delta$	Déplacement chimique
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
<u>A</u>	
AcOH	Acide acétique
Ac <sub>2</sub> O	Anhydride acétique
<u>B</u>	
BTBA	Bromure de Tétrabutyle Ammonium
<u>C</u>	
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutérié
CH <sub>Ar</sub>	Carbone (C-H) aromatique
Cq	Carbone quaternaire
CTP	Catalyse par Transfert de Phase
CMI	Concentration minimum inhibitrice
<u>D</u>	
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet dédoublé
DMF	N,Ndiméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d <sub>6</sub>	Diméthylsulfoxyde deutérié
<u>E</u>	
EDX	Energie Dispersive X-ray
E.coli	Eschérichia coli
EIS	spectroscopie d'impédance électrochimique
Et al	Et autres
éq	équivalent
<u>F</u>	

<b>F (°C)</b>	Point de fusion
<b><u>H</u></b>	
<b>h</b>	Heure
<b>H<sub>Ar</sub></b>	Proton aromatique
<b>HCl</b>	Acide chloridrique
<b>HPTB</b>	Hydroperoxyde de tert-butyle
<b>Hz</b>	Hertz
<b><u>I</u></b>	
<b>IBX</b>	Acide 2-iodo-benzoïque
<b>I<sub>2</sub></b>	Diiodure
<b><u>J</u></b>	
<b>J</b>	Constante de couplage
<b><u>K</u></b>	
<b>°K</b>	Degré Kelvin
<b>KI</b>	Iodure de potassium
<b><u>M</u></b>	
<b>m</b>	Multiplet
<b>MAO</b>	MonoAmine Oxidase
<b>MEB</b>	Microscope Electronique à Balayage
<b>mmole</b>	Milimole
<b>MTT</b>	Bromure de [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium]
<b>M.O</b>	Micro-onde
<b><u>N</u></b>	
<b>NaOCl</b>	Hypochlorite de Sodium
<b><u>O</u></b>	
<b><i>o</i>-</b>	Ortho
<b><u>P</u></b>	
<b>PCC</b>	Chlorochromate de Pyridinium
<b>ppm</b>	Partie par million
<b><u>Q</u></b>	

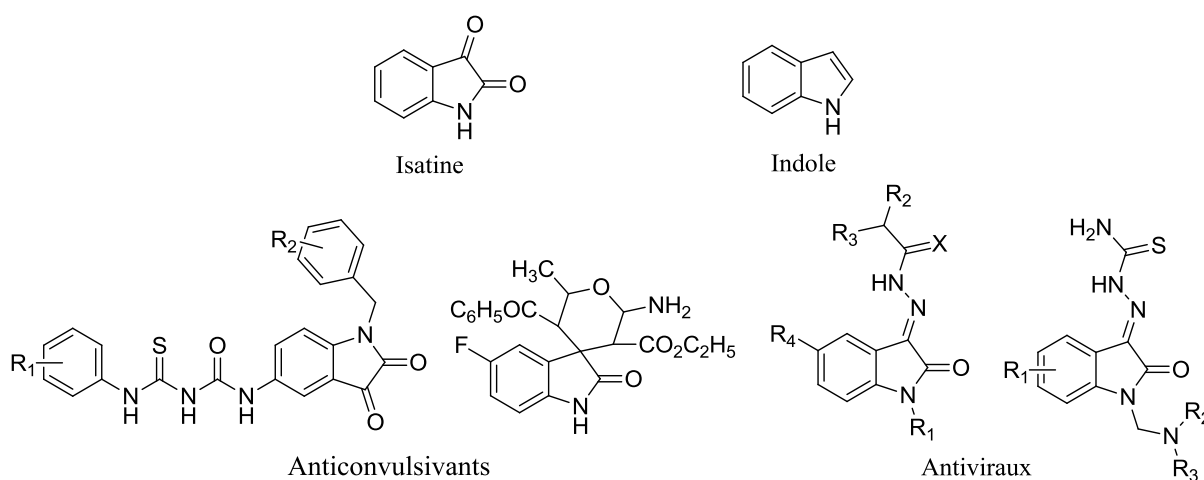
<b>q</b>	Quadruplet
<b><u>R</u></b>	
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Résonance magnétique nucléaire du proton
<b>RX</b>	Rayon X
<b><u>S</u></b>	
<b>s</b>	Singulet
<b><u>T</u></b>	
<b>t</b>	triplet
<b>T.A</b>	Température ambiante
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>THF</b>	Tetrahydrofurane
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane
<b><u>V</u></b>	
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VRS</b>	Virus respiratoire syncytial

## Introduction générale

Au cours des dernières décennies la chimie des hétérocycles a suscité un intérêt croissant grâce à l'importance pharmacologique que présente la majorité des composés hétérocycliques, notamment les hétérocycles azotés qui constituent un grand intérêt chez les chercheurs 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.

En effet, l'indole est parmi les plus anciens systèmes hétérocycliques dont la chimie de synthèse n'a cessé d'évoluer depuis des siècles, et son exploitation fut variée de l'agrochimie et la biologie, à la médecine et la thérapie.

Faisant partie de la famille des indoles, l'isatine est présente dans les tissus et les fluides physiologiques des mammifères y compris chez l'homme comme métabolite de l'adrénaline [1]. Elle a été 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. L'isatine possède elle-même une large gamme d'activités biologiques : activité anticonvulsivante [4], anti-VIH, antimicrobienne, antifongique [5] et anticancéreuse [6]. (Figure 1)



**Figure 1.** Dérivés d'isatine présentant des pouvoirs anticonvulsivants et antiviraux.

L'isatine est un bloc de construction chimique polyvalent, susceptible de produire un grand nombre de molécules hétérocycliques et de participer à un large éventail de réactions de synthèse d'intérêt pharmacologique.

Les modifications structurales de la structure de base de l'isatine, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique. L'ensemble des propriétés réelles ou potentielles que présentent les dérivés de l'isatine, nous a incité à

entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine afin de synthétiser de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés similaires à celles citées auparavant.

En effet, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes polyfonctionnels et polyhétérocycliques dérivés de l'isatine en faisant appel à des réactions d'alkylation, de condensation et de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Le présent travail entre dans le cadre de la série des axes de recherche de notre Laboratoire, afin d'obtenir à de nouveau systèmes hétérocycliques d'intérêt biologique et physico-chimique. Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront présentés en cinq chapitres:

Dans le premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique résumant l'importance pharmacologique du noyau isatine, les différentes voies de synthèse de ces dérivés ainsi que leur réactivité.

Dans le second chapitre, nous exposerons nos efforts pour synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine, par des réactions d'alkylation de cette dernière avec différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, des réactions de condensation avec le malononitrile sur les dérivés alkylés ainsi que l'action de l'hydrazine sur les 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitriles.

Le troisième chapitre porte sur la synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine liés au système 1,2,3-triazolique ou isoxazolinique, par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, engageant comme dipôles les azides et les oxydes de nitrile et comme dipolarophiles les dérivés de l'isatine alkylés par le bromure de propargyle et le bromure d'allyle.

Le quatrième chapitre sera consacré à l'étude de l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de l'isatine, ainsi synthétisés dans le milieu acide HCl, par une étude de type gravimétrique, thermodynamique, électrochimique et analyse de surface.

Le dernier chapitre de ce travail traite les résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne de certains dérivés de l'isatine préparés, vis-à-vis des souches pathogènes à Gram positif et négatif.

## CHAPITRE 1

# MISE AU POINT DE LA SYNTHÈSE, LA RÉACTIVITÉ ET L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE L'1#INDOLE-2,3-DIONE

## I- Introduction

L'isatine communément connue comme indoline-2,3-dione ou 1*H*-indole-2,3-dione (figure 1), est un produit naturel présent dans les plantes du genre *Isatis* et dans *Couropita guianancis aubl* [7-8]. Elle est également isolée comme un dérivé métabolique de l'adrénaline chez l'homme [9-10].

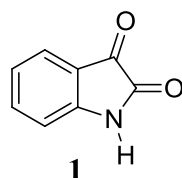


Figure 2

L'isatine a été obtenue pour la première fois par Erdman [11] et Laurent [3] en 1840 comme produit de l'oxydation de l'indigo par les acides nitrique et chromique [12] (schéma 1), et sa structure actuelle a été suggérée par Kékulé [13].

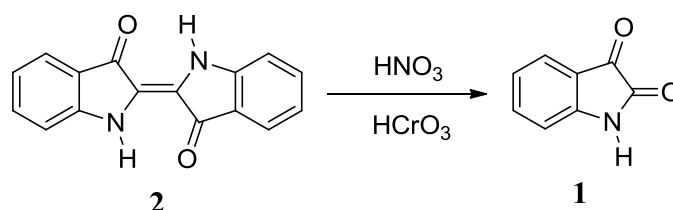


Schéma 1

L'isatine possède plusieurs propriétés biologiques et pharmacologiques et ses dérivés ont conduit à une large utilisation de ces composés, en tant qu'intermédiaires importants dans la synthèse organique [14]. L'isatine est un composant important de nombreux alcaloïdes [15] et médicaments [16] ainsi que des colorants [17], des pesticides. L'isatine et ses dérivés possèdent diverses activités telles que l'activité antibactérienne [18], antifongique [19], antivirale [20], anti-VIH [21], anti-microbactérienne [22], anticancéreuse [23], anti-inflammatoire [24] et anticonvulsivante [25].

## II-Synthèse de l'isatine

### II.1. Méthodes de synthèse récentes

#### II.1.1. Méthode de Senadi

La procédure de Senadi [26] pour la synthèse de l'indoline-2,3-dione met en jeu la réaction de la N-benzyl-2-indoaniline avec le tertio-butylicyanide en présence de carbonate de

potassium. La réaction passe par un intermédiaire qui, après hydrolyse en milieu acide, donne la N-benzylisatine, avec un rendement de 78% (schéma 2).

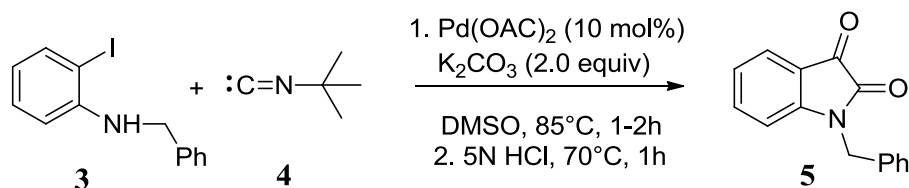


Schéma 2

### II.1.2. Utilisation des acétanilides

Gui et al.,<sup>[27]</sup> ont décrit une méthode de synthèse des dérivés de l'isatine, à partir des acétanilides pour donner les isatines substituées correspondantes avec un rendement de 60% à 86% (schéma 3).

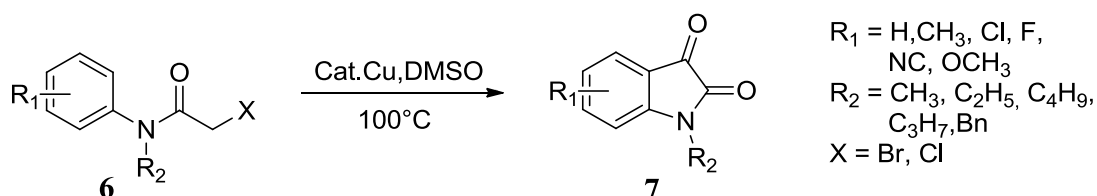


Schéma 3

Un mécanisme plausible de la réaction, est présenté dans le schéma 4 :

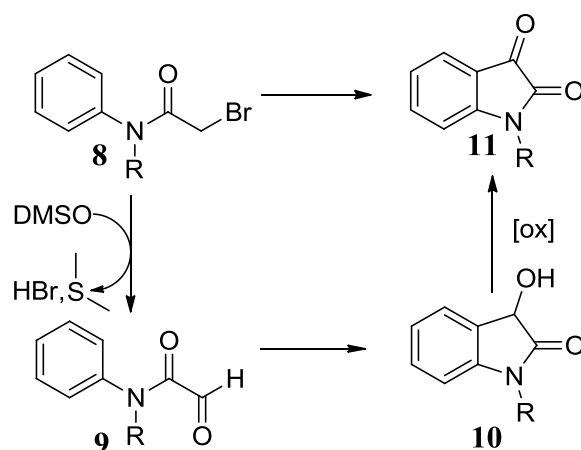
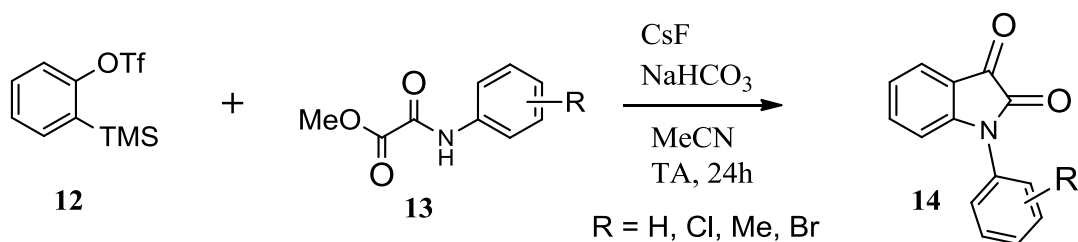


Schéma 4

### II.1.3. Méthode de Donald

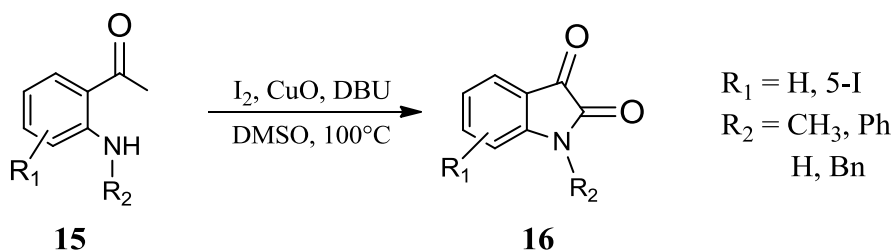
Donald et al.,<sup>[28]</sup> ont obtenu les N-arylisatines en utilisant comme précurseurs les 2-oxo-2-arylamino-acétates de méthyle dans des conditions douces (schéma 5).



**Schéma 5**

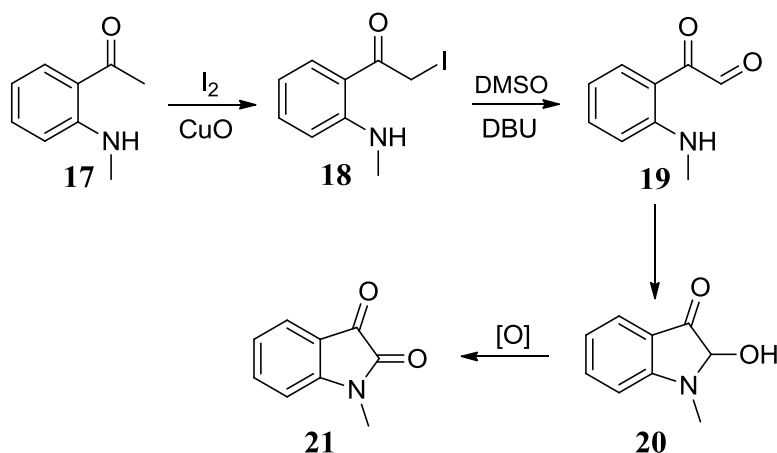
### II.1.4. Méthode de Gao

Un nouveau protocole de synthèse de dérivés de l'indoline-2,3-dione, en présence de l'oxyde de cuivre, est décrit par Gao et al.,<sup>[29]</sup> (schéma 6). Cette méthode possède une compatibilité de groupes fonctionnels, une procédure de traitement facile, un temps de réaction plus court et un rendement élevé.



**Schéma 6**

Un mécanisme plausible proposé pour cette réaction de cyclisation par I<sub>2</sub> / CuO est illustré dans le schéma 7.

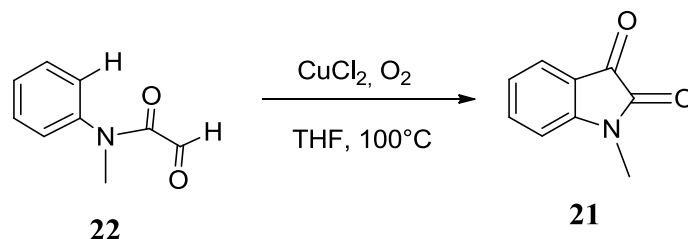


**Schéma 7**

### II.1.5. Méthode de Tang

Tang et al.,<sup>[30]</sup> ont développé un procédé général pour la synthèse de l'isatine **21**. Celui-ci implique une cyclisation intramoléculaire du N-méthyl-2-oxo-N-phénylacétamide, en

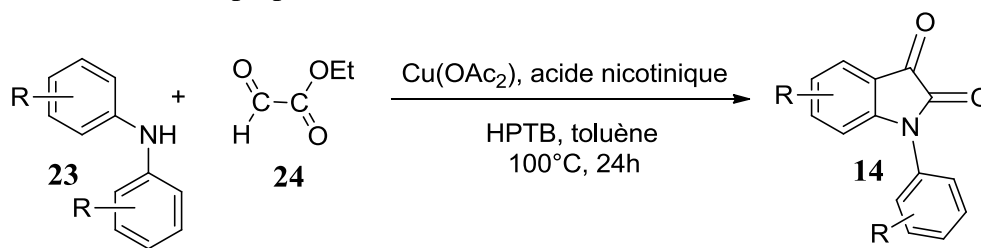
présence du dichlorure de cuivre, donnant le produit désiré avec un rendement de 90% (schéma 8).



**Schéma 8**

### II.1.6. Méthode de Liu

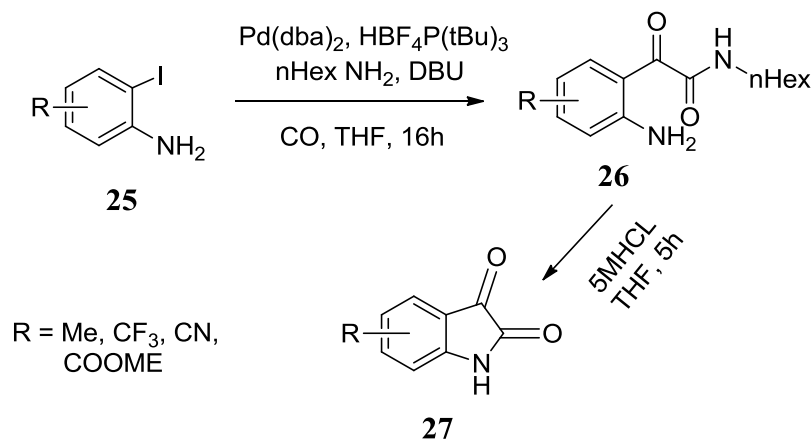
Liu et al.,<sup>[31]</sup> ont décrit une nouvelle réaction d'acylation, catalysée par le cuivre, d'anilines secondaires par le glyoxalate d'éthyle. Les dérivés de l'indoline-2,3-dione correspondants ont été ainsi préparés (schéma 9).



**Schéma 9**

### II.1.7. Méthode de Laursen

Une nouvelle procédure pour la préparation facile d'isatines libres et N-substituées, a été réalisée à partir des 2-iodoanilines<sup>[32]</sup>. Ainsi la double carbonylation catalysée par le palladium, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, induite par l'acide, il était possible d'obtenir des isatines avec des rendements bons à excellents (schéma 10).



**Schéma 10**

### II.1.8. Méthode de Shrestha

Une méthode intéressante a été développée par Shrestha et al.,<sup>[33]</sup> pour la synthèse des dérivés de l'isatine, utilisant comme précurseurs du cuivre de 3-diazoquinoline-2,4-diones qui subissent une réaction de contraction du cycle, due à un réarrangement de Wolff, mettant en jeu des réactions de décarboxylation, bromation, substitution et déshydratation (schéma 11).

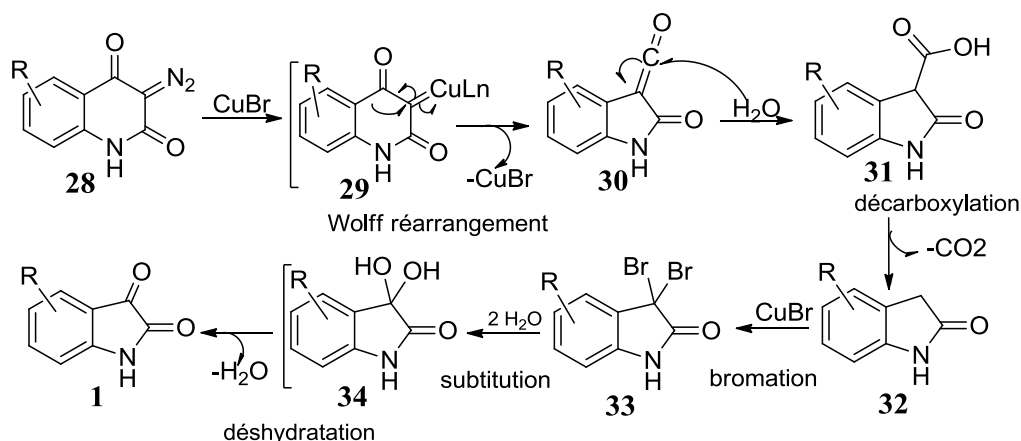


Schéma 11

### II.1.9. Oxydation des dérivés indoliques

L'une des tendances modernes de la synthèse des dérivés de l'isatine, est l'oxydation de l'indole et de ses dérivés. La présence d'une plate-forme hétérocyclique établie, la stabilité relative à l'ouverture du cycle et la disponibilité commerciale des dérivés indoliques, sont les principaux avantages de cette approche.

Dans ce contexte, il a été montré que plusieurs réactifs iodés pouvaient être utilisés dans une réaction d'oxydation douce et régiosélective, des indoles conduisant avec des bons rendements aux isatines correspondantes.

De même, Yadav et al.,<sup>[34]</sup> ont montré que les indoles substitués, peuvent être convertis en dérivés d'isatine correspondants avec des rendements élevés, lors de l'action de l'acide 2-iodo-benzoïque (IBX) en présence de chlorure d'indium (III) à 80°C (schéma 12).

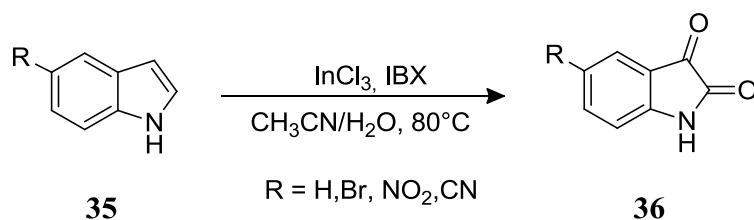
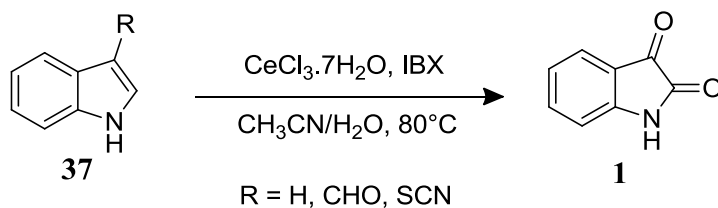


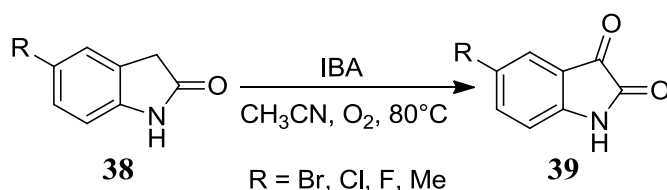
Schéma 12

Yadav et al., <sup>[35]</sup> a montré que l'isatine non substituée peut être obtenue par oxydation, favorisée par  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , d'indoles contenant un substituant formyle ou thiocyanate en position 3 (schéma 13).



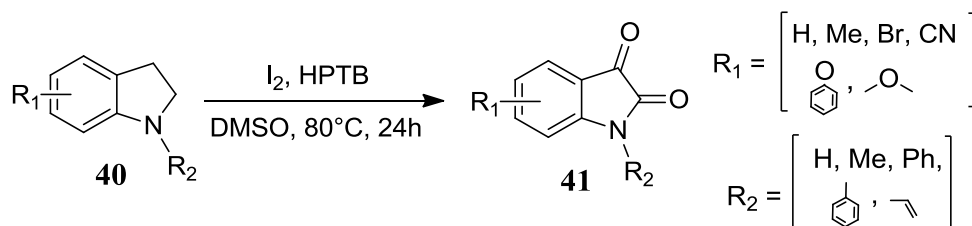
**Schéma 13**

Très récemment, Bindu et al., <sup>[36]</sup> ont décrit un procédé simple pour oxyder les oxindoles avec de l'oxygène en présence de l'acide iodobenzoïque (IBA). Ils ont préparé les isatines disubstituées en position 5 (bromo, chloro, fluoro, méthyl) avec des rendements élevés. Il est à noter que la réaction d'oxydation n'a pas eu lieu dans le cas du 5-nitrooxindole (schéma 14).



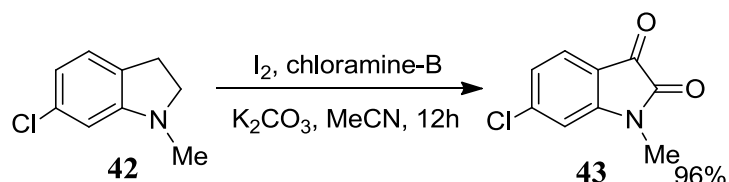
**Schéma 14**

La recherche de réactifs moins coûteux, plus simples et plus accessibles lors de la synthèse des dérivés de l'isatine, a conduit à l'utilisation de l'iode moléculaire dans ce type de réactions. Ainsi, Zi et al., <sup>[37]</sup> ont trouvé que l'iode moléculaire, en présence de 5 équivalents de l'hydroperoxyde de tert-butyle (HPTB) comme co-oxydant, a permis de convertir des indolines substituées, en isatines avec des rendements variant de 11-89% (schéma 15). Parmi les exemples décrits, les 5-bromo-, 1-phényl-, 4-cyano- et 1-allylindolines ont conduit aux isatines correspondantes avec des rendements plus faibles (11%, 23%, 26% et 31%, respectivement).



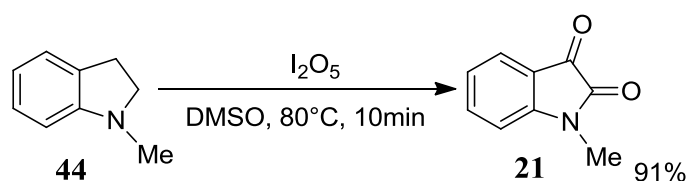
**Schéma 15**

Lui et al.,<sup>[38]</sup> ont montré, plus tard, que l'iode moléculaire pourrait être utilisé comme catalyseur pour l'oxydation des indolines en présence de la chloramine B. Dans cette approche, l'iode agit comme un activateur de la chloramine B, générant un intermédiaire hautement réactif, de formule  $\text{PhSO}_2\text{NICl}$  et présentant des propriétés oxydantes (schéma 16).



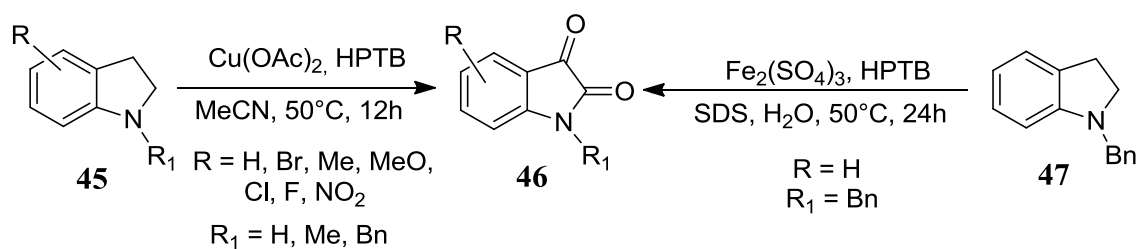
**Schéma 16**

En 2017, Wang et Jiang<sup>[39]</sup> ont été les premiers à mettre en évidence, l'utilisation du pentoxyde de l'iode, un composé d'iode hypervalent inorganique, dans la synthèse des isatines. Dans ce processus qui se déroule à 80°C, une large gamme d'indolines a été impliquée. Il est important de noter que l'utilisation de cette approche a permis de préparer les 5-formyl-, 5-cyano-, 5-carbométhoxy- et 1-propargylisatines avec des rendements élevés et sans formation de sous-produits (schéma 17).



**Schéma 17**

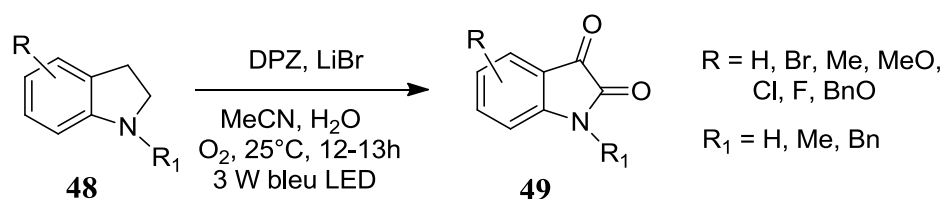
Plusieurs dérivés d'indoline portant des substituants sur l'atome d'azote ou sur le cycle aromatique, ont été convertis en isatines correspondantes, en utilisant l'acétate de cuivre (II) comme catalyseur et le HPTB comme oxydant (schéma 18)<sup>[40]</sup>, avec de bons rendements (75-90%).



**Schéma 18**

L'oxydation de la 1-benzylindoline avec le HPTB, conduisant aux 1-benzylisatines **49** <sup>[41]</sup>, a été réalisée, selon une catalyse par Fe (III), en présence du tensioactif anionique : le dodécylsulfate de sodium (SDS) (schéma 18).

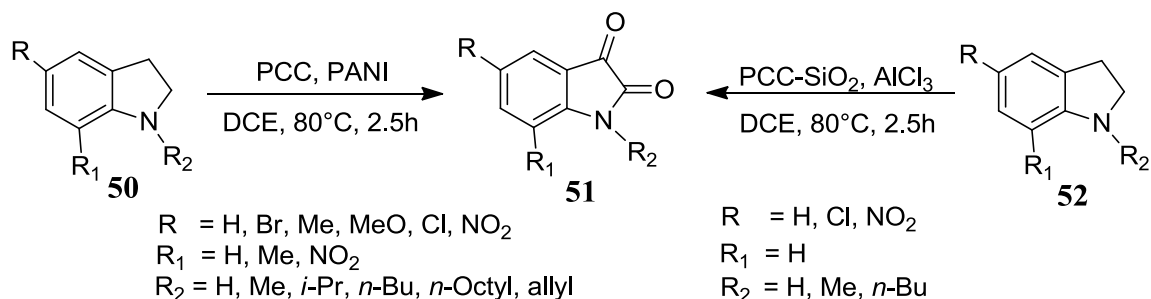
Selon les principes de la chimie verte et compte tenu de l'utilité de développer de nouvelles méthodes de synthèse des dérivés de l'isatine, un procédé d'oxydation des indoles avec le dioxygène en présence d'un photosensibilisateur le DPZ, dérivé de la dicyanopyrazine, a été développé <sup>[42]</sup> (Schéma 19).



**Schéma 19**

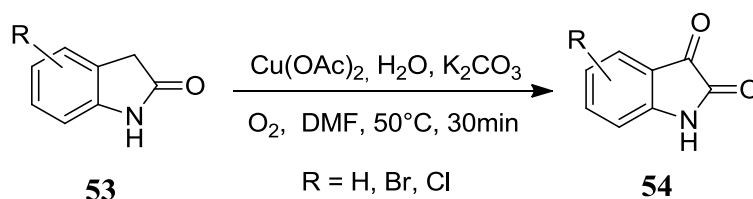
Il a également été montré que l'isatine pouvait être obtenue par oxydation de l'indoline avec de l'oxygène dissous dans une suspension aqueuse du dioxyde de titane sous irradiation avec une lampe au mercure (120 W) <sup>[43]</sup>.

L'utilisation du chlorochromate de pyridinium (PCC) en tant qu'agent oxydant polyvalent et doux en synthèse organique a déjà été mise en évidence <sup>[44]</sup>. En 2008, Kumar et al., <sup>[45]</sup> ont été, les premiers à utiliser le PCC dans la synthèse des isatines. Ils ont montré que les indolines portant différents substituants pourraient être oxydées en indolin-2,3-diones avec des rendements élevés en utilisant le PCC. Un rôle clé d'un sel de polyaniline (PANI) en tant que catalyseur acide a également été décrit (Schéma 20). Plus tard, cette approche a été modifiée en utilisant le trichlorure d'aluminium comme catalyseur <sup>[46]</sup>.



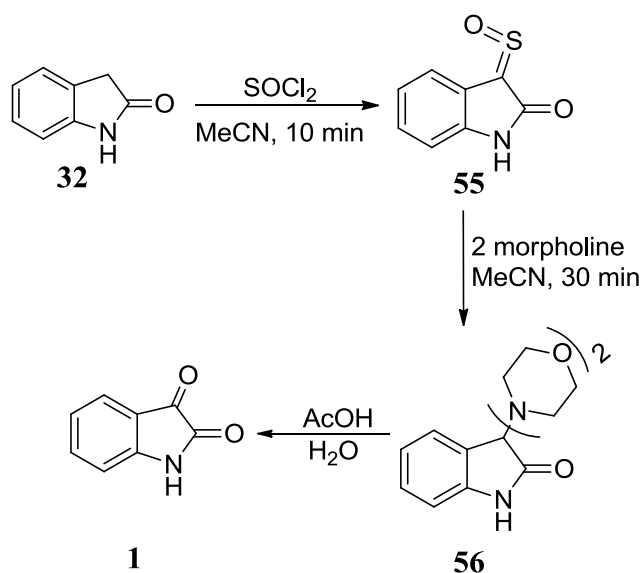
**Schéma 20**

Yu et al., <sup>[47]</sup> ont montré que les isatines substituées par un groupe aryle peuvent être obtenues par oxydation catalysée par le cuivre, des oxindoles **53** par l'oxygène (Schéma 21).



**Schéma 21**

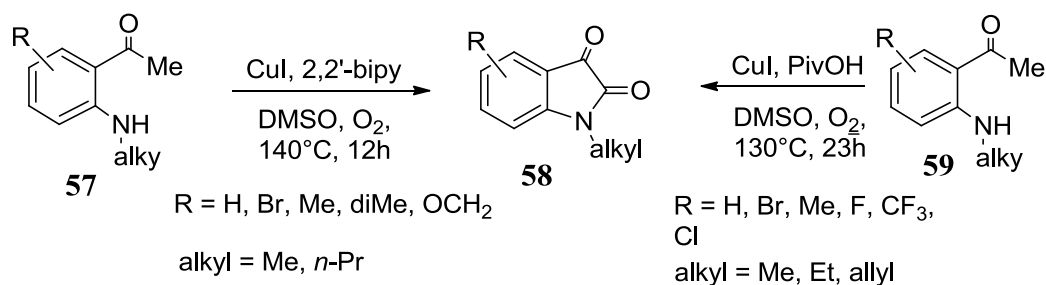
En utilisant des réactifs simples et des conditions réactionnelles douces, Bergman et Romero <sup>[48]</sup> ont développé une voie non catalytique sans source de radicaux et en absence de métal, pour la synthèse de l'isatine **1**. Cette réaction s'effectue en trois étapes (Schéma 22).



**Schéma 22**

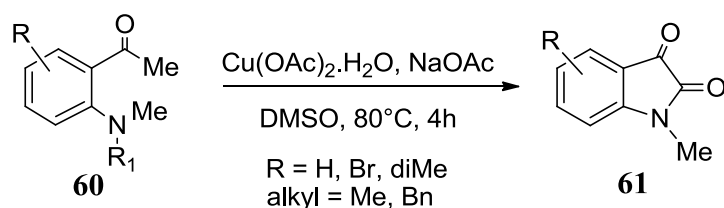
### II.1.10. Cyclisation des *o*-aminoacétophénone

Les tendances actuelles dans la transformation des liaisons C-H, et la formation de nouvelles liaisons C-C et C-hétéroatomes, reposent, principalement, sur des réactions catalysées par des métaux de transition <sup>[49]</sup>. Compte tenu de la possibilité d'obtenir des  $\alpha$ -cétoamides, par amination oxydante intramoléculaire C-H <sup>[50]</sup>, la réaction de cyclisation par oxydation intramoléculaire des 2-(N-alkylamino) acétophénone, sous l'action du dioxygène, en présence d'iodure de cuivre (I), s'est avérée fructueuse pour obtenir des 1-alkylisatines <sup>[51]</sup> (schéma 23).



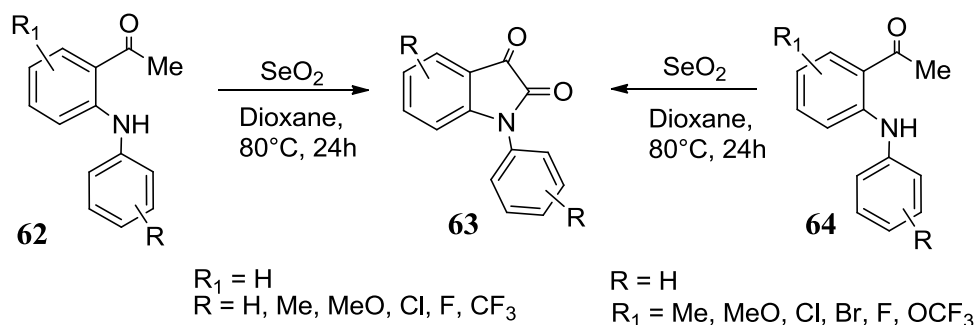
**Schéma 23**

Cette approche a été étendue aux N-arylanilines. Dans ce cas, de l'*o*-dichlorobenzène (*o*-DCB) a été utilisé comme solvant pour donner les 1-arylisatines correspondantes avec des rendements allant 26% à 81%. Il est intéressant de noter que, les aminoacétophénones tertiaires peuvent également subir une telle réaction de cyclisation, qui s'effectue selon un procédé de déméthylation (débenzylation), pour former des dérivés de la 1-méthylisatine <sup>[52]</sup> (schéma 24).



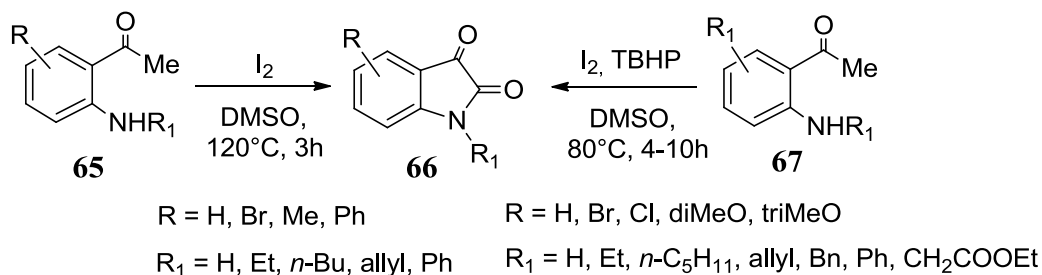
**Schéma 24**

Il est à noter que le dioxyde de sélénium est largement utilisé dans la synthèse organique comme oxydant doux et chimiosélectif des groupes méthyle, méthylène et vinylique C-H, pour former un groupe C=O <sup>[53]</sup>. Ce réactif a également trouvé une application dans la synthèse des isatines. Ainsi, Liu et al., <sup>[54]</sup> ont décrit la conversion, avec un bon rendement, de 2-(arylamino)-acétophénones en les N-arylisatines correspondantes, en utilisant l'oxyde de sélénium (schéma 25).



**Schéma 25**

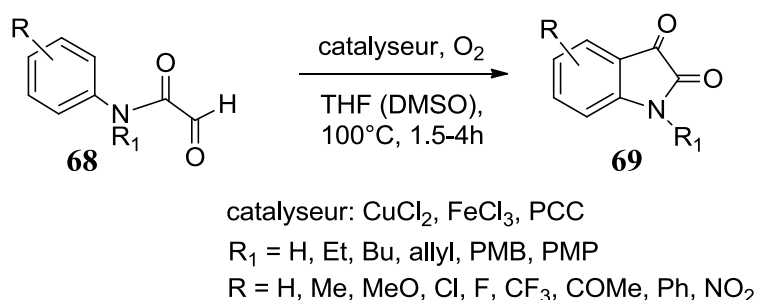
Une autre voie de synthèse des isatines substituées, simple et générale a mis en jeu l'oxydation de Kornblum des 2-aminoacétophénones, en utilisant un système I<sub>2</sub>/DMSO <sup>[55]</sup> (Schéma 26).



**Schéma 26**

### II.1.11. Cyclisation de N-acylanilines

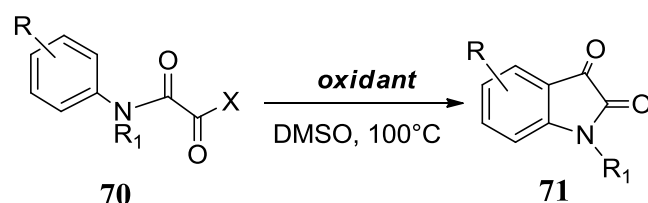
Parmi toutes les tendances actuelles dans la synthèse des dérivés de l'isatine, une place particulière est occupée par les réactions de cyclisation oxydative intramoléculaires des N-acylanilines. La facilité de synthèse de ces substrats, a conduit à une large utilisation de cette approche pour la synthèse de N-alkyl- et N-arylisatines hautement fonctionnalisées. Le schéma 27 met en évidence l'importance de ce procédé pour la préparation d'isatines, impliquant une cyclisation oxydative catalytique de 2-oxo-N-phénylacétamide, en présence de l'oxygène <sup>[56]</sup>. Les meilleurs rendements des produits souhaités (70% à 93%), ont été obtenus, en utilisant le chlorure de fer (III) comme catalyseur <sup>[56]</sup>.



**Schéma 27**

Il a également été montré que les dérivés de l'isatine peuvent être préparés *in situ* lors de la condensation d'anilines secondaires avec le glyoxalate d'éthyle, suivie d'une oxydation avec du HPTB, présence de l'acétate de cuivre (II) comme catalyseur <sup>[57]</sup>.

En oxydant des  $\alpha$ -halogéno (hydroxy) acétanilides avec de l'oxygène ou du peroxyde d'hydrogène [27, 58], les intermédiaires obtenus lors de cette approche sont formés *in situ*, puis cyclisés en isatines correspondantes, portant des groupes donneurs ou électro-attracteurs d'électrons (Schéma 28).



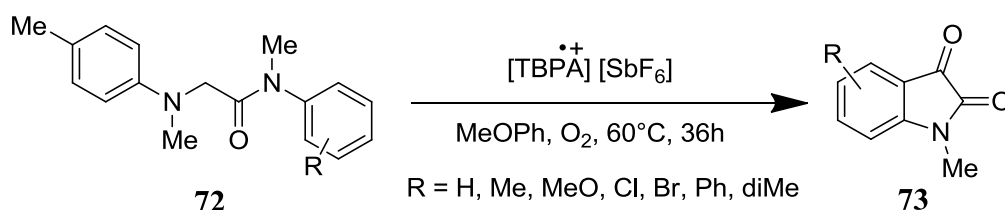
R = H, Me, MeO, Cl, Br, Ph, NO<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> = Me, Et, *n*-Bu, allyl, Bn, PMB

**oxydant:** CuI/O<sub>2</sub> (X = Cl, Br); RuCl<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> (X = OH); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (X = OH)

**Schéma 28**

Parmi un certain nombre de procédés basés sur la transformation d'acétanilides  $\alpha$ -fonctionnalisés, celui impliquant la cyclisation oxydante par voie radicalaire des N-arylglycine-amides, a permis de conduire à une large gamme d'isatines substituées, est notable [59] (schéma 29).

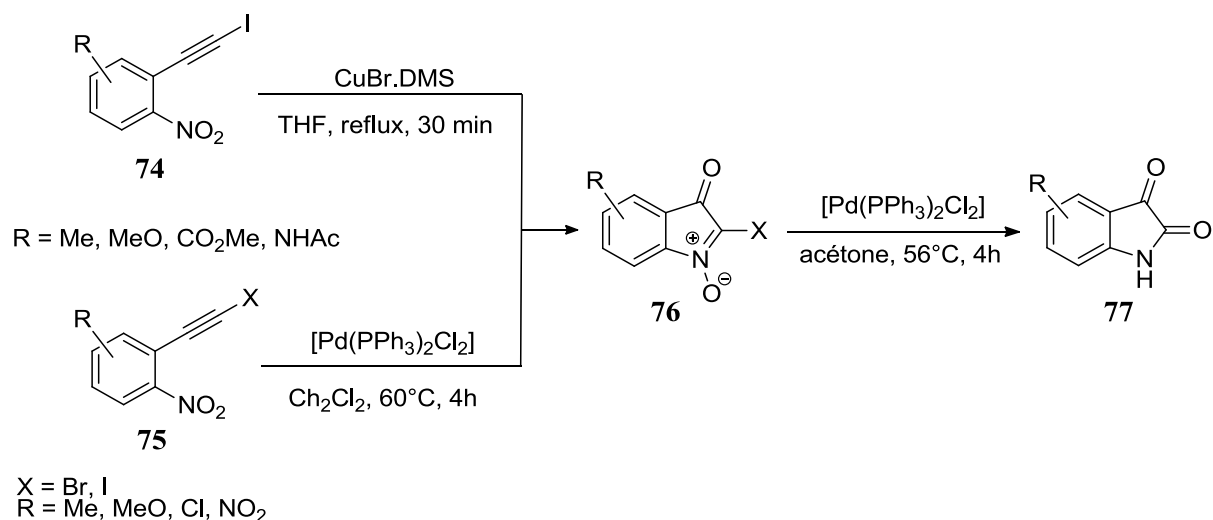


R = H, Me, MeO, Cl, Br, Ph, diMe

**Schéma 29**

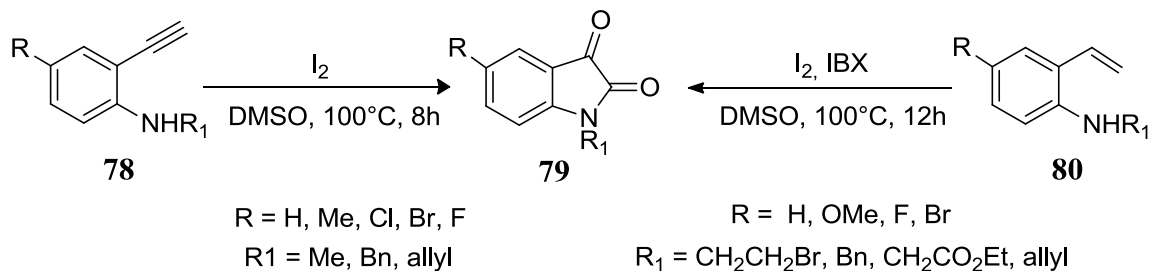
### II.1.12. Autres méthodes de synthèse des dérivés de l'isatine

La méthode développée par Söderberg [60-61] consiste en une hétérocyclisation catalytique de 1-(2-haloéthynyl)-2-nitrobenzènes, et conduit à la formation de 2-iodo(bromo)isatogènes qui, en outre, chauffée dans l'acétone, se transforment en isatines aryl-substituées correspondantes avec des rendements modérés à élevés (Schéma 30).



**Schéma 30**

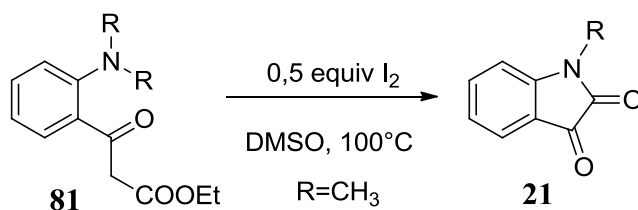
Satish et al., <sup>[62]</sup> ont décrit une séquence d'addition iodation-Kornblum oxydation-nucléophile pour la synthèse d'isatines diversement substituées, à partir d'*o*-aminostyrènes ou d'*o*-aminophénylacétylènes (Schéma 31).



**Schéma 31**

Il est important à noter que l'utilisation de 2 équivalents de l'iode  $\text{I}_2$  (dans le cas de  $\text{R} = \text{H}$ ), conduit à la formation de 5-iodoisatines avec des rendements élevés (76-82%).

Satish et al., ont réalisé, avec succès, la synthèse des dérivés de l'isatine, en utilisant les 2-amino- $\beta$  cétoesters (schéma 32).



**Schéma 32**

## II.2. Méthodes synthétiques traditionnelles

### II.2.1. Méthode de Sandmeyer

La méthode développée par Sandmeyer <sup>[63]</sup> est la plus ancienne et la plus fréquemment utilisée pour la synthèse de l'isatine. Elle consiste à faire réagir des anilines avec de l'hydrate de chloral et du chlorhydrate d'hydroxylamine dans du sulfate de sodium aqueux, pour former un isonitroacétanilide qui a, ensuite, été traité avec l'acide sulfurique concentré, pour fournir des dérivés de l'isatine avec un rendement global supérieur à 75%. La méthode s'applique, également, aux anilines avec des substituants électroattracteurs, telle que la 2-fluoroaniline <sup>[64]</sup> et à certaines amines hétérocycliques, telle que la 2-aminophénoxanthine <sup>[65-66]</sup> (schéma 33).

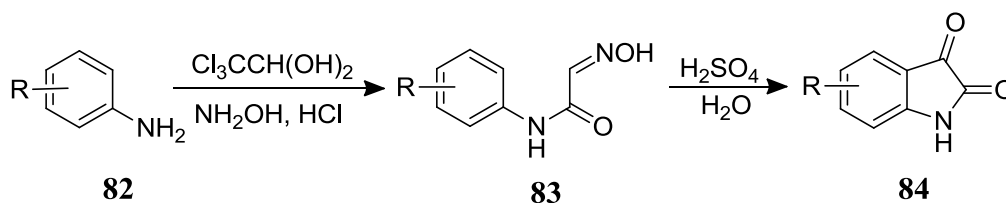
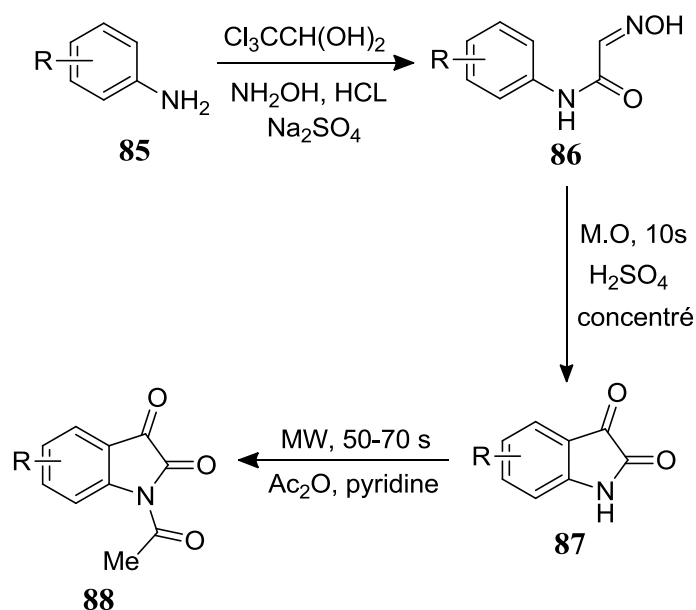


Schéma 33

Cette méthode présente certains avantages économiques, car les réactifs sont peu coûteux et facilement disponibles, et les rendements sont généralement élevés. Récemment, la méthodologie Sandmeyer a été modifiée par l'incorporation de l'éthanol comme co-solvant <sup>[67]</sup>. Cette modification s'est révélée particulièrement utile dans les cas où le dérivé de l'aniline est insoluble dans le système réactionnel classique. L'application de la méthodologie Sandmeyer modifiée a permis la synthèse de la 4,6-dibromoisatine, un intermédiaire clé pour la synthèse du produit naturel marin, la convolutamydine A, avec un rendement de 85%. Ce qui représente une amélioration de rendement de plus de 70%. L'utilisation de l'irradiation micro-ondes au cours des deux étapes de la méthode de Sandmeyer a été étudiée, et cette procédure modifiée a également été utilisée pour la synthèse de la convolutamydine A <sup>[68]</sup>.

Islam et al., <sup>[69]</sup> ont montré que l'irradiation par micro-ondes (M.O) pouvait être utilisée efficacement pour la synthèse d'isatines biologiquement importantes telles que les N-acétylisatines (Schéma 34).



**Schéma 34**

### II.2.2. Procédure de Stolle

Dans la procédure de Stolle, les anilines réagissent avec le chlorure d'oxalyle pour former un chlorooxalylanilide intermédiaire, qui peut être cyclisé en présence d'un acide de Lewis, habituellement le chlorure d'aluminium ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  <sup>[70]</sup>, bien que  $\text{TiCl}_4$  <sup>[71]</sup> ait également été utilisé pour donner l'isatine correspondante. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de 1-arylisatines <sup>[72-73]</sup> et d'isatines polycycliques dérivées de la phénoxazine, de la phénothiazine et de la dibenzoazépine <sup>[74]</sup> ainsi que de l'indoline <sup>[75]</sup>.

### II.2.3. Méthode de Martinet

La méthode de Martinet <sup>[76]</sup> implique l'utilisation de l'ester d'oxomalonate en milieu acide avec l'aniline pour obtenir l'acide 3-(3-hydroxy-2-oxindole) carboxylique comme intermédiaire qui après décarboxylation permet d'obtenir l'isatine. Cette méthode a été appliquée avec succès pour la synthèse de la 5,6-diméthoxyisatine, à partir du 4-aminoveratrole; tandis que l'utilisation de la 2,4-diméthoxyaniline a été moins efficace, a donné des rendements plus faibles (Schéma 35). Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'analogues de la (E)-styrylisatine <sup>[77-79]</sup>.

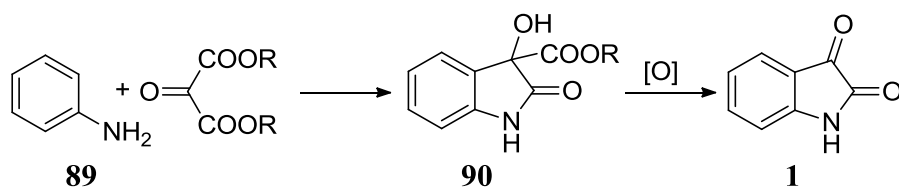


Schéma 35

#### II.2.4. Méthode de Gassman

Une procédure, différente et générale, développée par Gassman, offre une autre option pour la synthèse des isatines<sup>[80-82]</sup>. Cette méthode met en jeu la formation et l'oxydation d'un intermédiaire 3-méthylsulfanyl-2-oxindole<sup>[83-85]</sup>, pour donner les isatines substituées correspondantes avec un rendement de 40% à 81%. Deux méthodes complémentaires pour la synthèse des 3-méthylsulfanyl-2-oxindoles ont été développées, et la méthodologie de choix dépend de l'effet électronique des substituants portés par le cycle aromatique. Lorsque des groupes électroattracteurs sont présents, le dérivé d'oxindole peut être synthétisé via un intermédiaire N-chloroaniline qui réagit, avec un ester méthylsulfonylacétate pour fournir le sel d'azasulfonium (Méthode 1, Schéma 36). Dans le cas des groupes donneurs d'électrons qui déstabilisent l'intermédiaire N-chloro et donnent des rendements moindres du sel d'azasulfonium, une autre manière de générer ce sel a été conçue. Le sel de chlorosulfonium a été préparé par réaction du chlore gazeux avec le thioester de méthyle puis traité avec l'aniline appropriée (méthode 2, schéma 36).

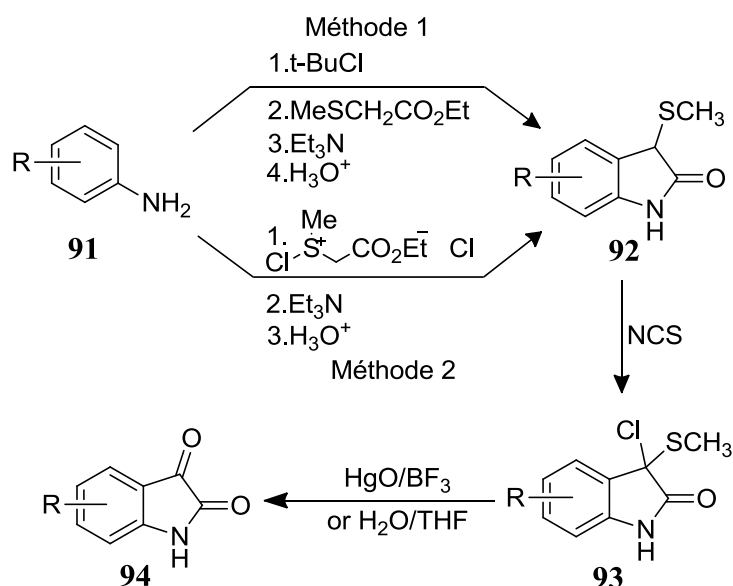


Schéma 36

Diverses méthodologies ont été conçues pour la conversion de ces oxindoles en isatines. La réaction avec le N-chlorosuccinimide génère les 3-chloro-3-méthylsulfonyl-2-oxindoles instables, qui ont été hydrolysés en isatines en présence de l'oxyde mercurique rouge et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dans du THF aqueux. L'hydrolyse en l'absence de ces réactifs, donne un mélange de l'isatine et du 3,3-diméthylsulfonyl-2-oxindole cétal <sup>[86]</sup>. L'oxydation à l'air des méthylsulfonyl-oxindoles, en présence d'une base dans du méthanol aqueux, a également entraîné la formation de l'isatine correspondante.

Compte tenu des problèmes et difficultés liés à l'utilisation du chlore gazeux nécessaire à la préparation du sel de chlorosulfonium (Schéma 36, Méthode 2), une procédure modifiée pour la synthèse d'oxindole de Gassman (Schéma 37), a été décrite par Wright et al., <sup>[87]</sup> pour générer ce composé **97**, à partir de la réaction du sulfoxyde correspondant **96** avec le chlorure d'oxalyle.

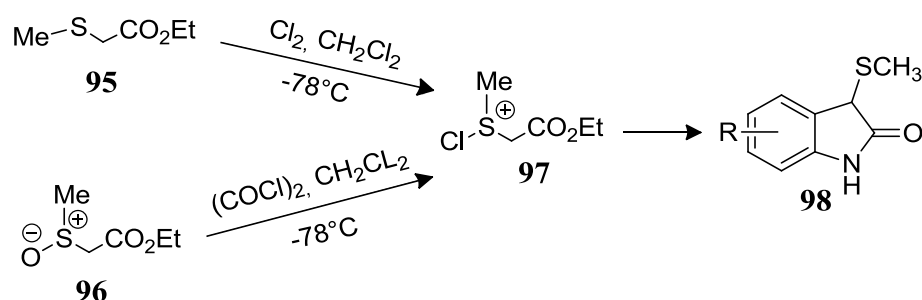


Schéma 37

### II.2.5. Métallation des dérivés de l'aniline

Cette méthode de synthèse des isatines repose sur l'*o*-métallation dirigée (DoM) des N-pivaloyl- et N-(t-butoxycarbonyl)anilines <sup>[88]</sup>. Les dianions correspondants sont traités avec l'oxalate de diéthyle et les isatines sont obtenues après déprotection et cyclisation des  $\alpha$ -cétoesters intermédiaires (schéma 38). Cette méthode a l'avantage d'être régiosélective pour la synthèse d'isatines 4-substituées, à partir d'anilines méta-substituées où le substituant est un groupe dirigeant la métallation (par exemple, OMe).

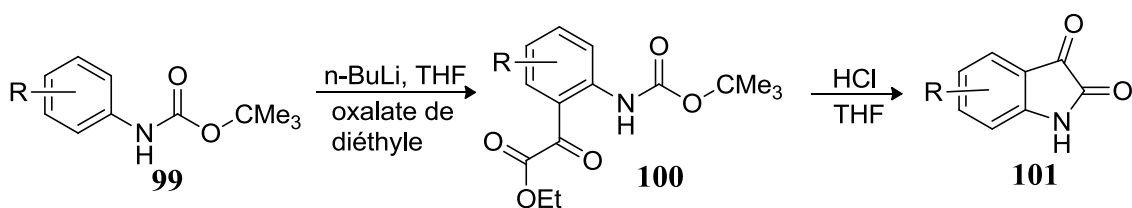


Schéma 38

Une méthode d'échange métal-halogène a été décrite pour la synthèse d'isatine <sup>[89]</sup> (schéma 39) par lithiation d'*o*-bromo-phénylurées, carbonylation et cyclisation intramoléculaire ultérieure, pour donner les produits souhaités avec un rendement de 71% à 79%.

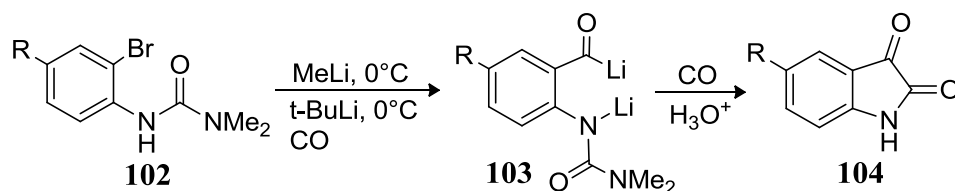


Schéma 39

### III- Etude de la réactivité de l'isatine

#### III.1. N-Alkylation

Diverses méthodes ont été utilisées pour la préparation d'isatines N-alkylées qui peuvent être réalisées avec succès dans des conditions basiques, en utilisant des chlorures, bromures et iodures d'alkyle; ainsi que des halogénures d'allyle, de benzyle et de propargyle réactifs. Le chauffage conventionnel est souvent utilisé pour produire les isatines N-alkylées, à partir de 40-100°C à reflux. En général, la N-alkylation de l'isatine s'effectue, en faisant réagir le substrat d'isatine avec toute variété de base et de solvants, pour générer le sel de l'isatine qui réagit ensuite avec un halogénure d'alkyle pour produire une N-alkyl isatine (schéma 40).

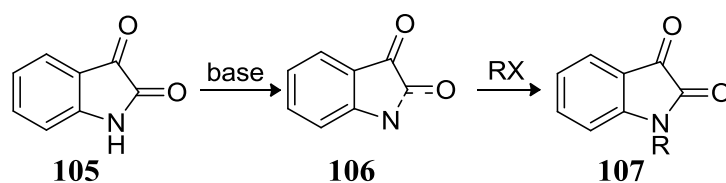
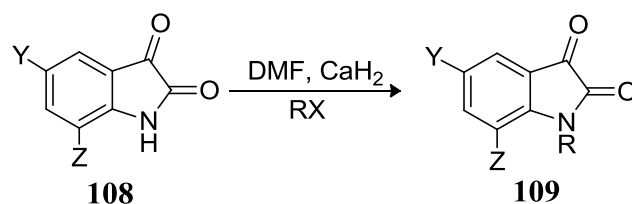


Schéma 40

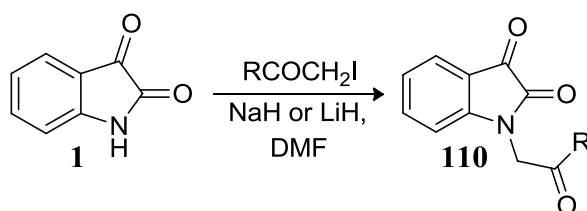
Très peu de dérivés 7-substitués ont été rapportés; cependant une méthode de N-alkylation des isatines, introduite par Garden <sup>[90]</sup>, implique l'utilisation de l'hydruure de calcium comme base dans le N, N-diméthylformamide (DMF) à 40-50°C pour produire les N-alkylisatine 7-substituées possédant des groupes attracteurs d'électrons liés au noyau aromatique. Ces derniers, substitués en position 5 et 7, réagissent plus facilement avec l'hydruure de calcium CaH<sub>2</sub> à température ambiante. L'utilisation de CaH<sub>2</sub> est bénéfique en

raison de la facilité avec laquelle il peut être manipulé et exposé à l'atmosphère, en particulier, dans les climats humides, par rapport à l'hydrure de sodium (schéma 41).



**Schéma 41**

L'hydrure de sodium est une base très forte qui est le plus souvent utilisée pour effectuer la N-alkylation des isatines, en utilisant des halogénures d'alkyle <sup>[91-94]</sup>. De plus, il a été rapporté que l'alkylation directe de l'isatine par les halométhylcétones a été réalisée, en utilisant l'hydrure de sodium ou l'hydrure de lithium dans le DMF anhydre à des températures allant de -15°C aux températures ambiantes, pour former les N-acétylisatines ou N-phénacylisatines (schéma 42).<sup>[95]</sup>



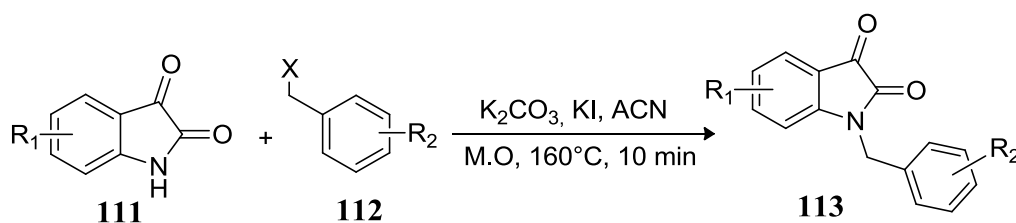
**Schéma 42**

Bien que le chauffage classique soit utilisé pour générer des produits N-alkylés à grande échelle, il présente également certains inconvénients, notamment: la labilité en présence de base du noyau d'isatine; l'utilisation de réactifs dangereux tels que les hydrures métalliques nécessitant des solvants anhydres; l'utilisation de solvants organiques aprotiques à haut point d'ébullition, conduisant à des mélanges complexes; l'utilisation de solvants cancérigènes dans certains cas, et des réactions secondaires dues à la présence de céto-carbonyles <sup>[96]</sup>.

En outre, certaines réactions classiques peuvent être longues, impliquant des temps de réaction de plusieurs heures ou jours avec formation consécutive de sous-produits indésirables. Ainsi, l'irradiation par micro-ondes (M.O) a gagné en popularité au cours des dernières décennies en tant que source d'énergie alternative; et elle est particulièrement utilisée car elle accélère une grande variété de réactions et minimise la décomposition thermique des produits. Plusieurs études ont été publiées sur les avantages de l'irradiation par M.O pour la synthèse organique, qui impliquent des réactions à plusieurs composants <sup>[97]</sup>, des réactions organiques classiques <sup>[98]</sup> et une synthèse organique verte <sup>[99]</sup>. Plus récemment, la

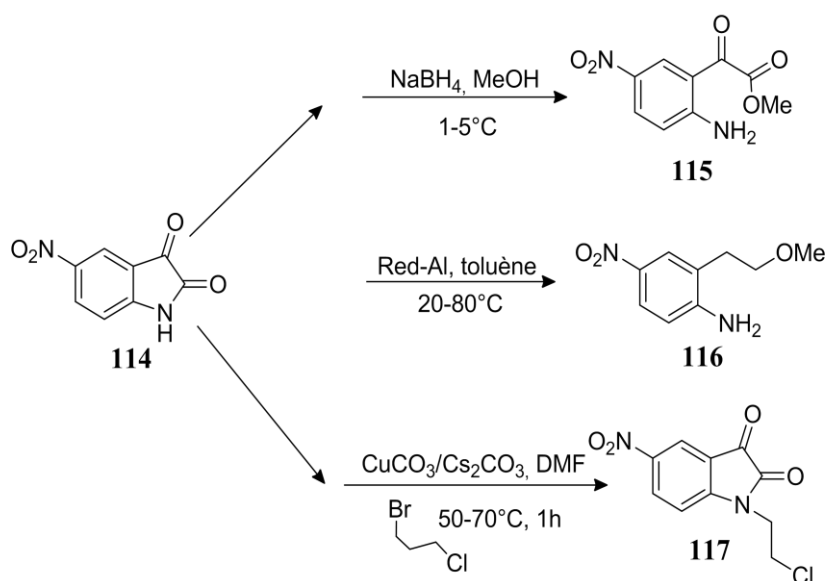
N-alkylation favorisée par micro-ondes des isatines a été réalisée en utilisant diverses conditions réactionnelles; cependant les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le carbonate de potassium ou le carbonate de césium et quelques gouttes de DMF ou N-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) <sup>[96]</sup>.

L'utilisation de l'hydrure de potassium comme catalyseur pour la N-alkylation des isatines, a été signalée, pour la première fois, par Torres et al., <sup>[100]</sup> suivie de Vine et al., <sup>[101]</sup> Dans une étude décrivant les premiers modulateurs allostériques positifs du sous-type 5 de l'acétylcholine muscarinique. Lindsey et al., <sup>[102]</sup> ont développé une procédure micro-onde parallèle, pour la préparation d'une variété de N-benzylisatines à partir d'isatines substituées et d'une variété d'halogénures de benzyle en employant le carbonate de potassium et l'iodure de potassium comme catalyseurs dans l'acétonitrile (ACN) (schéma 43).



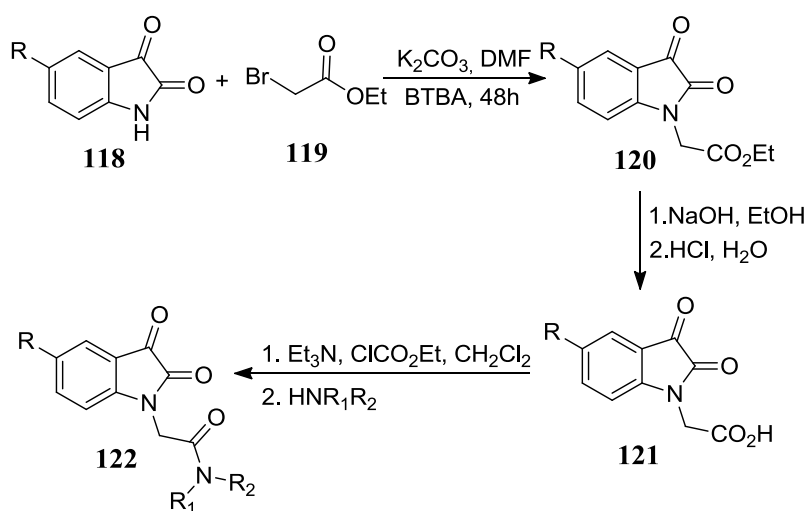
**Schéma 43**

Torisawa et al., <sup>[103]</sup> ont montré que les tentatives de réduction de la 5-nitroisatine par Red-Al ou NaBH<sub>4</sub> permettaient d'obtenir des produits à cycle ouvert. Compte tenu de la susceptibilité de la 5-nitroisatine à subir un clivage nucléophile de la liaison N<sub>1</sub>-CO dans des conditions basiques, un nouveau protocole modifié a été développé pour la N-alkylation de ces dérivés, en utilisant une combinaison de base douce de carbonate de cuivre et carbonate de césium dans le DMF anhydre pour obtenir le composé **117**. Cette combinaison de réactifs a montré une nucléophilie accrue à l'azote par la complexation entre le cuivre et l'azote amidique.



**Schéma 44**

De même Bouhfid et al.,<sup>[104]</sup> ont réalisé la N-carboxyméthylation de l'isatine dans des conditions basiques, en présence de carbonate de potassium dans le DMF, permettant la formation de la base conjuguée d'isatine suivie d'une alkylation pendant 48 heures à température ambiante avec le bromoacétate d'éthyle, en utilisant le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) comme catalyseur de transfert de phase. La fonction ester du composé **120** a été saponifiée en acide carboxylique correspondant, en utilisant l'hydroxyde de sodium pendant 4 heures à température ambiante dans de l'éthanol/eau, puis neutralisée avec HCl aqueux. Les amides ont ensuite été préparés par traitement avec du chloroformiate d'éthyle et de la triéthylamine, pendant 30 minutes à  $-10^{\circ}\text{C}$ , suivi d'une réaction avec les amines souhaitées pendant 2 heures (schéma 45).



**Schéma 45**

### III.2. N-Arylation

La N-arylisatine peut être obtenue à partir de l'isatine avec des rendements quantitatifs par réaction avec le diacétate de triphénylbismuth et l'oxyde cuivrique sous atmosphère inerte <sup>[105]</sup>, ou à partir de bromures d'aryle et d'oxyde cuivrique <sup>[106]</sup>.

La N-phényl isatine a été synthétisée en faisant réagir de l'isatine avec du chlorobenzène en présence de la triéthylamine <sup>[107]</sup> (schéma 46).

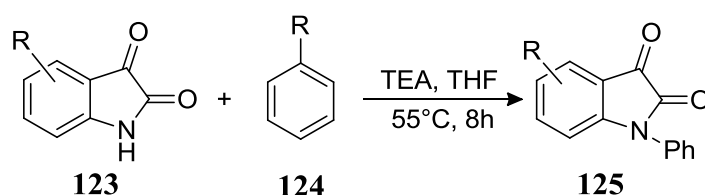


Schéma 46

### III.3. N-Acylation

La synthèse de N-acylisatines dans diverses conditions a été décrite en utilisant des chlorures d'acyle ou des anhydrides au reflux. La réaction peut être effectuée sans additifs <sup>[108]</sup> ou en utilisant l'acide perchlorique dans le benzène, la triéthylamine dans du benzène <sup>[109]</sup>, la pyridine dans du benzène <sup>[110]</sup> ou la triéthylamine dans le chloroforme <sup>[111-112]</sup> comme catalyseurs; ou par conversion de l'isatine en isatide de sodium, en utilisant l'hydruure de sodium dans le toluène au reflux et réaction avec des chlorures d'acyle <sup>[113]</sup>.

Les dérivés N-acylisatines sont obtenus par acylation de l'isatine avec des anhydrides d'acides carboxyliques en présence d'acide perchlorique <sup>[114]</sup>. La formation d'isatines N-acétyl-substituées a été rapportée par traitement d'isatines avec l'anhydride acide <sup>[115-116]</sup> (schéma 47).

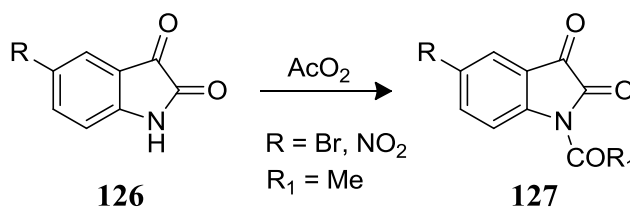
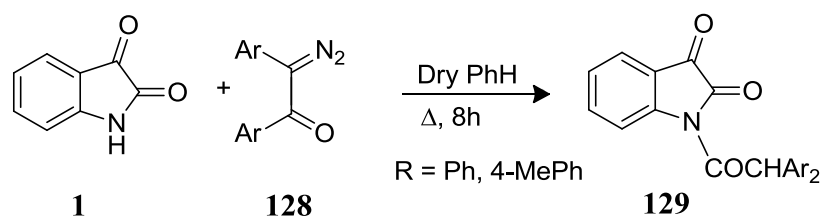


Schéma 47

De même, Lesogo et Singh <sup>[117]</sup> ont synthétisé la N-(diphénylacyl)isatine en faisant réagir l'isatine avec le diphénylcétène, généré *in situ* par décomposition thermique de la 2-diazo-1,2-diphényléthanone (schéma 48).



**Schéma 48**

### III.4. N-Sulfonylation

Les N-sulfonylisatines sont obtenues à partir de la réaction des chlorures d'isatine et de sulfonyle en appliquant les mêmes méthodologies que celles utilisées pour obtenir les 1-acylisatines. Par exemple, la 1-tosylisatine est formée avec un rendement allant de 71% à 74% par action du chlorure de tosyloxy sur l'isatine, en présence de la triéthylamine ou avec le sel de sodium de l'isatine <sup>[118]</sup>.

### III.5. Réactions de Mannich

La réaction de Mannich est facilement appliquée aux isatines. Les produits de cette réaction, les N-aminométhylisatines (bases de Mannich), peuvent également être obtenus, à partir des dérivés N-hydroxyméthyles par réaction avec une amine <sup>[119]</sup> ou par réaction avec le chlorure d'acétyloxy pour conduire à la N-chlorométhylisatine qui peut être traitée par le phtalimide de potassium pour donner les N-phtalimidométhyle ou N-alcoxyméthylisatines correspondantes <sup>[120]</sup>. La réaction de Mannich peut, également, être réalisée avec des dérivés de l'isatine, tels que les isatine-3-hydrazones <sup>[121]</sup> et les isatine-3-thiosemicarbazones <sup>[122]</sup>.

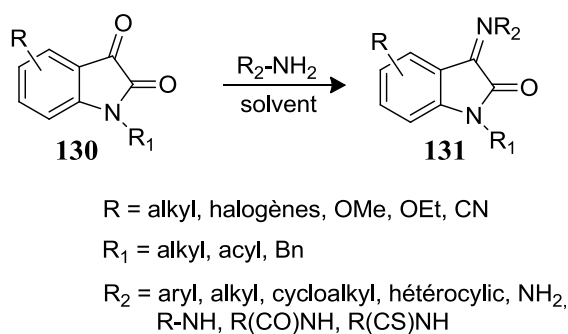
### III.6. N-Halogénéation

La 1-chloroisatine a été obtenue par traitement de l'isatine avec l'hypochlorite de sodium dans l'acide acétique <sup>[123-124]</sup>. Le mélange du sel de sodium de l'isatine et du bis-trifluoroacétate de phényliode (III), conduit à la formation de la N-[phényliode (III)] bis-isatine avec un rendement de 85% <sup>[125]</sup>.

### III.7. Réactivité du groupe carbonyle en position 3

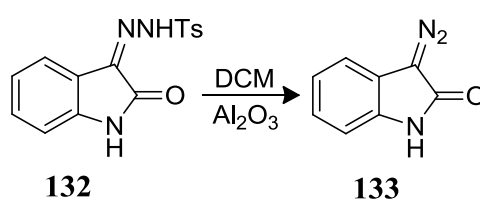
Les méthodes de synthèse des 2-oxindoles fonctionnalisés en C-3 à partir des isatines exploitent la grande réactivité du groupe carbonyle en position 3 des isatines vis-à-vis des nucléophiles (Schéma 49). Certaines réactions bien connues comprennent les réactions du groupe carbonyle cétonique avec des nucléophiles azotés tels que les amines, les hydrazines, les semicarbazides et les thiosemicarbazides formant les imines <sup>[126]</sup>, hydrazones <sup>[127]</sup>, semicarbazones <sup>[128]</sup>, et thiosemicarbazones <sup>[129]</sup>, respectivement. Dans de nombreux cas, les

isatines réagissent avec ces nucléophiles, en l'absence de tout catalyseur, soit à température ambiante, soit par chauffage, pendant quelques heures. Une méthodologie efficace a été mise en jeu pour la synthèse d'isatin-3-oximes selon Bronsted ou en utilisant un acide de Lewis comme catalyseur dans un solvant liquide ionique à base d'imidazolium <sup>[130]</sup>.

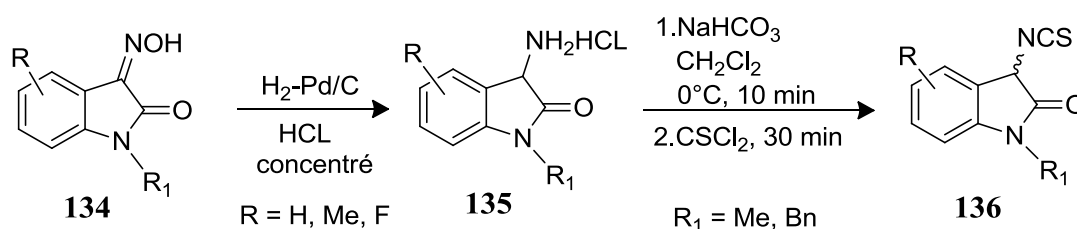


**Schéma 49**

Les 2-oxindoles ayant une liaison azométhine en position 3 sont d'un intérêt particulier dans la synthèse de structures spiro car elles peuvent facilement être transformées en produits utiles qui servent de substrats pour la synthèse du cycle spiro. Par exemple, l'isatin-3-N-tosylhydrazone est facilement transformée en 3-diazoisatine <sup>[131]</sup> (Schéma 50), utilisé dans plusieurs synthèses comme précurseur de carbène par l'intermédiaire du métal-carbénoides <sup>[131]</sup>. Les isatin-3-oximes **134** sont catalytiquement réduits en 3-amino-2-oxindole qui, par traitement avec le thiophosgène, conduit à la formation de 3-isothiocyanato-2-oxindoles (Schéma 51). Ces derniers ont été utilisés dans la synthèse asymétrique de spiro-hétérocycles <sup>[132-133]</sup>.

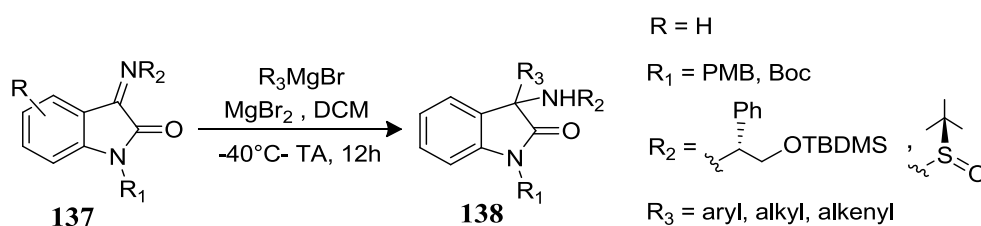


**Schéma 50**



**Schéma 51**

Il y a plusieurs rapports récents sur les réactions des imines d'isatine conduisant à la formation de 3-amino-2-oxindoles quaternaires. Il a été rapporté que les isatin-3-imines et les isatin-3-hydrazones fournissent des 3-amino-2-oxindoles quaternaires par allylation et propargylation sous l'influence de catalyseurs d'indium et de zinc, respectivement, dans des milieux aqueux <sup>[134]</sup>. D'autres méthodes de synthèse de 3-amino-2-oxindoles impliquent l'addition de radicaux alkyle intermoléculaires induits par le triéthylborane, aux N-méthylisatin-3-hydrazones/imines <sup>[135]</sup> et l'addition des réactifs de Grignard aux isatin-3-imines chirales N-protégées <sup>[136-137]</sup> (Schéma 52).



**Schéma 52**

La réaction de Mannich des isatin-3-imines non protégées avec l'hydroxyacétone, en présence d'un catalyseur d'acide aminé primaire chiral, donne des 3-amino-2-oxindoles <sup>[138]</sup>. Une nouvelle réaction de Mannich vinylogée catalysée par l'acétate d'argent entre les isatinimines et le triméthylsilyloxyfurane, donne les 3-amino-2-oxindoles quaternaires avec d'excellents rendements <sup>[139]</sup> Une réaction énantiosélective de composés 1,3-dicarbonylés sur les N-alkoxycarbonylcétimines des isatines, est effectuée en présence d'une thiourée chirale portant une fraction alcaloïde de *quinquina* donnant des 3-amino-2-oxindoles chiraux <sup>[140]</sup> (rendement > 99%).

Feng et al., <sup>[141]</sup> ont rapporté la première réaction asymétrique aza-Friedel-Crafts des pyrroles et des indoles avec les N-Boc cétimines dérivées de l'isatine, catalysées par les acides phosphoriques chiraux, pour donner les 3-amino-2-oxindoles avec des rendements élevés (jusqu'à 98%) et avec d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 98%).

Les dérivés des 3-azométhine-2-oxindoles, et des 3-alkylidène-2-oxindoles, fréquemment utilisés dans la synthèse de systèmes hétérocycliques renfermant une structure spiro, sont synthétisés par différentes méthodes. Ainsi, la réaction des 2-oxindoles, obtenus par réduction chimiosélective des isatines <sup>[142-144]</sup>, avec des aldéhydes dans des conditions basiques, sous micro-ondes <sup>[145]</sup>, ou par chauffage conventionnel dans le méthanol, donne les 2-alkylidène-2-oxindoles <sup>[146]</sup> (Schéma 53). Certaines approches plus directes de la synthèse des 3-alkylidène-2-oxindoles mettent en jeu la réaction de Wittig d'isatines avec un

réactif de Wittig approprié <sup>[147]</sup> (schéma 54), ou des réactions de dérivés de l'isatine avec des composés possédant un groupe méthylène activé <sup>[148]</sup>.

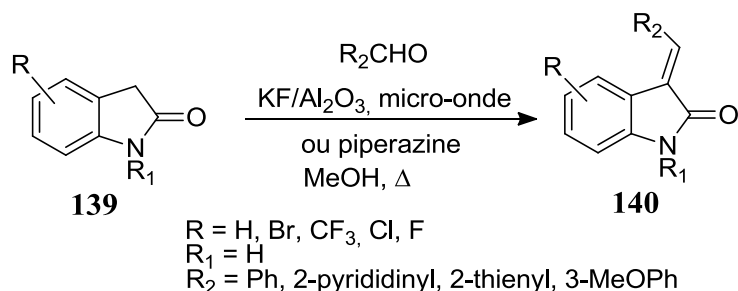


Schéma 53

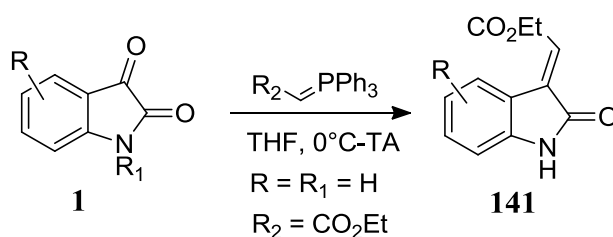


Schéma 54

De même, les réactions de type aldol des isatines, donnent des 3-hydroxy-2-oxindoles 3-substitués qui constituent des intermédiaires synthétiques importants pour préparer une variété d'alcaloïdes biologiquement actifs <sup>[149-150]</sup>. Il est à noter qu'une réaction de type aldol électrochimique des isatines avec des 1,3-dicétones cycliques **143** dans de l'alcool dans une cellule non divisée permet la formation de 3-hydroxy-2-oxindoles 3-substitués **144** avec des rendements de 70 à 85% <sup>[151]</sup> (schéma 55).

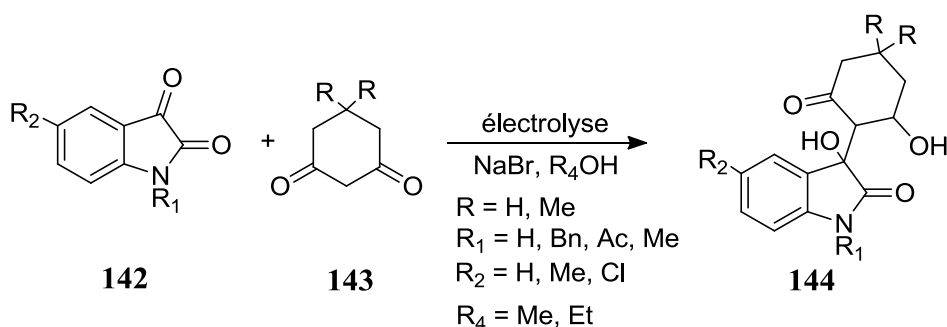
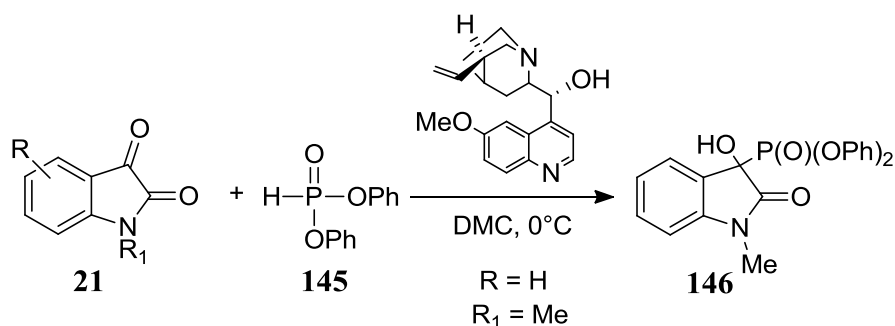


Schéma 55

Les réactions de type aldol engageant les dérivés de l'isatine ont des implications stéréochimiques car elles transforment le carbone du groupe carbonyle en position 3

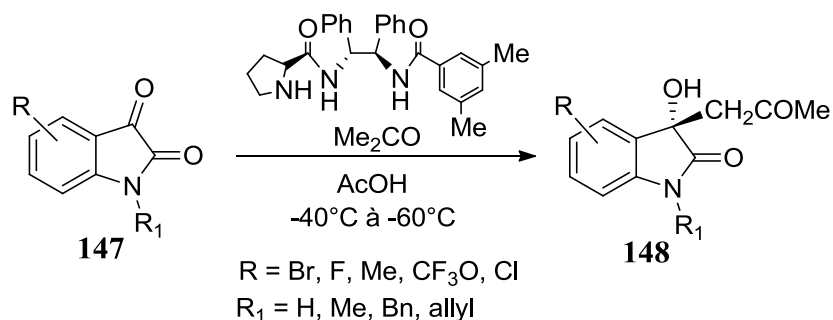
en un centre chiral. Ce sont des réactions énantiosélectives qui peuvent être organocatalysées <sup>[141,152-154]</sup>.

Ainsi la réaction de la N-méthylisatine avec le diphenylphosphite, catalysée par un alcaloïde de *quinquina*, conduit à une addition phospho-aldol, donnant un composé **146** avec un rendement de 99%, mais avec une énantiosélectivité modérée <sup>[146]</sup> (schéma 56).



**Schéma 56**

Une autre réaction asymétrique de type aldol engageant l'acétone et les dérivés de l'isatine, utilisant comme catalyseur un dérivé de la L-proline, représente une approche générale de synthèse des 3-alkyl-3-hydroxyoxindoles renfermant un stéréocentre quaternaire. Les produits isolés sont obtenus avec d'excellents rendements <sup>[155]</sup> (jusqu'à 99%) (schéma 57). Les dérivés de l'isatine également avec l'acétaldéhyde en présence du 4-hydroxydiaryl prolinol, réagissent comme catalyseur, pour donner les composés **150** avec des rendements presque quantitatifs mais avec une énantiosélectivité modérée <sup>[146]</sup> (schéma 58).



**Schéma 57**

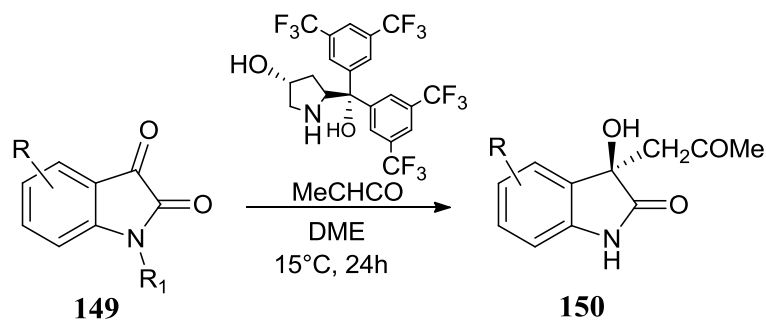


Schéma 58

Les isatines subissent également la réaction nitro-aldol, appelée réaction de Henry, avec le nitrométhane, en présence de la diéthylamine comme catalyseur pour conduire aux 3-hydroxy-3-nitrométhyl-2-oxindoles <sup>[156]</sup>. Ces adduits nitrométhylés sont des composés privilégiés, et ont été utilisés comme précurseurs dans la synthèse totale de produits naturels et de leurs analogues. En effet le groupe nitro peut être facilement transformé en divers groupes fonctionnels, tels que l'amine, la cétone, l'oxyde de nitrile, l'acide carboxylique, etc. il est à noter qu'une version asymétrique de cette réaction, est rapportée, en utilisant, la cupréine comme organocatalyseur, donnant des produits chiraux de structure 3-hydroxyoxindole-3-substitués <sup>[152]</sup>.

Des isatines ont également été utilisées, comme composés électrophiles dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman <sup>[157]</sup>. L'isatine elle-même, ainsi que les isatines N-substituées réagissent avec les alcènes activés en présence de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane ( DABCO), pour donner un produit d'addition **153** <sup>[158-159]</sup> (schéma 59). Dans un autre exemple, l'isatine et ses dérivés N-méthyles ou N-benzyles subissent le couplage Morita-Baylis-Hillman avec des dérivés chroméniques dans la triméthylamine méthanolique, pour donner les produits d'addition correspondants <sup>[160]</sup>.

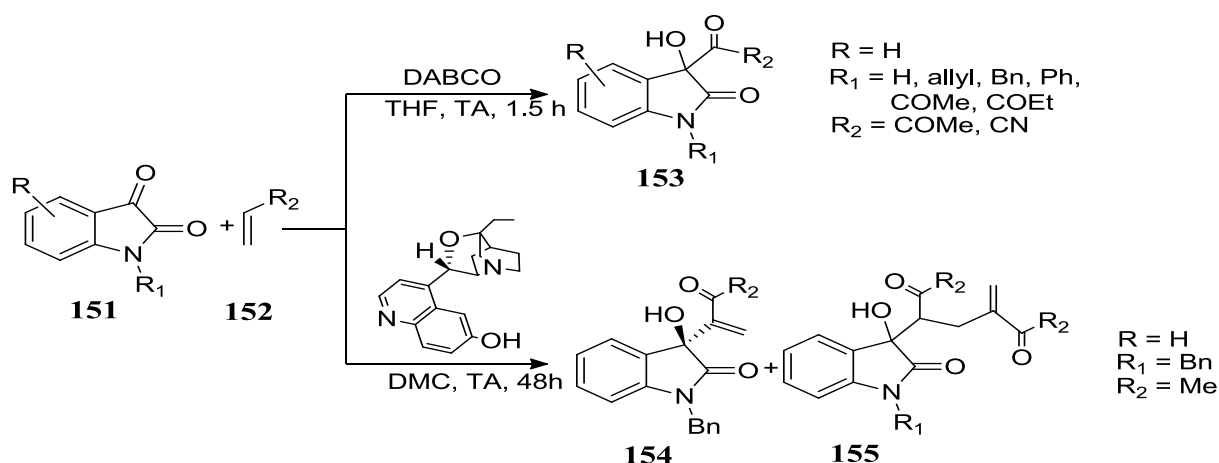
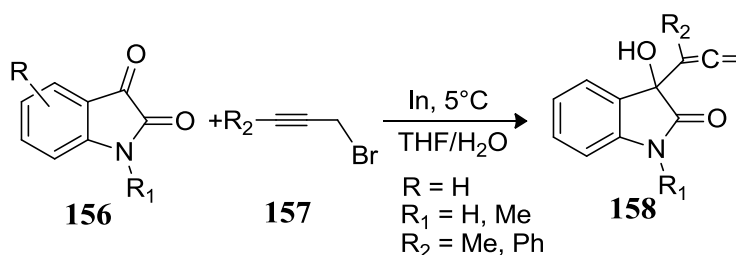


Schéma 59

Guan et al ont décrit, pour la première fois, la condensation de la N-benzylisatine avec la méthylvinylcétone (CMV), en présence d'un organocatalyseur chiral, fournissant l'adduit de MBH avec un rendement de 57% <sup>[161]</sup>. Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'acrylate de 1-naphtyle, réagit avec diverses isatines N-protégées, pour donner le produit d'addition MBH correspondant comme seul produit avec d'excellents rendements (70-99%) et énantiosélectivités (87-94%); sauf dans le cas des N-benzylisatines 4-substituées où la réaction n'a pas eu lieu en raison d'un empêchement stérique. Ce catalyseur a été utilisé dans l'addition asymétrique de MBH d'isatines avec l'acroléine <sup>[162]</sup> et avec l'acrylate de benzyle <sup>[163]</sup>; ce qui conduit aux produits isolés avec des rendements allant jusqu'à 97%.

Wang et Yu <sup>[164]</sup> ont utilisé la N-(2-diphénylphosphino) cyclohexyl-N'-phénylthiourée comme catalyseur lors de leur étude sur l'ajout asymétrique de MBH de la N-méthylisatine à l'acroléine et à la MVC. Respectivement, les énantiosélectivités observées étaient de 13% et 20%. L'addition asymétrique de MBH d'isatines différemment substituées, y compris des isatines non substituées à différents acrylates, s'est toutefois produite efficacement, en utilisant le même catalyseur, la phosphinothiourée, donnant des produits avec un rendement allant jusqu'à 99%.

Alcaide et al., ont rapporté des réactions de type Barbier induite par l'indium, lors des réactions de 1,3-butadièn-2-ylation et d'allénylation (en utilisant des bromures d'alcynyle) de dérivés de l'isatine dans des milieux aqueux, afin de synthétiser les 2-oxindoles portant un alcool homoallylique. (1,3-butadièn-2-yl) méthanol et des groupes  $\alpha$ -allénol (schéma 60), respectivement, en position 3, et utilisés ultérieurement dans la synthèse des spiro-hétérocycles <sup>[165]</sup>. La catalyse par le palladium a permis une allylation asymétrique d'isatines en utilisant des alcools allyliques en présence d'une nouvelle classe de ligand phosphorimidite <sup>[166]</sup>. La réaction, applicable aux isatines et aux alcools allyliques différemment substitués, s'effectue avec d'excellents rendements (74-99%) mais avec une énantiosélectivité modérée (46-71%).



**Schéma 60**

Ainsi, nous avons présenté les réactions les plus significatives concernant le groupe carbonyle en position 3 de l'isatine et ses dérivés, conduisant à des produits qui présentent des applications dans la synthèse de structures cycliques spiro-fusionnées, engageant des réactions à plusieurs étapes. Ces réactions correspondent principalement à des additions de réactifs de nucléophiles azotés formant des azométhines en position 3 de différents types. De nombreux substrats pour la synthèse des spiro-oxindoles tels que la 3-diazoisatine, les 3-aminoisatines et les 3-isothiocyanatoisatines, ont été préparés à partir des 3-iminoisatines. Les isatin-3-imines subissent une réaction aza-Friedel-Crafts en présence des pyrroles et des indoles, l'addition de radicaux alkyle, la réaction de Mannich et l'addition des réactifs de Grignard, pour donner les 3-amino-2-oxindoles 3-substitués. La réaction de Wittig, les réactions des isatines avec les composés méthyliques actifs, la réaction de type aldol, la réaction de Henry, l'addition de MBH et les alkylations catalysées par le zinc et l'indium, sont des réactions importantes pour accéder aux substrats nécessaires à la synthèse des composés spiro-cycliques. Les catalyseurs chiraux tels que les alcaloïdes de *quinquina*, les dérivés de la proline, les phosphinothiourées et les phosphines, etc ...

#### **IV- Activités biologiques de l'isatine**

L'isatine et ses dérivés souvent mis en réaction avec plusieurs réactifs pour les transformer à d'autres classes de molécules comme les alcaloïdes. Il est connu que le noyau indole présente des propriétés pharmacologiques intéressantes <sup>[167]</sup> qui se manifestent au niveau du système nerveux central par inhibition de certaines enzymes telle la MAO (MonoAmine Oxidase) <sup>[168-169]</sup> faisant de l'isatine et de ses dérivés des anxiogéniques, sédatifs et anticonvulsivants <sup>[170]</sup>. Les nouveaux dérivés de l'isatine comme les cétals dioxolane possèdent des propriétés sédatives et hypnotiques ; ils ont aussi des effets bénéfiques sur le désordre du sommeil et pourraient être des choix alternatifs pour la pré-anesthésie ou la prolongation de l'anesthésie <sup>[171]</sup>. De même les bases de Schiff et celles de Mannich de l'isatine présente des activités antifongiques, antibactériennes, antivirales <sup>[172]</sup> et anti VIH <sup>[173]</sup>.

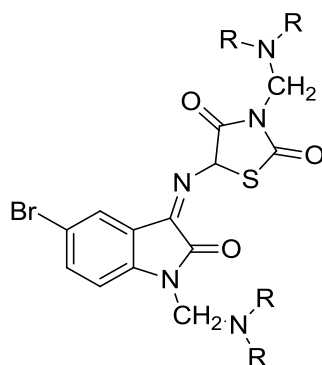
##### **IV.1. Activité anti-asthmatique**

L'asthme touche plus de 235 millions de personnes dans le monde chaque année <sup>[174]</sup>. Traditionnellement, le traitement par inhalation de médicaments contenant des corticostéroïdes et des  $\beta$ -agonistes à action prolongée, constitue un remède puissant contre l'asthme réduisant l'enflure et la réponse immunitaire du corps. Ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires graves <sup>[175]</sup>. L'isatine encapsulée dans les nanoparticules de

chitosane a été rapportée efficace contre l'asthme allergique <sup>[176]</sup>. De plus, les infections respiratoires syncytiales peuvent être l'une des causes de l'asthme chez le nourrisson <sup>[177]</sup> alors que pendant les études *in vitro* et *in vivo*, des dérivés de la benzimidazole-isatine ont été décrits comme étant efficaces contre l'infection virale syncytiale <sup>[178]</sup>. Par conséquent, une recherche plus complète et ciblée est nécessaire pour trouver des molécules médicamenteuses potentielles contre l'asthme à partir des dérivés de l'isatine.

#### **IV.2. Activité anticancéreuse**

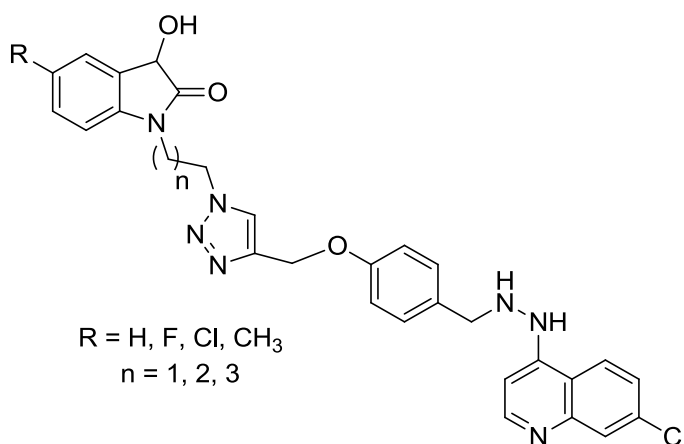
L'isatine et ses dérivés se sont révélés efficaces contre diverses lignées cellulaires cancéreuses <sup>[179-180]</sup> et possèdent une activité cytotoxique <sup>[181]</sup>. Actuellement le cancer est une menace en croissance. Par conséquent, de nouvelles thérapies sont nécessaires pour le traiter <sup>[182]</sup>. Au cours d'études *in vitro*, des conjugués d'isatine, possédant au noyau 1,2,3-triazole, ont été étudiés contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines, telles que PC-3, A-549, Caco-2 et THP-1. Il a été rapporté que peu des dérivés possèdent une activité comparable à celle du 5-fluorouracile <sup>[183]</sup>, tandis que les dérivés de N-benzylisatine sulfonamide ont été décrits comme efficaces contre la caspase-3 impliquée dans l'apoptose <sup>[184]</sup>. Récemment, des dérivés de base de bis-Schiff d'isatine ont été évalués à la fois pour leur potentiel *in vitro* et *in vivo* et ont été évalués pour des activités cytotoxiques et antitumorales, en particulier contre des cellules de lymphome humain <sup>[185]</sup>. De plus, les dérivés benzothiazole de l'isatine, seraient efficaces contre les cellules cancéreuses du sein <sup>[186]</sup>. Dans une autre étude, les dérivés de l'isatine ont été évalués *in vitro* contre trois lignées cellulaires tumorales humaines, K562, HepG2 et HT-29, en utilisant le test MTT. Les études réalisées montrent que la présence des substituents 1-benzyle et 5-[trans-2-(méthoxycarbonyl)éthén-1-yle] améliore considérablement leur potentiel cytotoxique. Cependant, il a été montré que la présence d'une fonction cétone en position 3 est nécessaire pour une telle activité <sup>[187]</sup>. Une variété de dérivés de l'isatine a été trouvée active contre diverses lignées cellulaires cancéreuses. Ainsi, l'isatine et ses dérivés possèdent un potentiel pour subir des modifications structurales permettant de mettre au point des molécules anticancéreuses.



**Figure 3.**

### IV.3. Activité antipaludique

En 2010, l'épidémie du paludisme a causé la mort de 7 millions d'enfants infectés par *Plasmodium falciparum*, principale cause du paludisme, et a développé une résistance au traitement traditionnel de la chloroquine, du cycloguanil et de la pyriméthamine dû à la mutation génétique. Des études *in vitro* menées sur la souche *Plasmodium falciparum*, le triazole et les dérivés indoliques substitués de l'isatine ont été reconnus comme agents antipaludiques efficaces <sup>[188]</sup>. De plus, des dérivés de carbodithioate 2,3-dioxindoline d'isatine ont également été décrits comme agents possédant une activité antipaludéenne contre *Plasmodium falciparum* <sup>[189]</sup>. Récemment, des dérivés organométalliques constitués de conjugués d'isatine et de ferrocène ont été rapportés pour leur potentiel antipaludéen contre la souche chloroquiner-résistante <sup>[190]</sup>.



**Figure 4.**

#### IV.4. Activité d'inhibition de la MAO

La monoamine oxydase (MAO) est une classe d'enzymes qui catalyse l'oxydation de la sérotonine et la noradrénaline, en utilisant la dopamine comme substrat; L'activité de la MAO dans le cerveau humain augmente avec l'âge et peut provoquer des troubles neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson <sup>[191]</sup>. La synthèse et l'évaluation des inhibiteurs de la MAO constituent un domaine de recherche actif et l'isatine est un inhibiteur réversible de l'isoenzyme MAO <sup>[192]</sup>. De plus, les dérivés de l'isatine substitués en position 5 et 6 sont des inhibiteurs réversibles de la MAO- (A et B), ces substitutions pouvant potentiellement affecter les affinités de liaison. Cependant, des dérivés d'isatine possédant un groupe benzyloxy en 5 et 6, ont été décrits en tant qu'inhibiteurs de la MAO-B avec une CI50 de 0,103  $\mu\text{M}$  et 0,138  $\mu\text{M}$  respectivement <sup>[193]</sup>.

#### IV.5. Activité antivirale

L'isatine présente un bon potentiel contre divers virus. Des études *in vitro* ont montré que les éthers d'isatine oxime avaient une activité cytotoxique et inhibitrice contre le virus respiratoire syncytial (VRS), qui provoque une infection chez les enfants de moins de deux ans et peut entraîner la mort <sup>[194]</sup>. Au cours d'études *in vitro*, des dérivés de la 5-fluoroisatine ont été décrits présenter une bonne activité inhibitrice sur les cellules CCL-81 du clone Véro prétraitées par le virus de la stomatite vésiculeuse <sup>[195]</sup>. Récemment, les dérivés d'hydrazine substitués de l'isatine ont montré avoir un bon potentiel antiviral contre le virus Coxsackie B3, qui est une cause primaire de myocardite virale, et entraîne une mort subite. L'un des dérivés ID45 avait montré un bon potentiel de réduction de la croissance virale; il entrave également le processus de l'apoptose induite par le virus <sup>[196]</sup>.

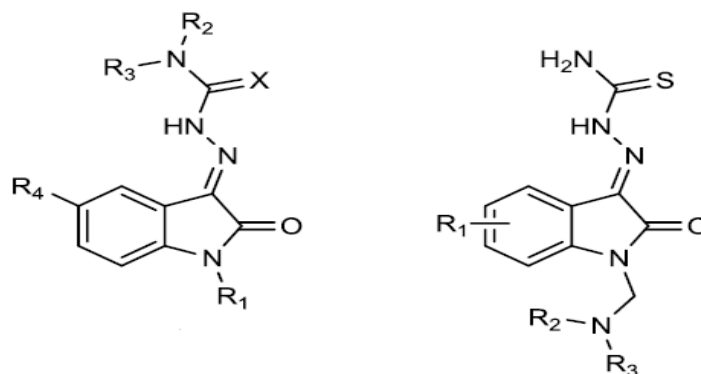


Figure 5.

#### IV.6. Activité anti-microbienne

Lorsqu'un groupe de recherche étudie l'activité antimicrobienne d'une nouvelle molécule, ils indiquent une zone d'inhibition de la molécule sur une culture bactérienne et une concentration minimale d'inhibition (CMI). L'efficacité de ces molécules est comparée à des antibiotiques déjà connus qui servent de standards. De manière générale, l'introduction de groupements électro-attracteurs en position 5, 6 et 7 sur le cycle aromatique de l'indole augmente grandement le pouvoir antimicrobien de l'isatine, le changement en position 5 étant le plus favorable [197]. Les bases de Mannich et de Schiff [198-200] (Figure 6) et les dérivés 3-hydrazines [201] (Figure 6) sont également souvent étudiées pour leur pouvoir antimicrobien.

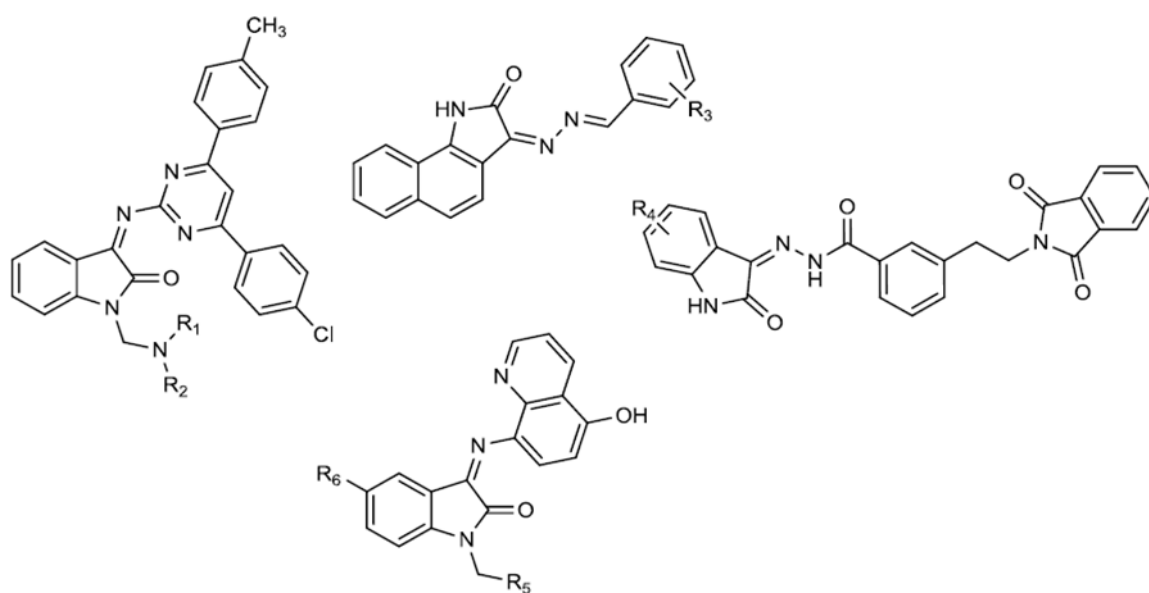
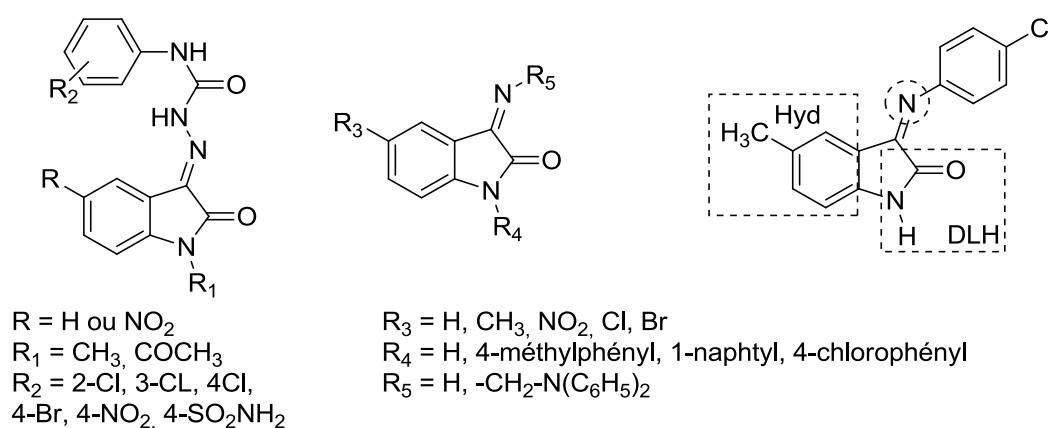


Figure 6.

#### IV.7. Anti-convulsion

Une crise d'épilepsie est causée par un dysfonctionnement neuronal qui se traduit généralement par une perte de connaissance et des contractions et convulsions de l'ensemble des muscles du corps lorsque la crise est généralisée. Les traitements classiques de l'épilepsie sont l'administration d'inhibiteurs des canaux sodiques tels que la phénytoïne ou la carbamazépine; l'acide valproïque (dépakine) agit également sur ces canaux mais aussi sur des récepteurs cérébraux. Plusieurs types d'expérimentation permettent de déterminer le potentiel anticonvulsivant d'un composé : lors de crises provoquées par électrochoc (MES) ou par administration de pentylènetétrazole (PTZ). Un grand nombre de dérivés d'isatine ont été rapportés comme présentant une activité anti-convulsivante tels que les dérivés hydrazide

étudiés par Pandeya et al.,<sup>[202]</sup> ont étudié l'activité d'isatines semicarbazones (Figure 7) sur les crises de convulsion et affirment que la non-toxicité de certains de ces dérivés en ferait de bons candidats au traitement de l'épilepsie<sup>[203]</sup>. Dans une étude parallèle publiée la même année, ils ont également évalué le potentiel anticonvulsivant de dérivés hydrazones, bases de Mannich et de Schiff d'isatine (Figure 7) et ont ainsi déterminé l'importance de respecter certaines particularités structurales telles que le domaine de liaison hydrogène en ne substituant pas l'hydrogène sur l'azote, ou le caractère hydrophobe du cycle aromatique en n'installant pas de groupement trop attracteur en position 5.



**Figure 7.**

#### IV.8. Anti-tuberculose

La tuberculose est l'une des maladies infectieuses les plus courantes et même mortelles connues de l'humanité. Des millions de nouveaux cas sont signalés chaque année dans le monde et un tiers de la population mondiale est potentiellement infecté par la mycobactérie tuberculeuse. Des recherches visant à mettre au point de nouveaux médicaments antituberculeux ont permis d'identifier plusieurs agents antimycobactériens à base d'isatine, parmi lesquels un certain nombre de candidats potentiels ont présenté une excellente activité antimycobactérienne et se sont avérés exempts de cytotoxicité<sup>[204]</sup>.

#### IV.9. Anti-oxydante

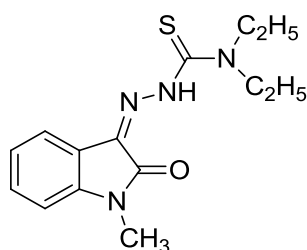
Récemment, de nouveaux dérivés de l'isatine ayant une activité antioxydante potentielle ont été étudiés<sup>[205-208]</sup>. Le noyau céto lactame est responsable de l'initiation d'une activité de piégeage des radicaux libres due à ses fragments N-H et C=O<sup>[209]</sup>. George et al., ont étudié l'activité antioxydante de dérivés indoliniques synthétisés d'oxadiazolypyrimidinones<sup>[210]</sup>. Les systèmes incorporant les halogènes chlorés et bromés un pouvoir antioxydant intéressent

<sup>[211]</sup>. Naik et al., <sup>[209]</sup> ont synthétisé une série de nouvelles d'isatines qui possède une activité antioxydante.

#### IV.10. Anti-VIH

Le VIH est un rétrovirus à ARN. Deux formes sont connues Le VIH-1 est un organisme responsable du SIDA humain. L'organisme VIH-2 est similaire au virus VIH-1 en ce qu'il provoque, mais il est moins virulent. Le VIH-1 est distribué dans le monde entier, tandis que le virus VIH-2 est confiné à des parties de l'Afrique <sup>[212]</sup>. Les thiosemicarbazides isatines présentent une activité anti-VIH <sup>[213]</sup>.

Britcher et Susan <sup>[212]</sup> ont préparé des inhibiteurs de VIH dérivés de l'indoline substitué en position 2 par des hétérocycles. Les indolines et ses dérivés sont utiles pour l'inhibition, pour le traitement et la prévention du VIH.



**Figure 8.**

#### V- Conclusion

Lors de ce chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes décrites dans la littérature, suivies pour la préparation et la réactivité de 1H-indole-2,3-dione et ses dérivés.

Les dérivés de l'isatine possèdent des sites réactifs qui peuvent être engagés dans des réactions d'alkylation, de condensation, de cyclo-addition ...

La modification structurale sur les différentes positions de l'isatine, permet d'avoir de nombreuses propriétés anti VIH, anticancéreuse, antivirale...

L'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux dérivés de l'isatine, ainsi qu'à l'évaluation de leurs activités anticorrosive et antibactériennes.

## CHAPITRE 2

# PRÉPARATION DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'INDOLIN-2-ONE PAR DES RÉACTIONS D'ALKYLATION ET DE CONDENSATION

## I- Introduction

Le but de ce chapitre consiste à réaliser des réactions d'alkylation du noyau d'indoline-2,3-dione, permettant la synthèse de nouveaux composés N-alkylés, qui, à leur tour, seront utilisés comme réactifs de départ par la suite. 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'alkyle.

Une méthode d'alkylation très efficace, est basée sur la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [169, 214-217]. 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 du solvant, on distingue deux types de catalyse :

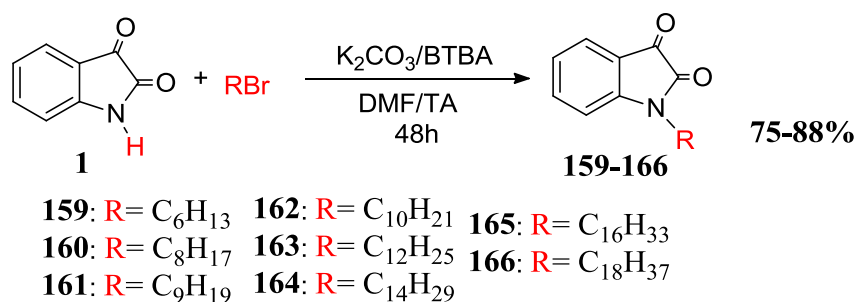
- ❖ La CTP liquide / liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- ❖ La CTP solide / liquide : elle fait intervenir une base moins forte telle que le carbonate de potassium dans le DMF en présence d'un catalyseur comme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

Dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine, nous avons étudié l'action entre la 1*H*-indole-2,3-dione et les halogénures d'alkyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide / liquide, qui fait agir une base moins forte telle que le carbonate de potassium dans le DMF, en présence d'un catalyseur.

## II-Alkylation de la 1*H*-indole-2,3-dione, caractérisation spectrale et étude cristallographique

### II.1. Action des chaines carbonées monohalogénées

Nous avons réalisé l'alkylation de l'isatine par différents agents alkylants à chaines carbonées par l'intermédiaire de la N-alkylation, à température ambiante, 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 1,2 équivalent d'agent alkylant. Dans tous les cas, il nous a été possible d'isoler les N-alkylisatines correspondantes avec un bon rendement (Schéma 61).

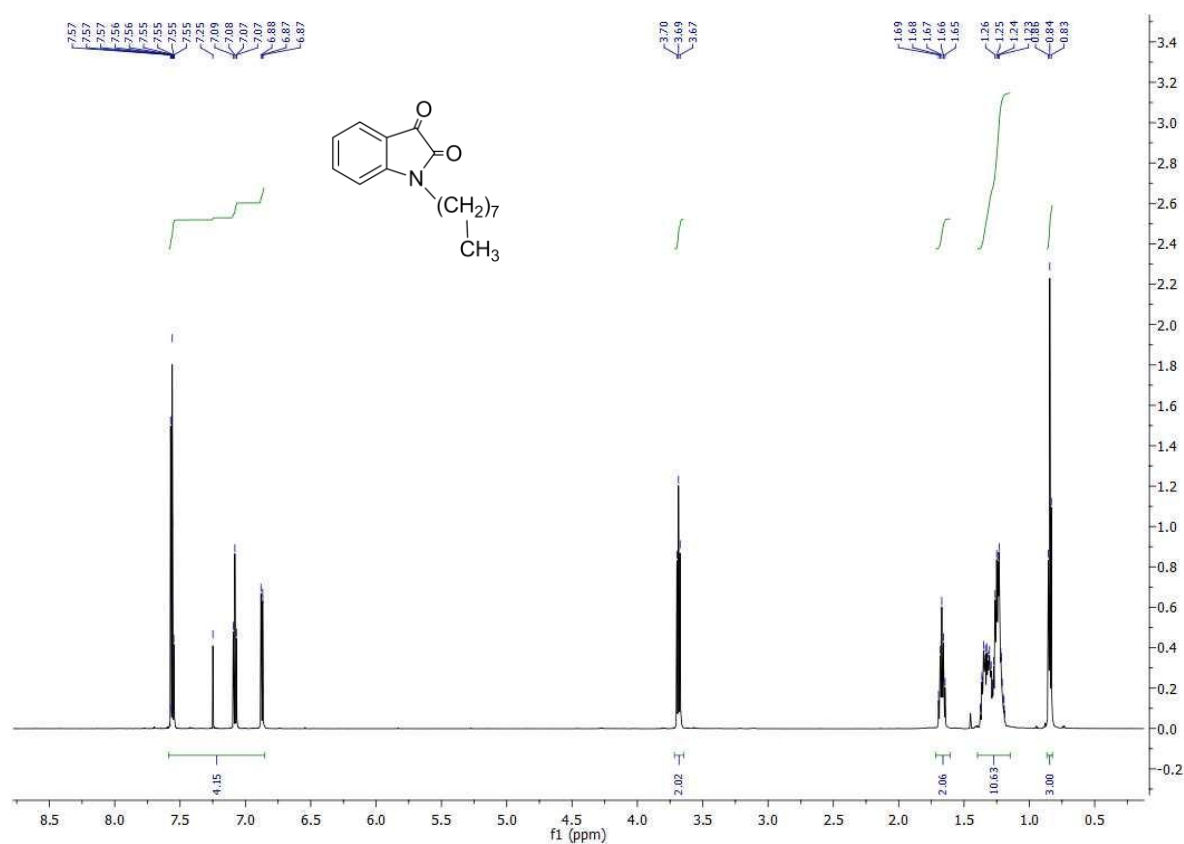


**Schéma 61.**

### II.1.1. Caractérisation spectrale du composé **160**

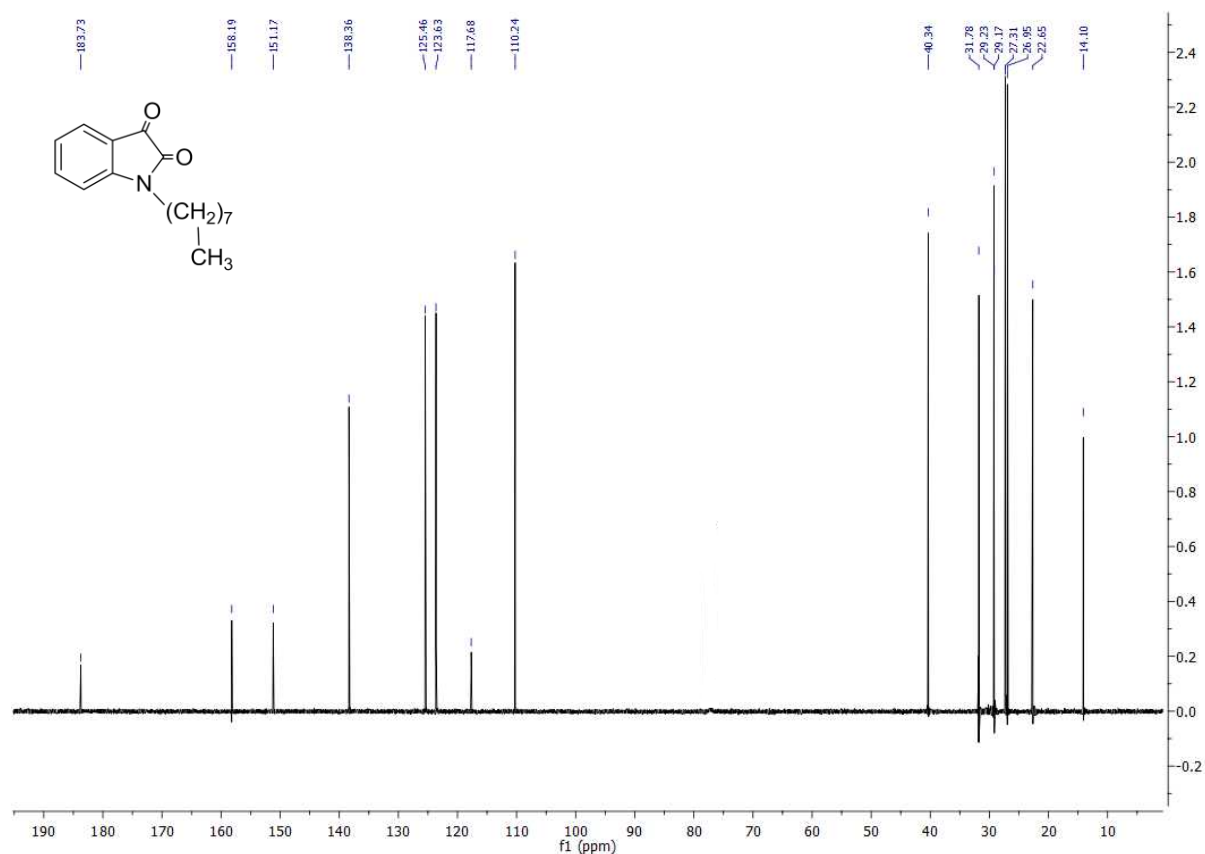
La structure des produits alkylés a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

On observe sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé N-alkylé **160** (figure 9) des signaux relatifs aux protons du cycle aromatique entre 6.87 et 7.57 ppm, un triplet à 3.69 ppm dû aux protons du groupe méthylène liés à l'atome d'azote, ainsi qu'un multiplet entre 1.23 et 1.26 ppm intégrant les protons des groupes méthylènes de la chaîne N-alkyle.



**Figure 9.** Spectre de RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 600 MHz) du composé **160**.

Le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **160** ( figure 10) montre deux signaux à 158.19 et 183.73 ppm correspondant aux deux carbones des carbonyles en position 2 et 3, puis des signaux relatifs aux carbones de la chaine N-alkyle entre 22.65 et 31.78 ppm.



**Figure 10.** Spectre de RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub> ; 151 MHz) du composé **160**.

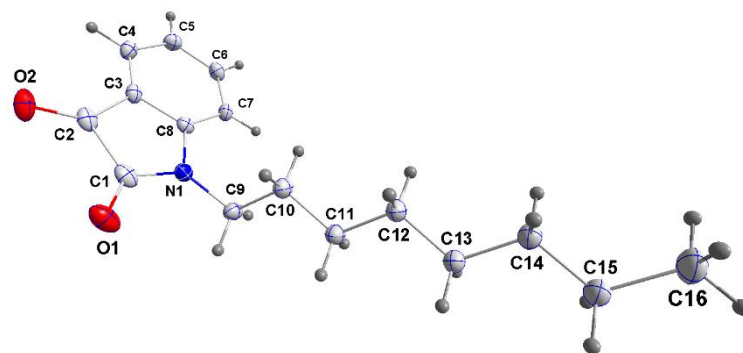
### II.1.2. Etude cristallographique du composé **160**

L'analyse par diffraction aux rayons X d'un monocristal permet la détermination de la structure complète de ce composé. Nous avons obtenu les cristaux étudiés lors de l'évaporation de la solution du composé dissout dans l'hexane ou l'éthanol à température ambiante.

Les cristaux isolés se présentent sous forme de plaques orange, qui cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique.

La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P1 21/c 1.

La structure moléculaire du composé **160** est présentée dans la figure 11. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont présentées dans le tableau 1.



**Figure 11.** Représentation ORTEP du composé **160**.

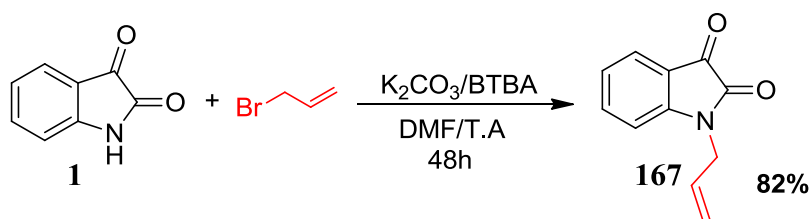
Formule empirique		$C_{16}H_{21}NO_2$
Masse moléculaire		259.34 g/mol
Couleur du cristal, forme		Orange, plaque
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	20.251(2)
	b(Å)	4.6779(6)
	c(Å)	15.7512(18)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	108.916
Volume (Å <sup>3</sup> )		1411.6
Z		4
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.220
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.080
F (000)		560
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.126 x 0.332 x 0.377
Température (K)		100(2)
détecteur		Bruker Smart APEX CCD
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)		2.13 à 29.66
Réflexions collectées		33147

Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.378
$\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	-0.204

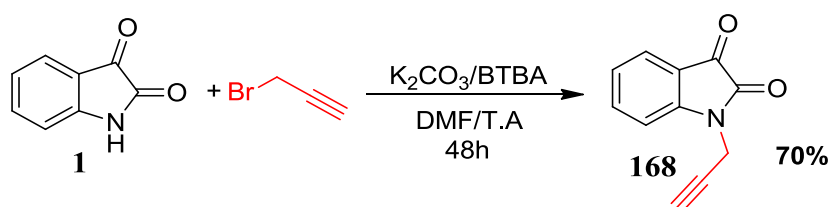
**Tableau 1.** Données cristallographiques du composé **160**

## II.2. Action du bromure d'allyle et de propargyle

Pour préparer de nouveaux dipolarophiles dérivés de l'isatine, susceptible d'être utilisés, comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (Chapitre III), nous avons fait réagir l'isatine avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle à température ambiante dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide, dans le DMF comme solvant, pour préparer les produits N-alkylés correspondants (schéma 62 et 63).



**Schéma 62.**



**Schéma 63.**

### II.2.1. Caractérisations spectrales des composés 167 et 168

Les structures des composés **167** et **168** sont parfaitement caractérisées par les méthodes spectrales usuelles (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), ainsi que par l'étude cristallographique par diffraction des rayons X. Quelques signaux significatifs de la RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C des composés alkylés, sont indiqués dans le tableau 2.

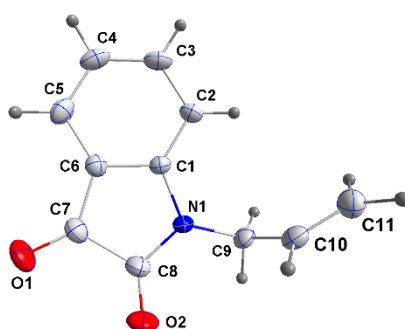
Composé	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C
<b>167</b>	7.74-6.81 (m, 4H, H <sub>Ar</sub> ); 5.70 (m, 1H, -CH=); 5.19 (m, 2H, =CH <sub>2</sub> ); 4.24 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ).	184.57(C=O); 163.73 (N-C=O); 151.06, 121.79 (C <sub>q</sub> ); 135.67, 129.56, 123.61, 111.73 (CH <sub>Ar</sub> ); 134.35 (-CH=); 117.26 (=CH <sub>2</sub> ); 40.08 (N-CH <sub>2</sub> ).
<b>168</b>	7.63-7.22 (m, 4H, H <sub>Ar</sub> ); 4.52 (d, J = 2.4 Hz, 2H, N-CH <sub>2</sub> ); 2.35 (t, J = 2.4 Hz, 1H, ≡CH).	182.7 (C=O); 158.6 (N-C=O); 149.4, 117.4 (C <sub>q</sub> ); 139.3, 126.2, 125.2, 111.7 (CH <sub>Ar</sub> ); 76.40 (-C≡); 73.9 (≡CH); 36.8 (N-CH <sub>2</sub> ).

**Tableau 2.** Quelques données RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C des composés **167** et **168**.

### II.2.2. Etude cristallographique du composé **167**

La cristallisation du composé **167** dans l'hexane et l'obtention de monocristaux orange, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin de confirmer la structure proposée. Ces cristaux cristallisent dans le système orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P 21 21 21.

La structure moléculaire du composé **167** est présentée dans la figure 12. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure dans le tableau 3.



**Figure 12.** Représentation ORTEP du composé **167**.

Formule empirique	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Masse moléculaire	187.19 g/mol
Couleur du cristal, forme	Orange, colonne
Système cristallin	orthorhombique

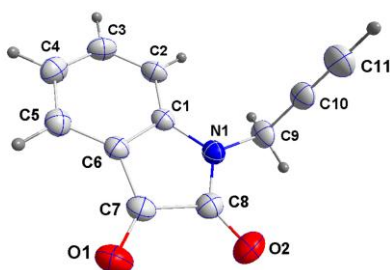
Groupe spatial		P 21 21 21
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	6.7465(2)
	b(Å)	9.0531(3)
	c(Å)	14.8379(5)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		906.25(5)
Z		4
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.372
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.784
F (000)		392
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.096 x 0.103 x 0.278
Température (K)		155(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)		5.72 0 74.61
Réflexions collectées		4557
R(int)		0.0237
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å <sup>-3</sup> )		-0.147
$\Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.195

**Tableau 3.** Données cristallographiques du composé **167**

### II.2.3. Etude cristallographique du composé **168**

Les cristaux sous forme de parallélépipède orange utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **168** dans l'éthanol. L'analyse par diffraction des rayons X du monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système triclinique avec le groupe d'espace P-1.

La structure moléculaire du composé **168** est présentée dans la figure 13. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont présentées dans le tableau 4.



**Figure 13.** Représentation ORTEP du composé **168**.

Formule empirique		$C_{11}H_7NO_2$
Masse moléculaire		185.18 g/mol
Couleur du cristal, forme		Orange, parallélépipède
Système cristallin		triclinique
Groupe spatial		P -1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	7.1876(4)
	b(Å)	7.9519(5)
	c(Å)	8.6744(5)
	$\alpha$ (deg)	81.495(2)
	$\beta$ (deg)	86.251(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		441.48(5)
Z		2
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.393
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.804
F (000)		192
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.135 x 0.156 x 0.270
Température (K)		298(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS

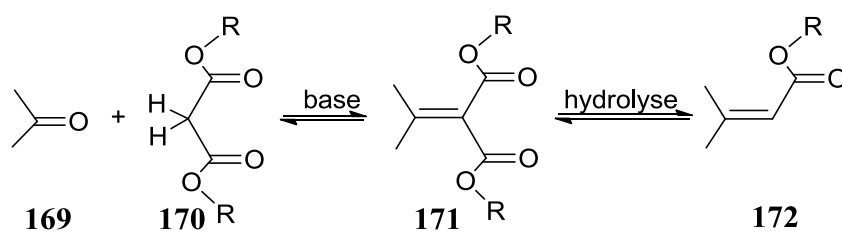
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)	5.16 à 74.52
Refléctions collectées	7247
R(int)	0.0333
Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F2
$\Delta\rho_{\text{max}}$ ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	-0.109
$\Delta\rho_{\text{min}}$ ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	0.190

**Tableau 4.** Données cristallographiques du composé **168**

### III- Condensation Knoevenagel de l'isatine avec le malononitrile

La condensation de Knoevenagel est une réaction classique de formation de liaisons C-C en chimie organique <sup>[218]</sup>. Ces condensations se produisent entre des aldéhydes ou des cétones et des composés méthylène actifs avec de l'ammoniac ou une autre amine en tant que catalyseur dans les solvants organiques <sup>[219]</sup>. La réaction de Knoevenagel est considérée comme une modification de la réaction d'aldol. La principale différence, entre ces approches, réside dans l'acidité plus élevée de l'hydrogène du groupe méthylène actif par rapport à l'hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle <sup>[220]</sup>.

Le schéma 64 illustre la condensation d'une cétone avec un composé de type malonate pour former le produit de condensation de Knoevenagel, qui est ensuite utilisé pour former les composés carboxyliques  $\alpha,\beta$ -insaturés <sup>[218]</sup>.



**Schéma 64.**

Suite à la première description de la réaction de Knoevenagel, des modifications ont été introduites en utilisant de la pyridine comme solvant et de la pipéridine comme catalyseur, dénommée la modification de Doebner <sup>[221]</sup>.

Le groupe carbonyle de l'isatine en position 3 est connu pour être actif dans diverses réactions de condensation.

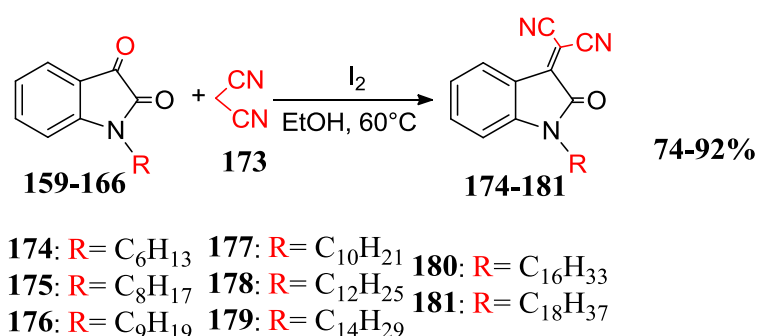
Les méthodes les plus courantes pour la synthèse des 2-(2-oxoindolin-3-ylidène) malononitrile sont la condensation Knoevenagel des isatines avec le malononitrile en présence d'un catalyseur, tel que l'acétate de pipéridine <sup>[222]</sup>, DBU <sup>[223]</sup>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> <sup>[224]</sup>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub> <sup>[225]</sup>, chitosane <sup>[226]</sup>.

Au cours des dernières années, l'iode moléculaire est devenu un catalyseur puissant dans diverses transformations organiques <sup>[227-230]</sup>. En raison de plusieurs avantages, tels que son coût peu élevé, sa toxicité et son respect de la nature, l'iode permet d'obtenir le produit souhaité dans des rendements allant de bons à excellents, avec une sélectivité élevée.

Dans le cadre de notre travail, visant à synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine, nous avons suivi un protocole efficace pour la condensation par Knoevenagel des isatines avec le malononitrile en utilisant de l'iode moléculaire comme catalyseur <sup>[231]</sup>.

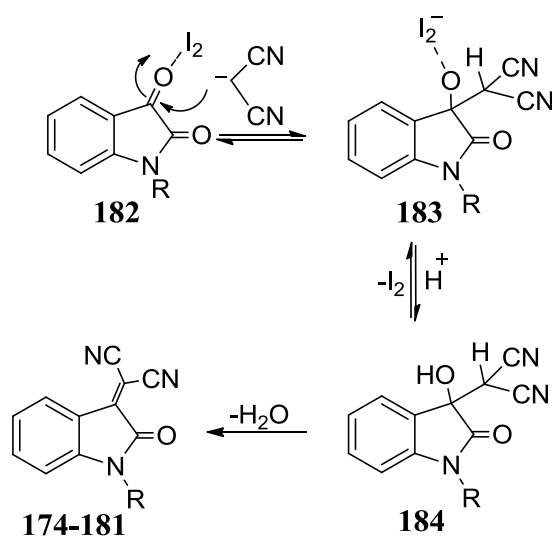
Dans tous les cas, la réaction conduit au 2-(1-alkyl-2-oxoindoline-3-ylidène) malononitrile correspondant avec un bon rendement (Schéma 65).

Les structures de ces composés condensés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).



**Schéma 65.**

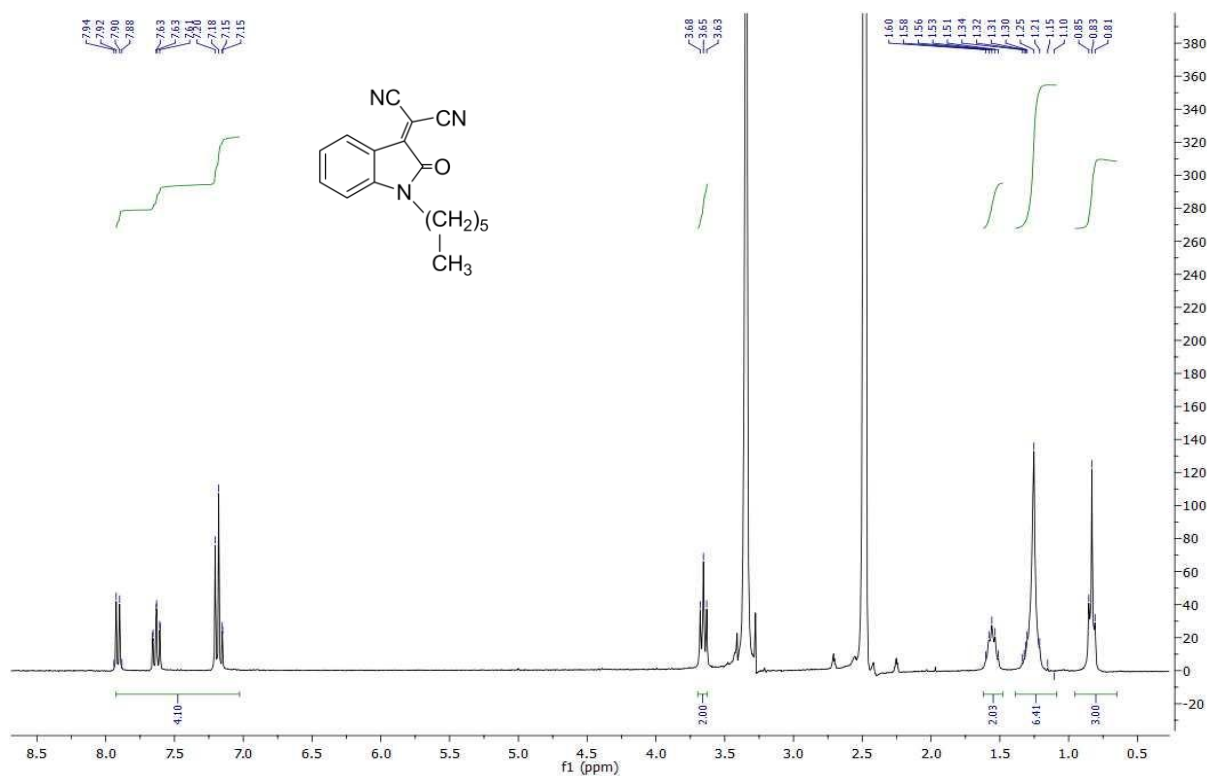
La formation des produits **174-181** peut être rationalisée par la condensation classique de Knoevenagel du malononitrile avec les N-alkyl-isatines **159-166** en présence d'une quantité catalytique d'iode, selon le mécanisme décrit dans le schéma 66.



**Schéma 66.**

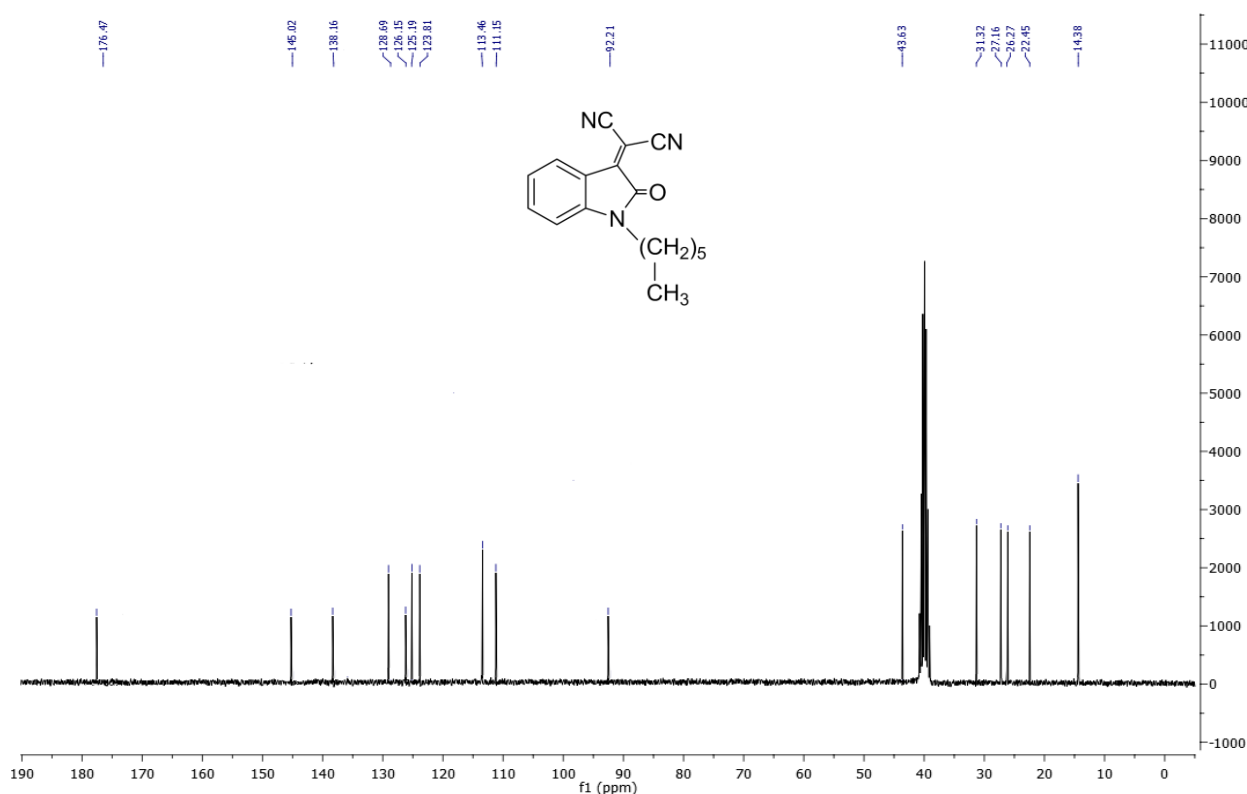
### III.1. Caractérisations spectrales du composé **174**

Sur le spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé **174**, pris dans le DMSO-d<sub>6</sub>, nous notons, en particulier, l'apparition d'un triplet centré à 3.65 ppm dû aux protons du groupe méthylène lié à l'atome d'azote et un multiplet entre 1.51 et 1.60 attribuable aux protons des groupes méthylènes liés à N-CH<sub>2</sub>.



**Figure 14.** Spectre de RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) du composé **174**.

Tandis que le spectre du  $^{13}\text{C}$  montre en particulier, la disparition du signal C=O en position 3 du noyau d'isatine et l'apparition d'un signal à 138.16 ppm relatif au carbone C=C et un signal à 113.46 ppm dû au carbone du groupe nitrile  $-\text{C}\equiv\text{N}$ .



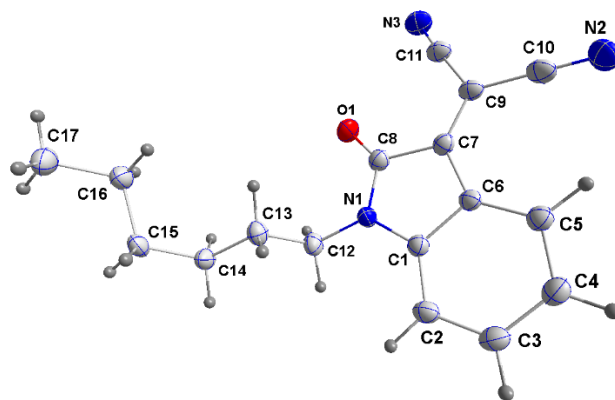
**Figure 15.** Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75MHz) du composé **174**.

### III.2. Etude cristallographique du composé **174**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé **174** dans l'éthanol à température ambiante. Ils se présentent sous forme de plaques orange.

L'analyse par diffraction des rayons X d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans un système orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace  $Pn$  a 21.

La structure moléculaire du composé **174** est présentée dans la figure 16. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 5.



**Figure 16.** Représentation ORTEP du composé **174**.

Formule empirique		$C_{17}H_{17}N_3O$
Masse moléculaire		279.33 g/mol
Couleur du cristal, forme		Orange, plaques
Système cristallin		orthorhombique
Groupe spatial		$Pn\ a\ 2_1$
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	12.0350(5)
	b(Å)	24.5052(9)
	c(Å)	4.9909(2)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		1471.92(10)
Z		4
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.261
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.642
F (000)		592
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.027 x 0.121 x 0.312
Température (K)		150(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)		3.61 à 72.68

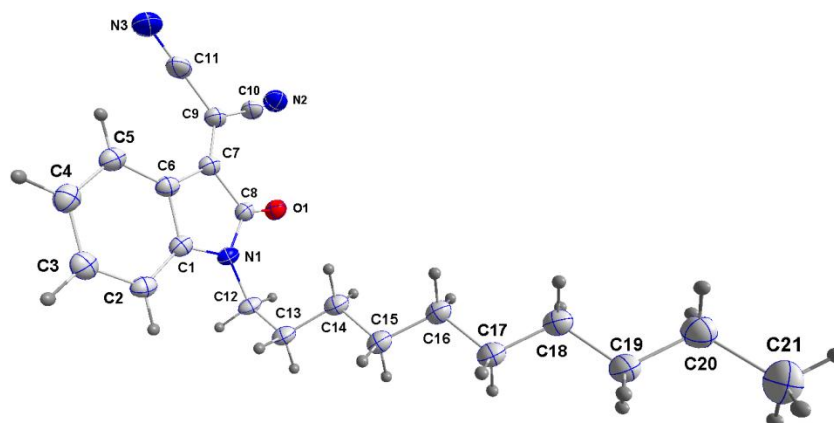
Refléctions collectées	10951
R(int)	0.0501
Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å <sup>-3</sup> )	-0.191
$\Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.380

**Tableau 5.** Données cristallographiques du composé **174**

### III.3. Etude cristallographique du composé **177**

Les cristaux utilisés dans cette étude ont été obtenus lors de l'évaporation d'une solution du composé **177** dans l'éthanol à température ambiante. Ils se présentent sous forme de plaques orange.

Le système cristallin est de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace C 1 2/c 1.



**Figure 17.** Représentation ORTEP du composé **177**.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées ci-dessous.

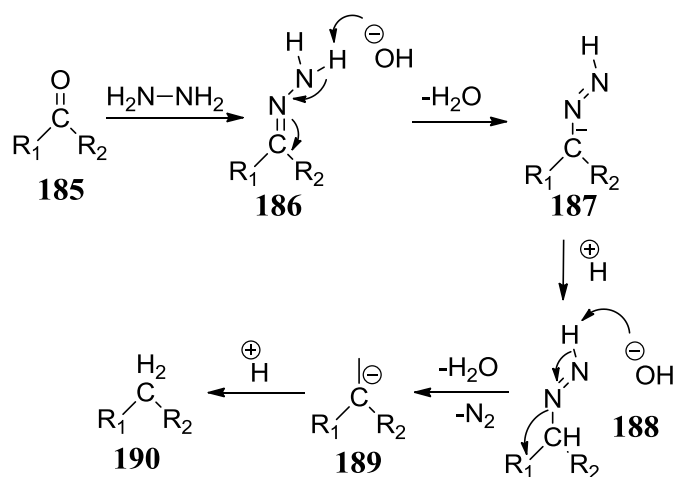
Formule empirique	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O
Masse moléculaire	335.44 g/mol
Couleur du cristal, forme	Orange, plaque
Système cristallin	monoclinique
Groupe spatial	C 1 2/c 1

Dimensions de la cellule unité	a(Å)	44.4837(12)
	b(Å)	4.72930(10)
	c(Å)	18.3432(5)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	106.965(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		3691.05(17)
Z		8
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.207
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.591
F (000)		1440
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.030 x 0.076 x 0.290
Température (K)		150(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)		2.08 à 72.31
Réflexions collectées		6438
R(int)		0.0676
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å <sup>-3</sup> )		-0.203
$\Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.242

**Tableau 6.** Données cristallographiques du composé **177**

#### IV- Préparation des oxindoles : réaction de réduction de Wolff-Kishner

La réduction de Wolff-Kishner est une réaction organique permettant de convertir un aldéhyde ou une cétone en alcane en utilisant de l'hydrazine (H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>) et une base (OH<sup>-</sup> ou un alkoxyde RO<sup>-</sup>)<sup>[232-233]</sup>. Un mécanisme de cette réaction est illustré dans le schéma 67.



**Schéma 67.**

Les produits de réduction partielle de l'isatine, du dioxindole et de l'oxindole, ont été largement utilisés en synthèse organique, en particulier dans le développement de nouveaux médicaments. Certains produits naturels appartiennent également à ces classes de composés, par exemple la dioxibrassinine <sup>[234]</sup>.

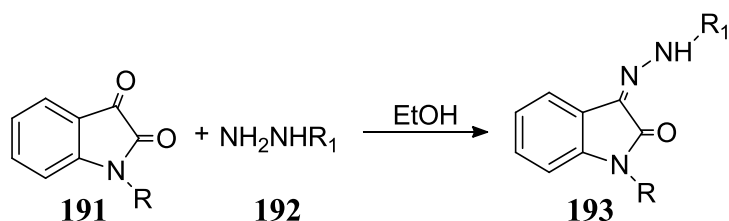
Les oxindoles peuvent être préparés par réduction des dioxindoles ou des isatines. Les réductions ont été effectuées en utilisant du phosphore rouge et l'acide iodique <sup>[72]</sup>, en utilisant de l'hydrogène sulfuré dans un mélange pyridine/co-solvant <sup>[235]</sup>, en réduisant l'isatine-3-éthylène thiocétal avec du nickel de Raney <sup>[236]</sup> ou par la réaction de Wolff-Kishner <sup>[237-240]</sup>. Pour la dernière procédure, l'utilisation d'alcools de poids moléculaire inférieur comme solvant, tels que l'éthanol ou l'isopropanol, conduit à des rendements élevés en produit souhaité <sup>[241]</sup>. Cependant, il a été découvert que l'isatine peut être réduite en oxindole correspondant avec des rendements élevés (76 à 92%) en utilisant de l'hydrate d'hydrazine comme solvant en l'absence de toute base supplémentaire <sup>[242-243]</sup>.

Dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles, nous avons étudié l'action de l'hydrazine sur le 2-(1-alkyl-2-oxindolin-3-ylidène)malononitrile en utilisant comme agent de l'hydrate de l'hydrazine.

#### **IV.1. Action de l'hydrazine sur le 2-(1-alkyl-2-oxindolin-3-ylidène)malononitrile**

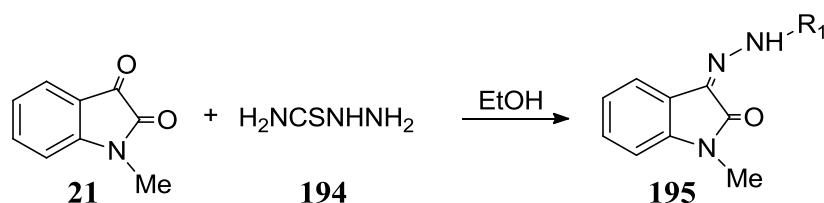
La littérature rapporte plusieurs travaux concernant la synthèse des hydrazones d'isatine, ainsi que l'étude de leurs activités biologiques.

L'isatine et les 1-alkylisatines fournissent des produits de condensation en position C-3, lors de la réaction avec: l'hydrazine [244], l'alkyl et arylhydrazines [245-247], les hétéroarylhyaazines dérivées de pyrimidine [248], pyrazine [249], thiazole [250], 1,2,4-triazine [251], quinazoline [252-253], benzimidazole [254-255], benzothiazole [256-257], phtalazine [258], triazine [259-260], ainsi que les acylhydrazides des acides oxalique [261], benzoïque [262], phénoxyacétique [263] et oxanilique [264], les arylsulfonylhyaazines [265], les guanylhyaazines [266], les semicarbazines [267] et les thiosemicarbazides [268-269].



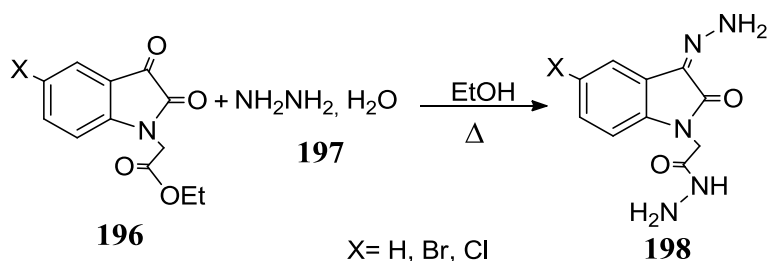
**Schéma 68.**

La réaction de la 1-méthylisatine et de la semicarbazone, a donné la méthisazone, un composé qui a trouvé une utilisation dans le traitement de la variole, une maladie virale qui a maintenant été éradiquée [270].



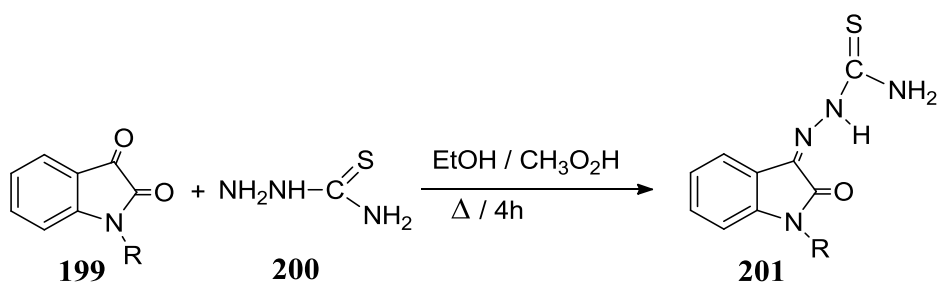
**Schéma 69.**

Dans notre laboratoire, Bouhfid [271] a réalisé la condensation d'un dérivé de la 5-halogénoisatine avec l'hydrazine au reflux de l'éthanol (Schéma 70).



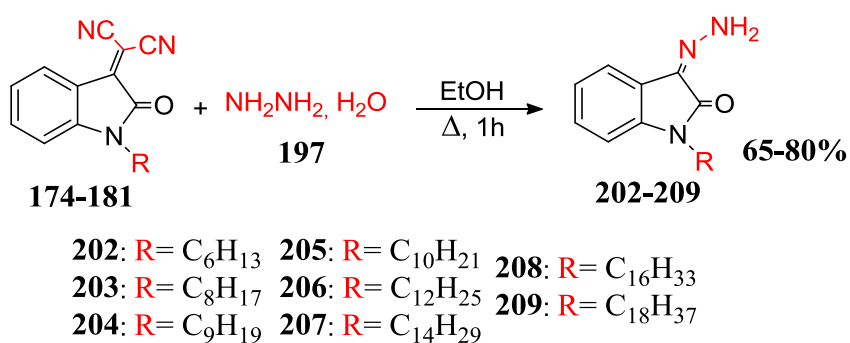
**Schéma 70.**

De même, dans notre laboratoire, Al Maamari [272] a isolé le composé **201** 1-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidene)thiosemicarbazide par condensation d'alkylisatines avec la semicarbazide dans de l'éthanol à reflux en présence de trois gouttes d'acide acétique.



**Schéma 71.**

Nous avons adopté la condensation des 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3 ylidene)malononitriles **174-181** avec l'hydrate de l'hydrazine, au reflux de l'éthanol, pendant une heure, permettant d'isoler les composés **202-209** (schéma 72).

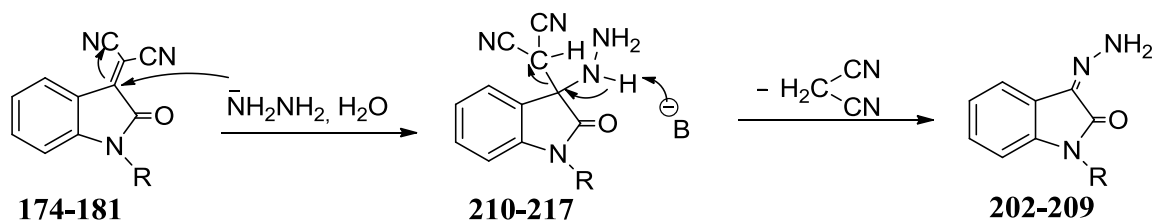


**Schéma 72.**

Les composés obtenus résultent de l'action de l'hydrazine sur les dérivés de l'isatine condensés.

Les structures des composés **202-209** ont été déterminées sur la base des données spectrales de RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C.

Un mécanisme peut être proposé pour expliquer la formation des composés hydrazones **202-209** et illustré dans le schéma 73.

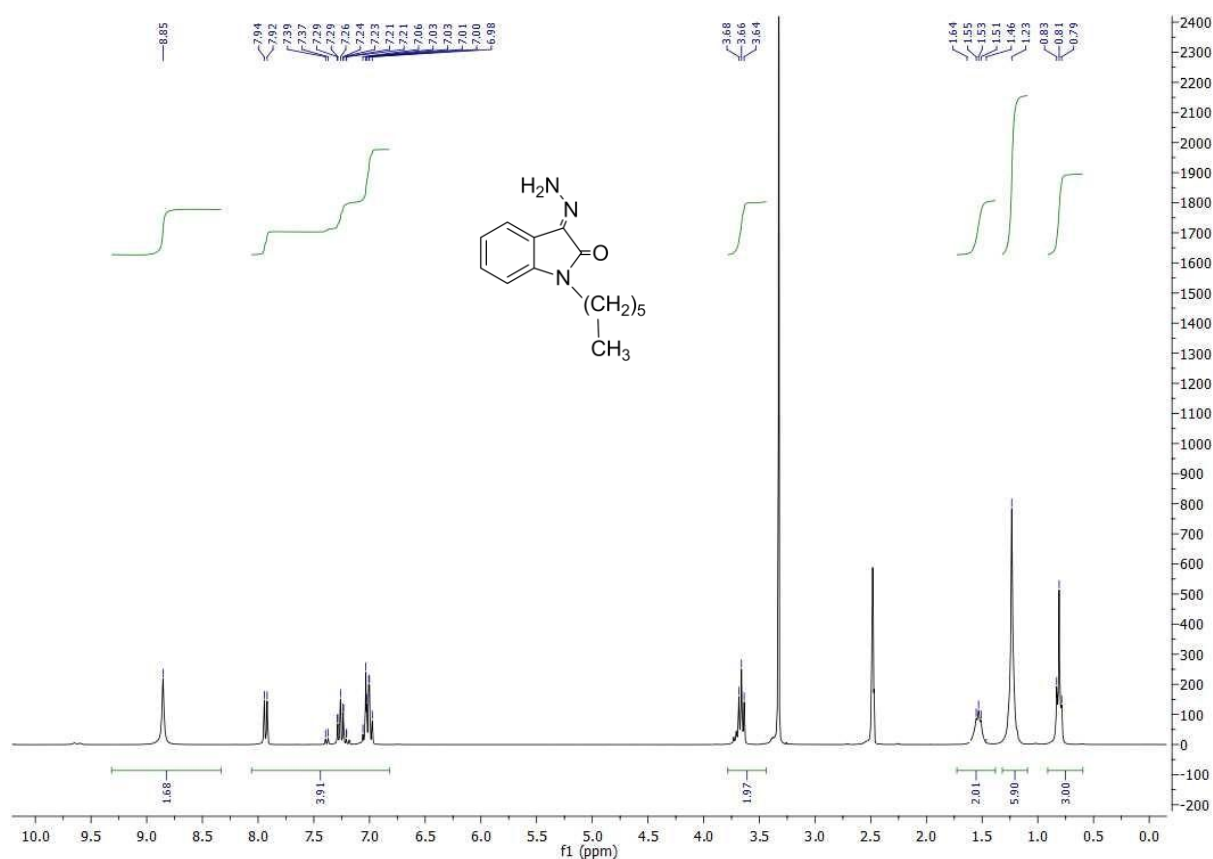


**Schéma 73**

Ainsi, l'hydrazine réagit sur le carbone en position 3 du système bicyclique, pour conduire aux intermédiaires **210-217** qui éliminent sous l'effet d'une base, une molécule de malononitrile pour donner les hydrazonos **202-209**.

#### IV.1.1. Caractérisations spectrales du composé **202**

Sur le spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé **202**, pris dans DMSO, on observe, en particulier un multiplet à 6.98-7.94 ppm, correspondant aux protons du cycle benzénique, un triplet centré à 3.66 ppm dû aux protons du groupe méthylène lié à l'atome d'azote; ainsi qu'un multiplet centré à 1.23 ppm, intégrant les protons liés aux carbones de la chaîne N-alkyle et un singulet déblindé à 8.85 ppm attribuable au groupe amino du groupe hydrazono qui subit l'effet anisotropique du groupe carbonyle amidique.



**Figure 18.** Spectre de RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) du composé **202**.

Le spectre de RMN<sup>13</sup>C du même composé, montre l'apparition d'un signal à 129.06 ppm relatif au groupement –C=N et un signal à 164.75 ppm associé au groupe carbonyle amidique en position 2 du motif indolinedione.

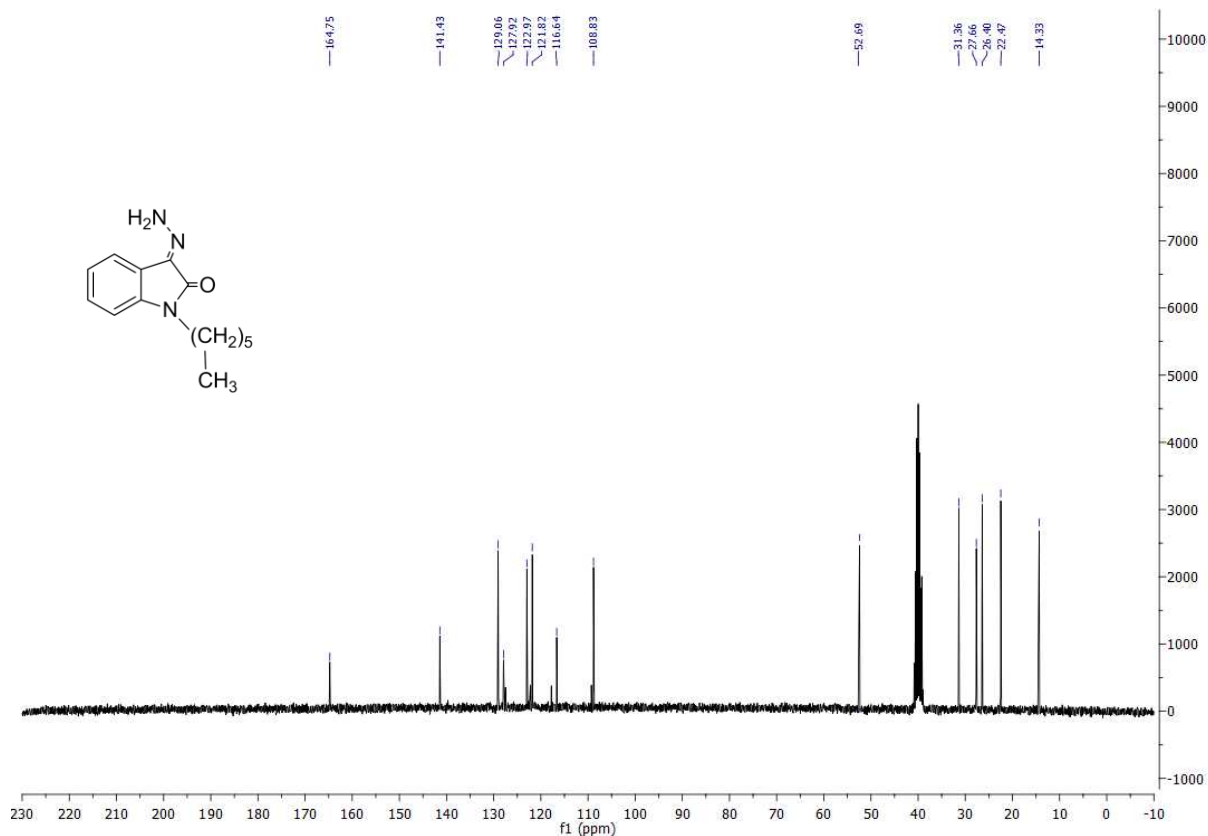


Figure 19. Spectre de RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) du composé **202**.

#### IV.1.2. Etude cristallographique du composé **208**

Les cristaux sous forme de plaques incolores utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **208** dans l'éthanol.

L'analyse par diffraction aux rayons X du monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans un système monoclinique avec le groupe d'espace P 1 21/ c 1.

La structure moléculaire du composé **208** est présentée dans la figure 20. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure dans le tableau 7.

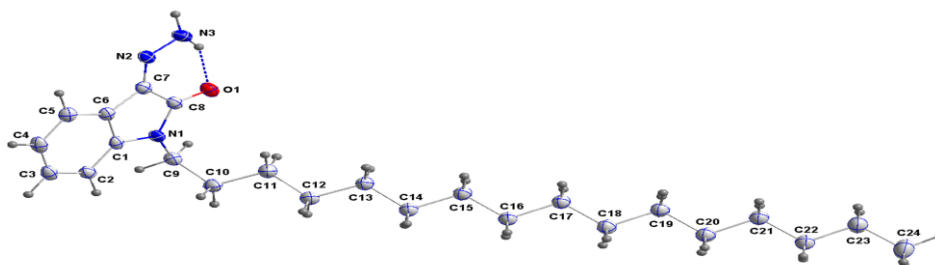


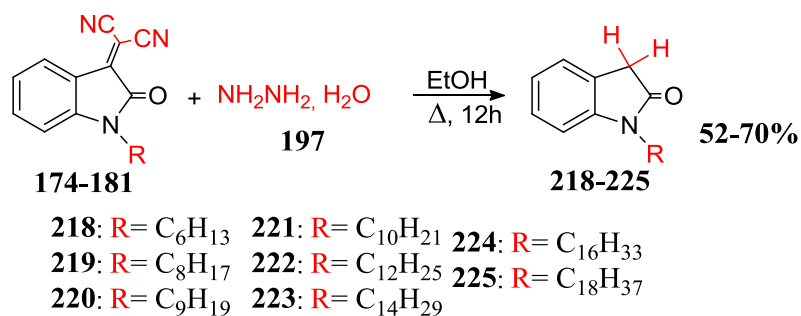
Figure 20. Représentation ORTEP du composé **208**.

Formule empirique		C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O
Masse moléculaire		385.58 g/mol
Couleur du cristal, forme		Incolore, plaque
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	35.9122(11)
	b(Å)	5.0029(2)
	c(Å)	12.5456(4)
	α (deg)	90
	β (deg)	93.224
Volume (Å <sup>3</sup> )		2250.44(13)
Z		4
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		1.138
Coefficient d'absorption μ (mm <sup>-1</sup> )		0.534
F (000)		848
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.027 x 0.235 x 0.259
Température (K)		150(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle θ (deg)		3.70 à 72.41
Réflexions collectées		15766
R(int)		0.0536
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Δρmax (e Å <sup>-3</sup> )		-0.201
Δρmin (e Å <sup>-3</sup> )		0.284

**Tableau 7.** Données cristallographiques du composé **208**

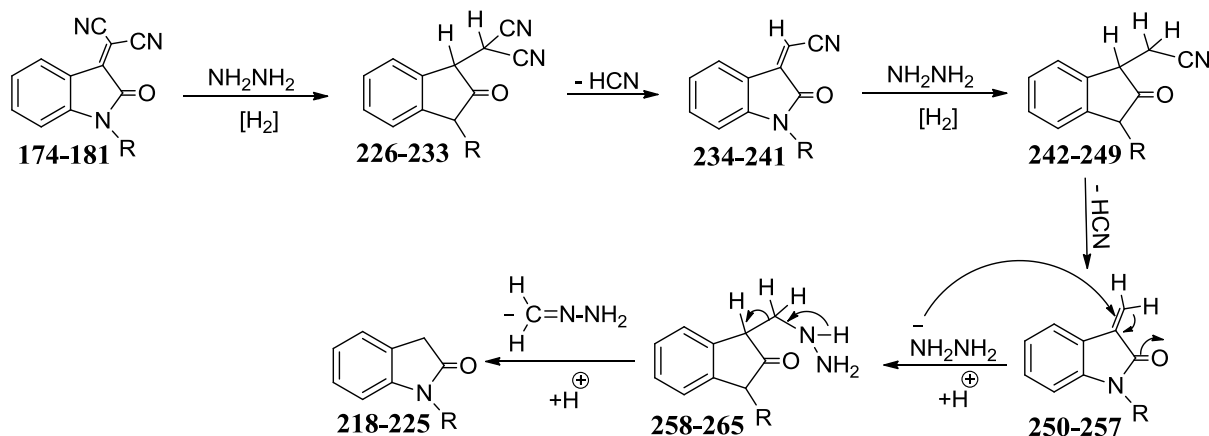
## IV.2. Préparation des oxindoles à partir de 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile

Suivant la voie décrite dans le schéma réactionnel 74, l'action de l'hydrate d'hydrazine a été réalisée sur les dérivés **173-180** précédemment décrits (schéma 65). Le chauffage du mélange réactionnel a été effectué durant douze heures.



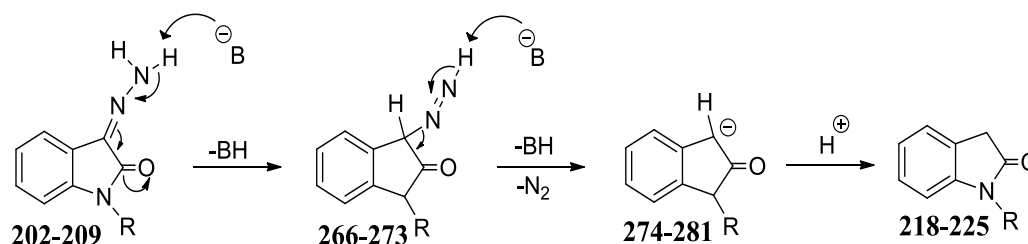
**Schéma 74.**

Dans ce type de réactions, l'hydrazine pourrait intervenir d'abord en tant qu'agent réducteur. Ainsi les composés **174-181** subissent initialement une réaction d'hydrogénation engageant la double liaison carbone-carbone en position 3 du système bicyclique, conduisant aux intermédiaires **226-233** qui subissent une élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique pour donner les composés **234-241**. Ces derniers subissent une réaction d'hydrogénation par l'hydrazine pour donner les composés **242-249** qui éjectent une molécule d'acide cyanhydrique pour engendrer les intermédiaires **250-257**. Ces derniers se comportent comme des accepteurs de Mickael, en réagissant avec l'hydrazine pour conduire aux intermédiaires **258-265**, qui se décomposent pour donner les composés isolés **218-225** après perte d'une molécule d'hydrazine.



**Schéma 75.**

Il est à noter qu'un autre mécanisme peut être proposé, qui met en jeu une variante de la réaction de Wolff-Kishner, engageant comme intermédiaires réactionnels les composés hydrazonos **202-209**, selon le schéma réactionnels suivant :



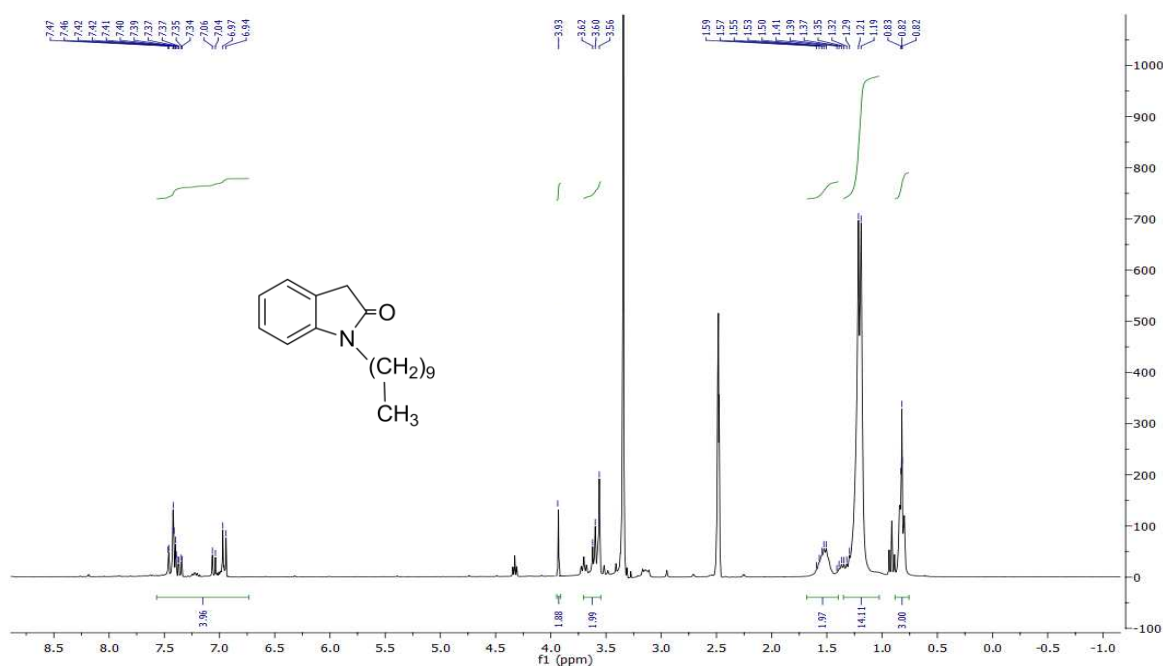
**Schéma 76.**

Pour confirmer ce mécanisme mettant en jeu l'hydrazono, comme intermédiaire réactionnel, nous avons porté à reflux les composés **202-209** dans l'éthanol pendant une nuit et obtenu les composés **218-225**.

#### IV.2.1. Caractéristiques spectrales du composé **221**

Les structures des composés **218-225** ont été identifiées, grâce aux données spectrales (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

Le spectre RMN<sup>1</sup>H des composés **221**, pris dans le DMSO, montre l'apparition d'un singulet à 3.93 ppm correspondant aux groupes CH<sub>2</sub>, un multiplet entre 3.56 et 3.62 ppm relatif aux protons de méthyléniques adjacents aux atomes d'azote et d'un multiplet entre 6.94 et 7.47 ppm attribuables aux protons benzéniques.



**Figure 21.** Spectre de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) du composé **221**.

Sur le spectre  $^{13}\text{C}$  du composé **221**, on note la présence d'un signal caractéristique du groupement  $\text{CH}_2$  à 35.52 ppm et un signal à 174.29 ppm correspondant au carbonyle amidique.

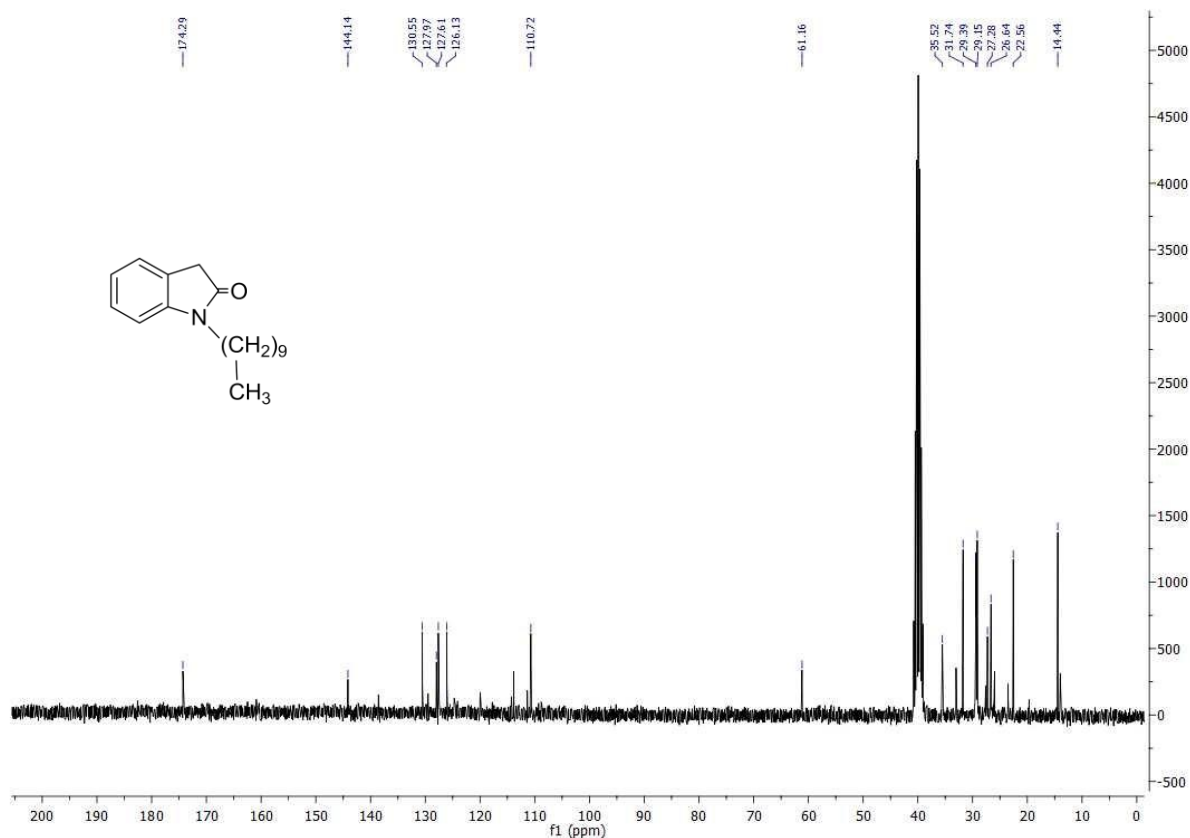


Figure 22. Spectre de RMN $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) du composé **221**.

Nous avons refait la même réaction sur le 2-(5-bromo-1-decyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile au reflux de l'éthanol pendant douze heures, pour obtenir un nouveau dérivé d'indoline **283**.

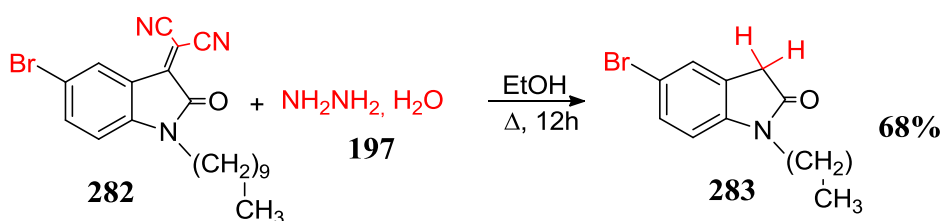


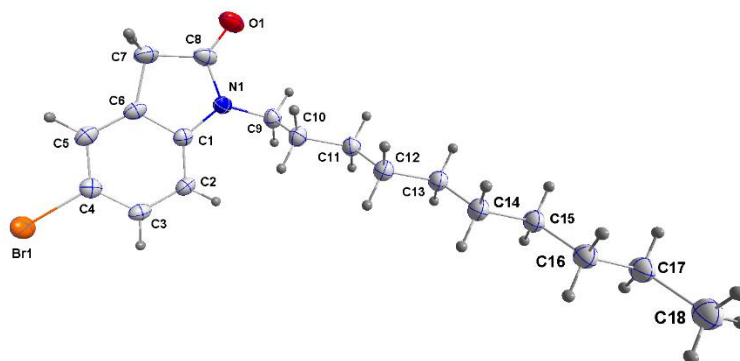
Schéma 77.

#### IV.2.2. Etude cristallographique du composé **283**

Les cristaux sous forme de plaques incolores utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **283** dans l'éthanol.

L'analyse par diffraction aux rayons X du monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé.

La structure moléculaire du composé **283** est présentée dans la figure 23.



*Figure 23.* Représentation ORTEP du composé **283**.

## V- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réalisé des réactions d'alkylation des dérivés de l'isatine par les halogénures d'alkyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide/liquide, pour conduire exclusivement aux composés N-alkylés.

La réaction de condensation des N-alkyl-isatines synthétisés avec le malononitrile donne naissance à de nouveaux produits de structure : 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile. Ces derniers subissent, par la suite, l'action de l'hydrate de l'hydrazine qui nous a permis de synthétiser de nouveaux dérivés de l'indoline-2-one. Les résultats obtenus dépendant de la durée de chauffage envisagée.

Ainsi, lorsque les réactions ont été conduites au reflux de l'éthanol, pendant une heure, il nous a été possible d'isoler les dérivés hydrazonos correspondants, issus de l'élimination d'une molécule de malononitrile à partir des 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitriles.

Par contre, lorsque les réactions ont été effectuées pendant douze heures, les composés étudiés se transforment en composés de structure indoline.

Des mécanismes réactionnels, pour expliquer ces réactions, ont été proposés.

Les structures des hétérocycles synthétisées ont été identifiées sur la base de données spectrale de RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C, et se sont confirmées pour certains produits par une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

## Partie expérimentale

### Remarques générales :

Les points de fusion ont été pris par un appareil électrothermal.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton RMN<sup>1</sup>H et du carbone RMN<sup>13</sup>C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AM 300 (RMN<sup>1</sup>H : 300 MHz, RMN<sup>13</sup>C : 75 MHz).

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), pris comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl<sub>3</sub> ou le DMSO deutéré. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (*Hz*).

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

Les notations utilisées sont : (C<sub>q</sub>) : carbone quaternaire; (CH<sub>Ar</sub>) : carbone aromatique; (H<sub>Ar</sub>) : protons aromatique.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0.2 mm) et révélées par un champ ultra-violet à 254nm.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

Les structures RX ont été mesurées sur un diffractomètre Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS (radiations CuK $\alpha$ ,  $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ , monochromateur en graphite). Les conditions des réseaux ont été affinées par la méthode des moindres carrés à partir des valeurs de  $\theta$  de 25 réflexions de l'espace.

### I- Alkylation de 1H-indole-2,3-dione

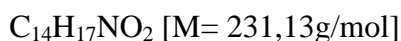
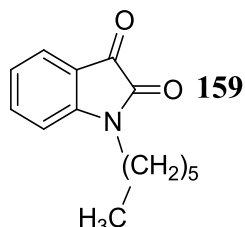
#### Mode opératoire général

A (0.2 g, 1.36 mmoles) d'isatine, on ajoute (0.28 g, 2.02 mmoles) de carbonate de potassium dans 15 ml de DMF, (0.035 g, 0.10 mmoles) de BTBA et 1.2 équivalent d'agent alkylant, sous agitation magnétique, on porte le mélange à température ambiante durant 48 heures, la réaction a été contrôlée par Chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois la réaction est terminée, on élimine les sels par une filtration, le solvant (DMF) est évaporé sous

pression réduite et le résidu repris par le dichlorométhane pour précipiter les sels restants. Après une seconde filtration et évaporation du solvant, le produit pur est obtenu après une recristallisation dans l'éthanol.

*\* Action des chaînes carbonées monohalogénées*

**1-hexylindoline-2,3-dione**

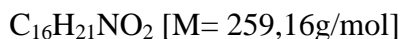
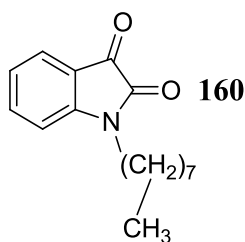


**Rdt (%)** = 88%; **F (°C)** = 46-48°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.79-7.28 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.25-1.46 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 183.90 (C=O); 163.28 (N-C=O); 151.47, 121.80 (C<sub>q</sub>); 136.13, 129.81, 123.54, 111.76 (CH<sub>Ar</sub>); 43.70 (N-CH<sub>2</sub>); 31.65, 28.32, 27.86, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

**1-octylindoline-2,3-dione**

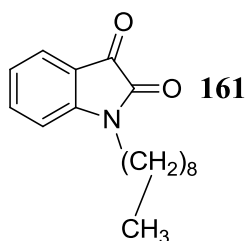


**Rdt (%)** = 85%; **F (°C)** = 50-52°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 6.87-7.57 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.63-1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.23-1.26 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 183.73 (C=O); 158.19 (N-C=O); 151.17, 117.68 (C<sub>q</sub>); 138.36, 125.46, 123.63, 110.24 (CH<sub>Ar</sub>); 40.34 (N-CH<sub>2</sub>); 31.78, 29.23, 29.17, 27.31, 26.95, 22.65 (CH<sub>2</sub>); 14.10 (CH<sub>3</sub>).

### 1-nonylindoline-2,3-dione



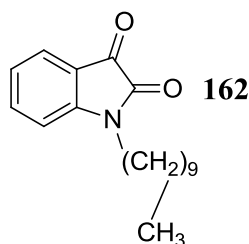
$C_{17}H_{23}NO_2$  [M = 273,17g/mol]

**Rdt (%) = 87%; F (°C) = 58-60°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.83-7.21 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.71-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.16-1.46 (m, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 181.84 (C=O); 167.03 (N-C=O); 149.47, 122.10 (C<sub>q</sub>); 136.15, 129.81, 123.94, 111.40 (CH<sub>Ar</sub>); 42.53 (N-CH<sub>2</sub>); 32.42, 29.49, 29.27, 29.21, 27.31, 26.55, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.83 (CH<sub>3</sub>).

### 1-decylindoline-2,3-dione



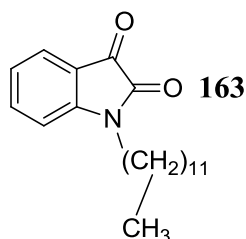
$C_{18}H_{25}NO_2$  [M = 287,19g/mol]

**Rdt (%) = 87%; F (°C) = 68-70°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.79-7.28 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.65-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.20-1.47 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 0.92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.15 (C=O); 162.95 (N-C=O); 119.80, 149.47 (C<sub>q</sub>); 137.64, 129.47, 125.38, 111.44 (CH<sub>Ar</sub>); 40.49 (N-CH<sub>2</sub>); 31.93, 29.61, 29.45, 29.34, 28.92, 28.31, 27.55, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.13 (CH<sub>3</sub>).

### 1-dodecylindoline-2,3-dione



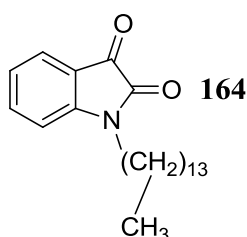
$C_{20}H_{29}NO_2$  [M = 315,22g/mol]

**Rdt (%) = 80%; F (°C) = 74-76°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.81-7.32 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.16-1.51 (m, 18H, CH<sub>2</sub>); 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 184.39 (C=O); 166.05 (N-C=O); 125.10, 152.17 (Cq); 136.13, 129.39, 123.54, 111.40 (CH<sub>Ar</sub>); 40.49 (N-CH<sub>2</sub>); 31.87, 29.49, 29.27, 29.21, 28.95, 28.31, 27.55, 26.89, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 13.67 (CH<sub>3</sub>).

### 1-tetradecylindoline-2,3-dione



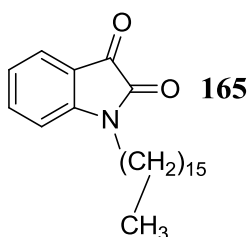
$C_{22}H_{33}NO_2$  [M = 343,25g/mol]

**Rdt (%) = 80%; F (°C) = 76-78°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.73-6.94 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.68 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.78 (p, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.22-1.49 (m, 18H, CH<sub>2</sub>); 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 182.24 (C=O); 161.85 (N-C=O); 123.80, 151.47 (Cq); 133.45, 129.81, 120.35, 111.46 (CH<sub>Ar</sub>); 44.19 (N-CH<sub>2</sub>); 31.94, 29.65, 29.62, 29.61, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 28.72, 28.31, 27.55, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.12 (CH<sub>3</sub>).

### 1-hexadecylindoline-2,3-dione



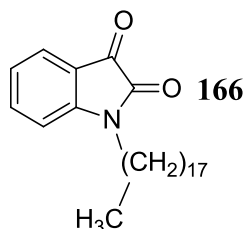
$C_{24}H_{37}NO_2$  [M = 371,28g/mol]

**Rdt (%) = 75%; F (°C) = 79-81°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.78-7.33 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.68-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.25-1.42 (m, 26H, CH<sub>2</sub>); 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 183.66 (C=O); 162.36 (N-C=O); 121.87, 149.77 (Cq); 131.31, 128.79, 124.93, 118.76 (CH<sub>Ar</sub>); 43.69 (N-CH<sub>2</sub>); 32.86, 29.66, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 28.95, 28.31, 27.55, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.71 (CH<sub>3</sub>).

### 1-octadecylindoline-2,3-dione



$C_{26}H_{41}NO_2$  [M = 399,31g/mol]

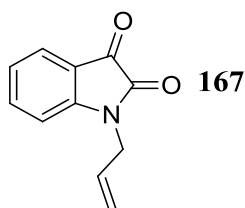
**Rdt (%)** = 69%; **F (°C)** = 82-84°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.79-7.28 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.67-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.20-1.49 (m, 30H, CH<sub>2</sub>); 0.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 184.58 (C=O); 164.03 (N-C=O); 121.80, 151.47 (Cq); 136.13, 129.81, 123.54, 111.76 (CH<sub>Ar</sub>); 43.69 (N-CH<sub>2</sub>); 31.64, 30.2, 30.1, 29.6, 29.3, 29.1, 28.9, 28.6, 28.4, 28.3, 27.9, 27.7, 27.4, 26.9, 23.9 (CH<sub>2</sub>); 14.99 (CH<sub>3</sub>).

\* *Action du bromure d'allyle et de propargyle*

### 1-allylindoline-2,3-dione



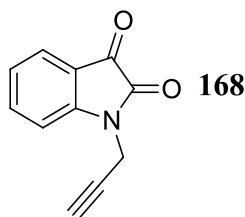
$C_{11}H_9NO_2$  [M = 187,06g/mol]

**Rdt (%)** = 82%; **F (°C)** = 89-91°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.74-6.81 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 5.70 (m, 1H, -CH=); 5.19 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 4.24 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 184.57 (C=O); 163.73 (N-C=O); 151.06, 121.79 (Cq); 135.67, 129.56, 123.61, 111.73 (CH<sub>Ar</sub>); 134.35 (-CH=); 117.26 (=CH<sub>2</sub>); 40.08 (N-CH<sub>2</sub>).

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



$C_{11}H_7NO_2$  [M = 185,05g/mol]

**Rdt (%)** = 70%; **F (°C)** = 156-158°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 7.63-7.22 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 2.35 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, ≡CH).

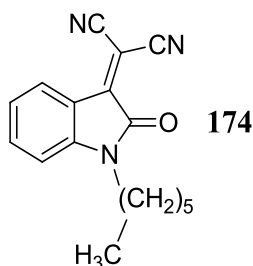
**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 182.7 (C=O); 158.6 (N-C=O); 149.4, 117.4 (C<sub>q</sub>); 139.3, 126.2, 125.2, 111.7 (CH<sub>Ar</sub>); 76.40 (-C≡); 73.9 (≡CH); 36.8 (N-CH<sub>2</sub>).

## II-Condensation Knoevenagel de l'isatine avec le malononitrile

### Mode opératoire général

Un mélange de N-alkyl isatine (1 mmol), de malononitrile (1 mmol) et de I<sub>2</sub> (0,1 mmol) dans EtOH (10 mL) a été chauffé à 60°C pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par CCM. Après l'achèvement, le mélange a été traité avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 ml). L'extrait a été séché sur du sulfate de sodium, filtré et le solvant a été évaporé sous vide. Le produit purifié a été recristallisé dans l'éthanol.

## 2-(1-hexyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile



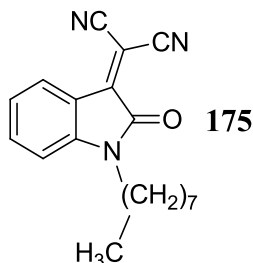
$C_{17}H_{17}N_3O$  [M = 279,14g/mol]

**Rdt (%)** = 92%; **F (°C)** = 237-239°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.94-7.15 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60-1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.34-1.10 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 176.47 (N-C=O); 138.16 (C=C); 145.02, 126.15 (Cq); 128.69, 125.19, 123.81, 111.15 (CH<sub>Ar</sub>); 113.46 (-C≡N); 92.21 (-C-CN); 43.63 (N-CH<sub>2</sub>); 31.32, 27.16, 26.27, 22.45 (CH<sub>2</sub>); 14.38 (CH<sub>3</sub>).

**2-(1-octyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile**



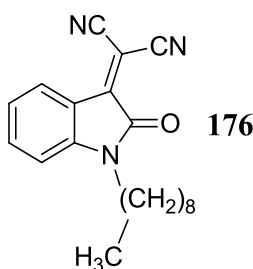
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O [M = 307,17g/mol]

**Rdt (%)** = 90%; **F (°C)** = 239-241°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.87-6.86 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.32-1.20 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 162.2 (N-C=O); 142.29 (C=C); 147.82, 123.3 (Cq); 138.60, 131.14, 120.90, 111.03 (CH<sub>Ar</sub>); 112.73 (-C≡N); 81.10 (-C-CN); 53.50 (N-CH<sub>2</sub>); 36.4, 33.50, 31.20, 30.7, 26.45 (CH<sub>2</sub>); 16.03 (CH<sub>3</sub>).

**2-(1-nonyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile**



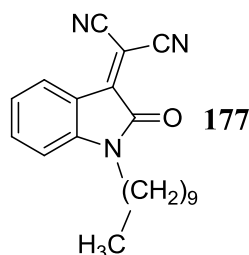
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O [M = 321,18g/mol]

**Rdt (%)** = 86%; **F (°C)** = 245-247°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.95-6.84 (m, 4H), 3.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 12H), 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 157.2 (N-C=O); 141.29 (C=C); 144.7, 120.3 (Cq); 135.80, 127.30, 118.80, 110.03 (CH<sub>Ar</sub>); 112.53 (-C≡N); 83.10 (-C-CN); 50.50 (N-CH<sub>2</sub>); 33.6, 30.30, 30.10, 29.90, 28.70, 28.10, 23.60 (CH<sub>2</sub>); 15.40 (CH<sub>3</sub>).

## 2-(1-decyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile



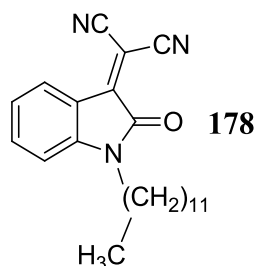
$C_{21}H_{25}N_3O$  [M = 335,20g/mol]

**Rdt (%)** = 86%; **F (°C)** = 247-248°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.87-6.84 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.60 (t, *J* = 6.9 HZ, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.31-1.18 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 0.86 (t, *J* = 7.01 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 158.6 (N-C=O); 149.29 (C=C); 144.20, 119.80 (C<sub>q</sub>); 135.00, 126.80, 118.30, 117.03 (CH<sub>Ar</sub>); 113.63 (-C≡N); 90.10 (-C-CN); 49.40 (N-CH<sub>2</sub>); 32.8, 29.70, 29.50, 29.32, 29.30, 27.80, 27.50, 23.00 (CH<sub>2</sub>); 14.40 (CH<sub>3</sub>).

## 2-(1-dodecyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile



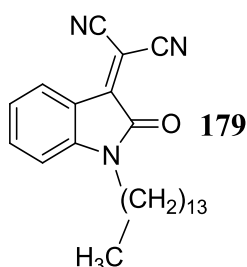
$C_{23}H_{29}N_3O$  [M = 363,23g/mol]

**Rdt (%)** = 84%; **F (°C)** = 249-251°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.85-6.71 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56-1.31 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 160.21 (N-C=O); 150.05 (C=C); 148.98, 120.78 (C<sub>q</sub>); 136.26, 130.45, 122.47, 116.54 (CH<sub>Ar</sub>); 112.98 (-C≡N); 89.30 (-C-CN); 40.23 (N-CH<sub>2</sub>); 34.02, 31.88, 29.65, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 27.21, 27.08 (CH<sub>2</sub>); 14.13 (CH<sub>3</sub>).

## 2-(2-oxo-1-tetradecylindolin-3-ylidène)malononitrile



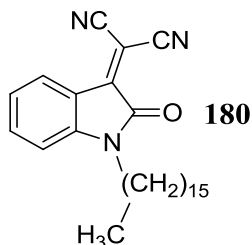
C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O [M = 391,26g/mol]

**Rdt (%) = 80%; F (°C) = 252-254°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.64-6.71 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.68 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.70-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.41-1.22 (m, 22H, CH<sub>2</sub>); 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 161.85 (N-C=O); 146.35 (C=C); 137.62, 125.35 (C<sub>q</sub>); 130.45, 129.43, 118.46, 111.41 (CH<sub>Ar</sub>); 112.96 (-C≡N); 88.29 (-C-CN); 40.48 (N-CH<sub>2</sub>); 31.94, 29.65, 29.62, 29.61, 29.54, 29.46, 29.36, 27.21, 27.20, 26.88, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.12 (CH<sub>3</sub>).

## 2-(1-hexadecyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile



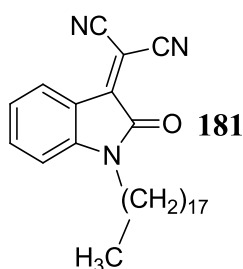
C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O [M = 419,29g/mol]

**Rdt (%) = 78%; F (°C) = 256-258°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.60-6.72 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.76-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.43-1.28 (m, 26H, CH<sub>2</sub>); 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 162.36 (N-C=O); 150.33 (C=C); 138.03, 124.93 (C<sub>q</sub>); 131.31, 128.79, 118.70, 111.01 (CH<sub>Ar</sub>); 113.06 (-C≡N); 81.89 (-C-CN); 40.91 (N-CH<sub>2</sub>); 32.86, 29.66, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 28.20, 27.90, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.71 (CH<sub>3</sub>).

## 2-(1-octadecyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile



$C_{29}H_{41}N_3O$  [M = 419,29g/mol]

**Rdt (%)** = 74%; **F (°C)** = 259-260°C; (EtOH).

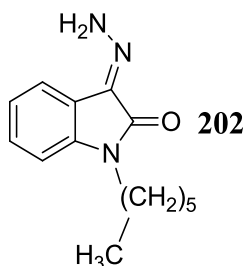
**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.70-6.70 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.29 (m, 30H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 164.48 (N-C=O); 151.13 (C=C); 136.57, 124.15 (C<sub>q</sub>); 129.45, 128.20, 117.69, 110.60 (CH<sub>Ar</sub>); 113.09 (-C≡N); 81.19 (-C-CN); 40.95 (N-CH<sub>2</sub>); 32.79, 29.65, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 26.68, 26.55, 21.39 (CH<sub>2</sub>); 14.99 (CH<sub>3</sub>).

### III- Action de l'hydrazine sur 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile

On met en suspension (1 mmol) du 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène) malononitrile dans 15 ml de l'éthanol et on ajoute en une fois (4 mmol) de l'hydrate d'hydrazine. La solution a été chauffée à reflux pendant une heure. Cette dernière est ensuite refroidie dans un bain de glace et les cristaux jaunes sont filtrés.

## 1-hexyl-3-hydrazonoindolin-2-one



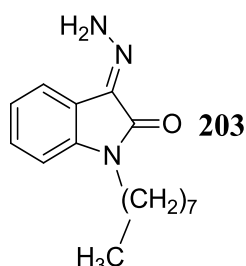
$C_{14}H_{19}N_3O$  [M = 245,15g/mol]

**Rdt (%)** = 80%; **F (°C)** = 247-248 °C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.94-6.98 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 164.75 (N-C=O); 129.06 (C=N); 141.43, 116.64 (Cq); 127.92, 122.97, 121.82, 108.83 (CH<sub>Ar</sub>); 52.69 (N-CH<sub>2</sub>); 31.36, 27.66, 26.40, 22.47 (CH<sub>2</sub>); 14.33 (CH<sub>3</sub>).

### 3-hydrazono-1-octylindolin-2-one



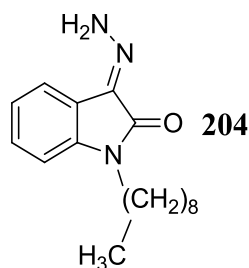
C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O [M = 273,18g/mol]

**Rdt (%)** = 78%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.85 (s, 2H); 7.95-6.73 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.58 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.78-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48-1.29 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 162.88 (N-C=O); 135.15 (C=N); 139.41, 118.07 (Cq); 129.14, 122.82, 121.42, 113.34 (CH<sub>Ar</sub>); 43.69 (N-CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.06, 28.95, 28.31, 27.55, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

### 3-hydrazono-1-nonylindolin-2-one



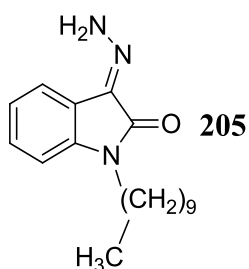
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O [M = 287,20g/mol]

**Rdt (%)** = 75%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.77 (s, 2H); 8.59-5.84 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.50-1.22 (m, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 167.00 (N-C=O); 132.25 (C=N); 147.07, 129.39 (Cq); 141.24, 137.62, 116.42, 110.30 (CH<sub>Ar</sub>); 42.59 (N-CH<sub>2</sub>); 32.42, 31.64, 29.46, 29.27, 29.31, 27.25, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 15.01 (CH<sub>3</sub>).

### 1-decyl-3-hydrazonoindolin-2-one



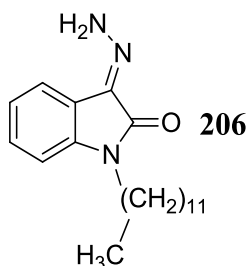
$C_{18}H_{27}N_3O$  [M = 301,22g/mol]

**Rdt (%)** = 75%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.36 (s, 2H); 8.01-6.64 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.47-1.23 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 0.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 166.03 (N-C=O); 133.28 (C=N); 145.52, 125.39 (C<sub>q</sub>); 141.28, 129.39, 115.58, 111.40 (CH<sub>Ar</sub>); 43.62 (N-CH<sub>2</sub>); 32.47, 31.87, 29.49, 29.27, 29.21, 26.89, 26.57, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.12 (CH<sub>3</sub>).

### 1-dodecyl-3-hydrazonoindolin-2-one



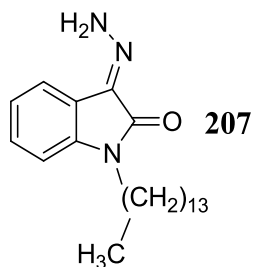
$C_{20}H_{31}N_3O$  [M = 329,25g/mol]

**Rdt (%)** = 72%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.84 (s, 2H); 7.51-6.86 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.38-1.19 (m, 18H, CH<sub>2</sub>); 0.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 161.55 (N-C=O); 128.91 (C=N); 140.46, 121.59 (C<sub>q</sub>); 127.95, 122.35, 118.45, 108.58 (CH<sub>Ar</sub>); 39.44 (N-CH<sub>2</sub>); 31.99, 29.69, 29.68, 29.65, 29.57, 27.41, 29.37, 27.88, 27.08, 22.76 (CH<sub>2</sub>); 14.19 (CH<sub>3</sub>).

### 3-hydrazono-1-tetradecylindolin-2-one



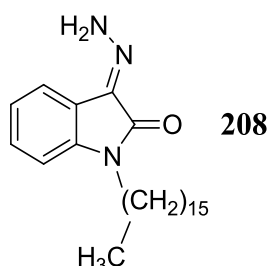
$C_{22}H_{35}N_3O$  [M = 357,28g/mol]

**Rdt (%)** = 70%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.75 (s, 2H); 8.14-6.52 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.45-1.22 (m, 22H, CH<sub>2</sub>); 0.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 161.85 (N-C=O); 128.91 (C=N); 137.62, 111.41 (C<sub>q</sub>); 130.45, 129.43, 125.35, 118.46 (CH<sub>Ar</sub>); 40.48 (N-CH<sub>2</sub>); 31.94, 29.65, 29.62, 29.61, 29.54, 29.36, 29.21, 27.46, 27.20, 26.88, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.12 (CH<sub>3</sub>).

### 1-hexadecyl-3-hydrazonoindolin-2-one



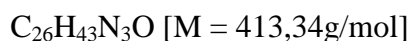
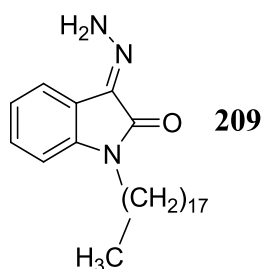
$C_{24}H_{39}N_3O$  [M = 385,31g/mol]

**Rdt (%)** = 68%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.85 (s, 2H); 8.66-6.47 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.50-1.21 (m, 26H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 162.88 (N-C=O); 134.71 (C=N); 139.41, 118.07 (C<sub>q</sub>); 129.14, 122.82, 121.42, 113.34 (CH<sub>Ar</sub>); 43.50 (N-CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.66, 29.06, 28.95, 28.31, 27.55, 27.46, 27.37, 27.21, 27.20, 26.84, 26.60, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

### 3-hydrazono-1-octadecylindolin-2-one



**Rdt (%)** = 65%; (EtOH).

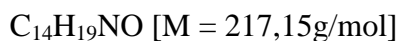
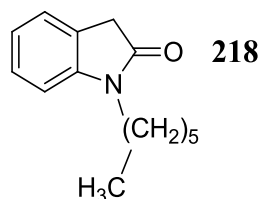
**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.80 (s, 2H); 8.04-6.49 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.02-1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.50-1.18 (m, 30H, CH<sub>2</sub>); 0.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 166.15 (N-C=O); 134.77 (C=N); 140.28, 112.51 (C<sub>q</sub>); 130.47, 128.80, 126.50, 119.33 (CH<sub>Ar</sub>); 40.92 (N-CH<sub>2</sub>); 34.03, 32.79, 29.66, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 26.68, 26.55, 26.44, 26.30, 22.93, 21.39 (CH<sub>2</sub>); 14.99 (CH<sub>3</sub>).

#### **IV- Préparation des Oxindoles à partir de 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile**

On met en suspension (1 mmol) de 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile dans 15 ml de l'éthanol et on ajoute en une fois (4 mmol) d'hydrate d'hydrazine. La solution a été chauffée à reflux pendant 12 heures. Cette dernière est ensuite refroidie dans un bain de glace et les cristaux jaunes sont filtrés.

### 1-hexylindolin-2-one

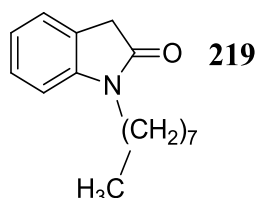


**Rdt (%)** = 70%; **F (°C)** = 90-91°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.77-6.55 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.64-1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.43-1.29 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 172.80 (N-C=O); 144.52, 130.35 (Cq); 129.09, 125.37, 123.46, 111.60 (CH<sub>Ar</sub>); 43.28 (N-CH<sub>2</sub>); 34.12 (CH<sub>2</sub>); 31.64, 28.31, 28.31, 27.86, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

### 1-octylindolin-2-one



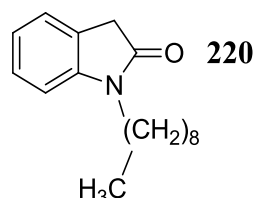
C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO [M = 245,18g/mol]

**Rdt (%) = 68%; F (°C) = 92-94°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.59-6.76 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56-1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.43-1.26 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 170.91 (N-C=O); 145.12, 131.35 (Cq); 128.89, 125.34, 122.96, 109.50 (CH<sub>Ar</sub>); 45.01 (N-CH<sub>2</sub>); 35.43 (CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.06, 28.95, 28.31, 27.55, 22.91 (CH<sub>2</sub>); 14.24 (CH<sub>3</sub>).

### 1-nonylindolin-2-one



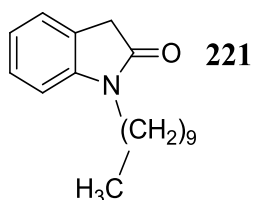
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO [M = 259,19g/mol]

**Rdt (%) = 68%; F (°C) = 94-95°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.84-6.66 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.17 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 172.70 (N-C=O); 144.70, 130.75 (Cq); 129.08, 127.30, 120.30, 118.30 (CH<sub>Ar</sub>); 50.01 (N-CH<sub>2</sub>); 36.03 (CH<sub>2</sub>); 33.60, 30.30, 30.10, 29.90, 28.70, 28.10, 23.60 (CH<sub>2</sub>); 15.40 (CH<sub>3</sub>).

### 1-decylindolin-2-one



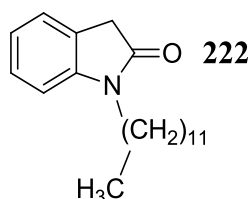
$C_{18}H_{27}NO$  [M = 273,21g/mol]

**Rdt (%)** = 65%; **F (°C)** = 95-96°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.47-6.94 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.19 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 174.29 (N-C=O); 144.14, 127.97 (C<sub>q</sub>); 130.55, 127.61, 126.13, 110.72 (CH<sub>Ar</sub>); 61.16 (N-CH<sub>2</sub>); 35.52 (CH<sub>2</sub>); 31.74, 29.39, 29.15, 27.28, 26.64, 22.56 (CH<sub>2</sub>); 14.44 (CH<sub>3</sub>).

### 1-dodecylindolin-2-one



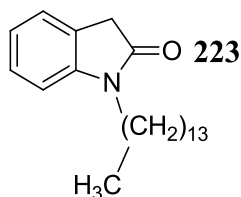
$C_{20}H_{31}NO$  [M = 301,24g/mol]

**Rdt (%)** = 60%; **F (°C)** = 98-100°C; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.51-6.82 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56-1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.26 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 176.30 (N-C=O); 149.70, 129.47 (C<sub>q</sub>); 129.18, 125.38, 118.17, 111.44 (CH<sub>Ar</sub>); 40.51 (N-CH<sub>2</sub>); 35.13 (CH<sub>2</sub>); 33.00, 31.93, 29.61, 29.46, 29.34, 29.30, 28.21, 26.88, 22.66 (CH<sub>2</sub>); 14.30 (CH<sub>3</sub>).

### 1-tetradecylindolin-2-one



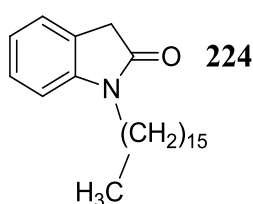
$C_{22}H_{35}NO$  [M = 329,27g/mol]

**Rdt (%) = 58%; F (°C) = 102-103°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.62-6.66 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57-1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.41-1.22 (m, 22H, CH<sub>2</sub>); 0.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 161.85 (N-C=O); 137.62, 125.35 (Cq); 130.45, 129.43, 118.46, 111.41 (CH<sub>Ar</sub>); 40.48 (N-CH<sub>2</sub>); 35.39 (CH<sub>2</sub>); 31.90, 29.65, 29.62, 29.61, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 27.20, 26.88, 22.70 (CH<sub>2</sub>); 14.12 (CH<sub>3</sub>).

### 1-hexadecylindolin-2-one



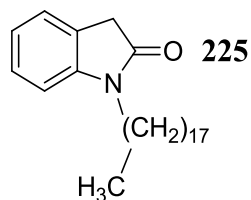
C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO [M = 357,30g/mol]

**Rdt (%) = 55%. F (°C) = 104-105°C; (EtOH).**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.72-6.72 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 - 1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.42 - 1.22 (m, 26H, CH<sub>2</sub>); 0.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 162.63 (N-C=O); 138.03, 124.93 (Cq); 131.31, 128.79, 118.70, 111.01 (CH<sub>Ar</sub>); 43.38 (N-CH<sub>2</sub>); 34.19 (CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.65, 29.54, 29.45, 29.34, 29.21, 28.20, 27.90, 27.10, 26.88, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.77 (CH<sub>3</sub>).

### 1-octadecylindolin-2-one



C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO [M = 385,33g/mol]

**Rdt (%) = 52%. F (°C) = 106-108°C; (EtOH).**

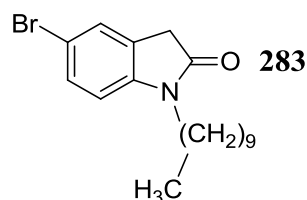
**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 8.12-6.14 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.41 - 1.29 (m, 30H, CH<sub>2</sub>); 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 164.48 (N-C=O); 136.83, 124.17 (Cq); 130.41, 128.20, 117.70, 110.50 (CH<sub>Ar</sub>); 41.97 (N-CH<sub>2</sub>); 36.39 (CH<sub>2</sub>); 32.79, 29.65, 29.65, 29.54, 29.47, 29.36, 29.21, 28.21, 26.68, 26.66, 25.80, 21.38 (CH<sub>2</sub>); 14.89 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation de 5-bromo-1-decylindolin-2-one à partir de 2-(5-bromo-1-decyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile**

On met en suspension (1 mmol) de 2-(5-bromo-1-decyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile dans 15 ml de l'éthanol et on ajoute en une fois (4 mmol) de l'hydrate d'hydrazine. La solution a été chauffée à reflux pendant 12 heures. Cette dernière est ensuite refroidie dans un bain de glace et les cristaux jaunes sont filtrés.

**5-bromo-1-decylindolin-2-one**



C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrNO [M = 351,12g/mol]

**Rdt (%)** = 68%; (EtOH).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.73-6.69 (m, 3 H, H<sub>Ar</sub>), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.21 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 172.80 (N-C=O); 144.30, 128.00, 114.59 (Cq); 130.88, 127.35, 113.02 (CH<sub>Ar</sub>); 43.28 (N-CH<sub>2</sub>); 34.86 (CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.06, 28.31, 27.55, 26.64, 23.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

## CHAPITRE 3

# SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES POLYHÉTÉROCYCLIQUES PAR DES RÉACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES

## I- Introduction

Depuis la découverte de la réaction de cycloaddition [4+2] en 1928 par Diels et Alder <sup>[273-275]</sup>, entre un diène conjugué et une oléfine, les réactions de cycloadditions sont devenues des réactions importantes en chimie organique <sup>[273]</sup>. Ces réactions de cycloaddition sont couramment utilisées; notamment les réactions 1,3-dipolaires <sup>[276]</sup>. Ces réactions ont fait l'objet d'une grande variété d'études théoriques et expérimentales. Elles sont à l'origine d'une multitude d'applications en synthèse des carbocycles et hétérocycles possédant une activité biologique <sup>[277]</sup>. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'origine de la régiosélectivité, de la stéréosélectivité et à la nature du mécanisme moléculaire de ces réactions.

Dans le cadre de nos recherches sur l'isatine et ses dérivés, nous présenterons dans ce chapitre un aperçu sur les principales méthodes de préparation des dérivés hétérocycliques en appliquant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les 1,3-dipôles et les deux dipolarophiles (soit alcène ou alcyne) connues pour leurs activités biologiques.

## II- Généralités

### II.1. Principe

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est la réaction de cyclisation d'un dipôle-1,3 avec un dipolarophile, pour former un cycle à cinq chaînons. La plupart de ces réactions procèdent par un mécanisme en une seule étape, impliquant la formation de deux nouvelles liaisons  $\sigma$ . Cette réaction est souvent nommée réaction de cycloaddition [3+2] car il y a trois atomes du dipôle et deux atomes de l'alcène qui sont engagés dans le mécanisme de cette réaction <sup>[277]</sup> (Schéma 78).

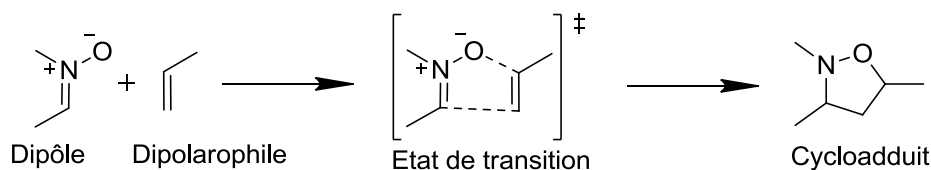


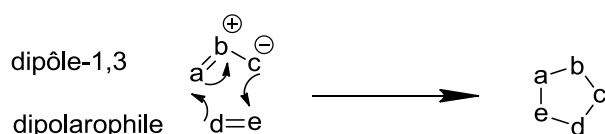
Schéma 78.

### II.2. Les dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont des composés organiques dont la structure est porteuse d'un système de quatre électrons  $\pi$  délocalisés sur trois atomes adjacents <sup>[278]</sup>. La découverte des dipôles-1,3 revient à Curtius en 1883 lors de la synthèse de l'ester diazoacétique <sup>[279]</sup>. Quelques années plus tard, Buchner a étudié la réaction entre l'ester diazoacétique et les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, où

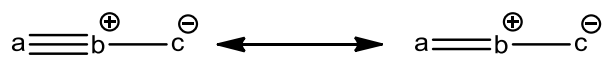
il a décrit pour la première fois la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire <sup>[280]</sup>. En 1893, il a réussi à réaliser la synthèse de la 1-pyrazoline via une réaction de cycloaddition entre la diazoacétate de méthyle et l'acrylate de méthyle <sup>[281]</sup>. Après cette découverte, les nitrones et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann, Werner et Buss <sup>[282- 283]</sup>.

Les dipôles-1,3 sont représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples "les dipolarophiles" <sup>[284-285]</sup> (Figure 24). Selon leurs structures, les dipôles-1,3 ont été classés en deux types :



**Figure 24.**

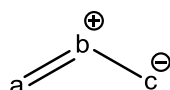
➤ **Type propargyl-allényle :** Ce sont des dipôles qui possèdent une forme linéaire puisque l'atome central est hybridé  $sp$ , et peuvent être présentés sous des formes limites :



**Figure 25.**

Dans cette classe, on peut citer par exemple : les oxydes de nitrile et les azides.

➤ **Type allyle :** Ce sont des dipôles qui ont une structure coudée due à l'hybridation  $sp^2$  de l'atome central.



**Figure 26.**

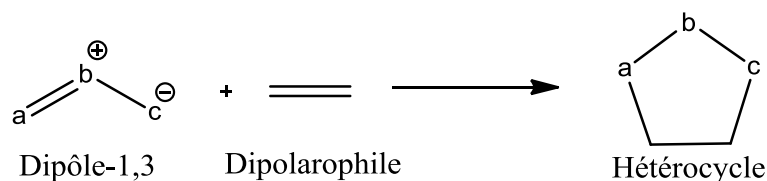
Dans cette classe, deux exemples : les nitrones et les ylures de carbonyle les représentent.

### II.3. Cycloaddition 1,3-dipolaire

Huisgen a effectué la classification des dipôles-1,3 selon leur type et les concepts basiques pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires <sup>[286]</sup>. Plus tard, la chimie de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a évoluée, et plusieurs autres dipôles ont été aussi découverts et engagés en réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les dipolarophiles <sup>[286-291]</sup>. En effet, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire deviennent un moyen efficace pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons possédant une variété d'utilisation <sup>[292]</sup>.

Au cours des dernières années, de nombreux produits naturels et non naturels ont été préparés par voies de synthèse utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire comme une étape cruciale dans leur synthèse. Par conséquent, cette réaction a été reconnue comme une transformation très importante dans le répertoire de la chimie organique de synthèse.

Ces réactions mettent en jeu deux réactifs : le dipôle-1,3 et le dipolarophile pour former un hétérocycle à cinq chaînons <sup>[276]</sup> (schéma 79).

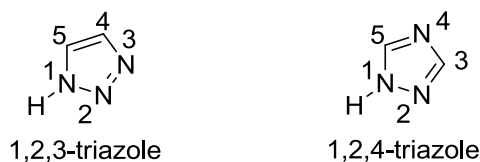


**Schéma 79.**

### III- Cycloaddition avec les azides

#### III.1. Généralité sur les triazoles

Les triazoles sont des molécules à cinq chaînons, comportant deux doubles liaisons et trois atomes d'azote. Elles sont aromatiques et font partie des cycles excédentaires en électrons. Selon la position des atomes d'azote, on distingue les deux régioisomères, le 1,2,4-triazole et le 1,2,3-triazole (Figure 27).



**Figure 27.**

Les 1,2,3 ou les 1,2,4-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les orbitales moléculaires, ainsi qu'un grand moment dipolaire et une capacité à former des liaisons hydrogène <sup>[293-294]</sup>. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction.

De point de vue biologique les composés comprenant un groupement triazolique dans leurs structures, ont largement éveillé l'attention des chimistes vue qu'ils présentent un large éventail d'activités biologiques assez puissantes <sup>[295-299]</sup>.

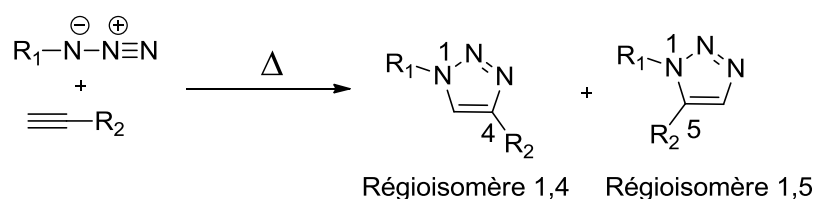
Les 1,2,3-triazoles ont été employés généralement dans les intermédiaires synthétiques et les applications industrielles, telles que des colorants, des agents anticorrosifs, des photos-stabilisants, des matériaux photographiques, et des agrochimies <sup>[300]</sup>.

### III.2. La préparation des 1,2,3-triazoles

La préparation d'un cycle 1,2,3-triazole, est connue depuis 1860 <sup>[301-303]</sup>, et peut se réaliser de différentes manières. Il peut s'agir d'une condensation entre un composé porteur d'un groupe méthylène activé et un azide. Cette synthèse a été rapportée pour la première fois par Dimorth <sup>[304]</sup> et développée par d'autres auteurs par la suite <sup>[305]</sup>.

La stratégie la plus couramment utilisée, est celle introduite par Huisgen <sup>[288, 306-307]</sup>; elle consiste à former cet hétérocycle par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile.

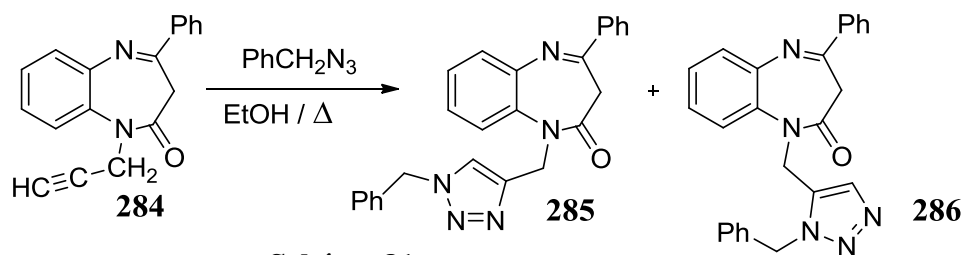
Cette réaction nécessite un temps de réaction long et une température élevée, pour fournir deux régioisomères : les 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués ;



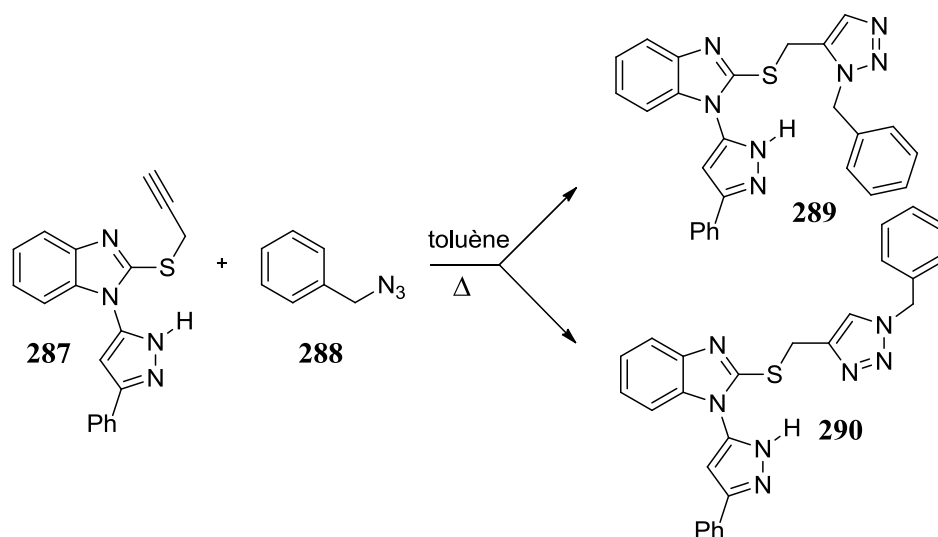
**Schéma 80.**

L'ensemble des travaux relatifs à la réactivité des azotures vis-à-vis des composés acétyléniques, a été analysé par plusieurs chercheurs. Au sein de notre laboratoire notamment Ahabchane et al., <sup>[308]</sup> ont réalisé la condensation du benzylazide avec la 1-propargyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **284**, pour conduire à la formation des deux

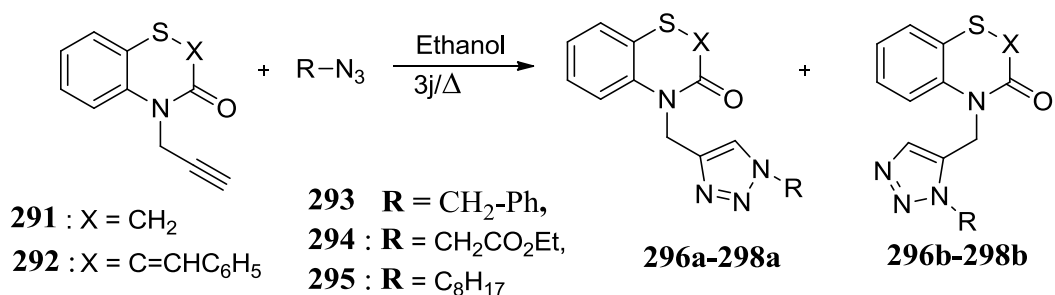
régioisomères, à savoir les dérivés 1,4 et 1,5-triazoles associés aux benzodiazépines **285** et **286** (Schéma 81).



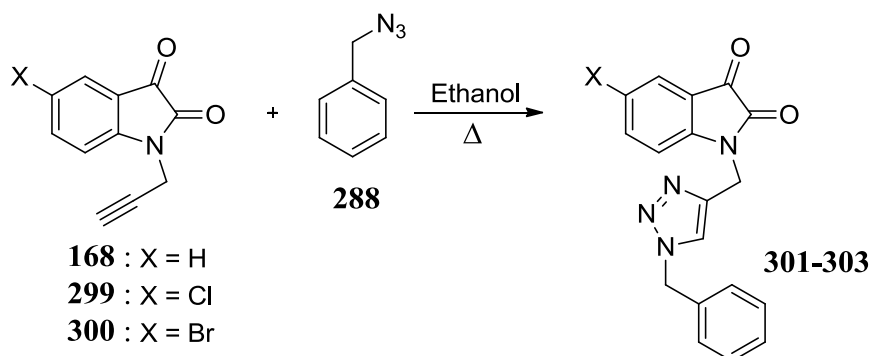
Les mêmes auteurs <sup>[308]</sup>, de façon similaire, ont obtenu deux régioisomères **289** et **290**, à partir de la condensation du 1-propargylsulfanyl benzimidazole **287** et du benzylazide **288** (Schéma 82).



Sebbar et al., <sup>[309]</sup> ont réalisé la condensation du benzylazide, de l'azidoacétate d'éthyle et l'octylazide sur les 1,4-benzothiazines **291** et **292**. L'attaque se fait uniquement sur les liaisons propargyliques (site sélectif), et dans tous les cas, les auteurs isolent deux produits 1,4 et 1,5-disubstitués (Schéma 83).

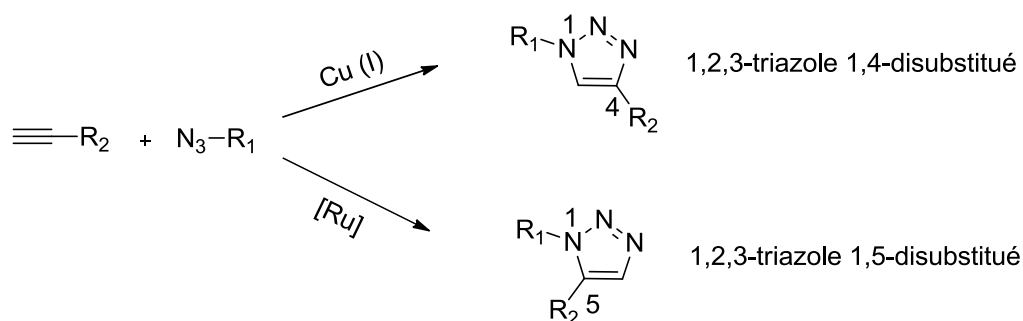


De façon similaire, Bouhfid et al.,<sup>[271]</sup> ont obtenu un seul régioisomère **301-303**, résultant de l'action du benzylazide **288** sur les dipolarophiles **168**, **299** et **300** (Schéma 84).



**Schéma 84.**

Pour favoriser l'un de ces isomères, différents catalyseurs ont été développés pour orienter la réaction (schéma 85). Le triazole 1,5-disubstitué peut être obtenu sélectivement par catalyse avec certains complexes de ruthénium ; alors que le triazole 1,4-disubstitué est obtenu sélectivement par catalyse au cuivre<sup>[310]</sup>.



**Schéma 85.**

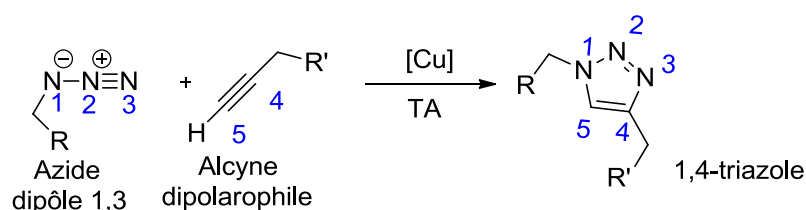
Cette dernière méthode est connue sous le nom de « click chemistry » ou la chimie click.

### III.3. Le concept de la chimie click

La chimie "click" est un concept proposé par Sharpless dès 2001, décrivant des réactions de couplage chimique entre deux sous-unités réactives générant facilement de nouveaux composés<sup>[311]</sup>. Par définition, ces réactions doivent être rapides, modulables, d'utilisation très large, et mènent à la formation stéréospécifique d'un seul produit avec un rendement élevé. De plus, les réactions "click" doivent s'effectuer dans des conditions réactionnelles douces (idéalement dans l'eau et à température ambiante) et ne pas engendrer de sous-produits toxiques. Enfin, le produit formé doit être facile à purifier et stable en conditions physiologiques.

La réaction "click" la plus populaire est la cycloaddition entre des groupes azote et alcyne, qui conduit à la formation sélective d'un seul régiosomère de structure 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. La réaction originale de Huisgen <sup>[288]</sup> se fait à haute température et aboutit par contre, à un mélange des deux régioisomères de structure 1,2,3-triazole 1,4 et 1,5-disubstitués.

Une variante de cette réaction, catalysée par le cuivre (I) (CuAAC), a été mise au point simultanément par Sharpless <sup>[310]</sup> et Meldal en 2001. Elle montre une accélération de la vitesse de réaction et la formation exclusive de l'isomère 1,4 à température ambiante.

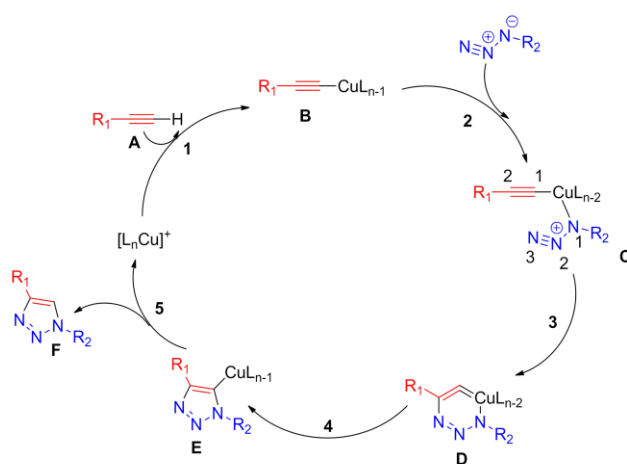


**Schéma 86.**

Le catalyseur peut être introduit sous forme de sel, de complexe de cuivre (I), ou encore être formé *in-situ*. Le cuivre (I) étant relativement cher et facilement oxydable, celui-ci est le plus souvent généré par réduction d'un sel de cuivre (II), en présence d'un réducteur sulfate de cuivre pentahydrate (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O) et d'ascorbate de sodium.

### III.4. Mécanisme réactionnel

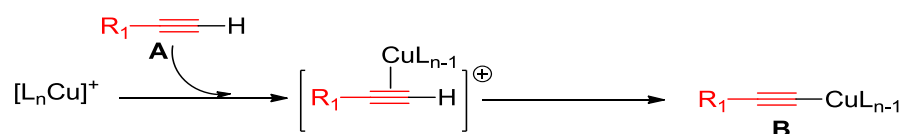
Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition alcyne-azide catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless et al., <sup>[312]</sup> il est composé de cinq étapes (schéma 87).



**Schéma 87.**

Le mécanisme comprend cinq étapes:

**Étape 1.** L'alkyne (**A**) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (**B**) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

**Étape 2.** L'atome du cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (**C**).

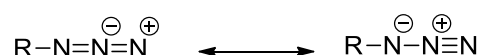
**Étape 3.** Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylure sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (**D**), avec le cuivre au degré d'oxydation III.

**Étape 4.** La contraction du métallacycle (**D**) conduit au dérivé cuivre-triazole (**E**).

**Étape 5.** Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (**F**) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

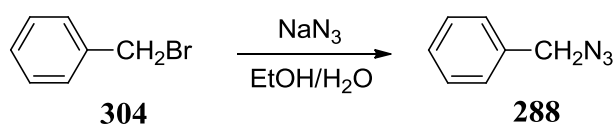
### III.5. Synthèse des azides

Les azides sont des composés très réactifs, dont la synthèse remonte à 1863, lorsque Griess met au point la synthèse du phénylazide. Ce dipôle peut exister sous deux formes limites :



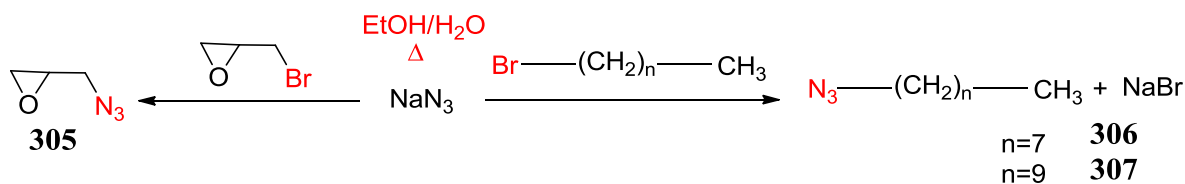
Les azides sont des dipôles-1,3 qui réagissent surtout avec les composés acétyléniques pour former des régioisomères de type 1,2,3-triazole.

Leur préparation a été mise au point par Loubinoux et al.,<sup>[313]</sup> L'azide **288** est obtenu par un simple chauffage du chlorure de benzyle en présence de l'azoture de sodium dans un mélange d'éthanol / eau (1/1), (schéma 87).



**Schéma 88.**

De notre part, nous avons adopté la méthode de loubinoux.,<sup>[313]</sup> afin de préparer les azides **305**, **308** et **307**. Nous avons mis en jeu l'action d'halogénures d'alkyle, sur l'azidure de sodium en milieu eau / éthanol (schéma 89).



**Schéma 89.**

### III.6. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés à l'isatine par un pont méthylène

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, il nous a paru intéressant d'incorporer le motif 1,2,3-triazole dans le système indoline-2,3-dione.

Nous avons utilisé deux méthodes pour la préparation de 1,2,3-triazoles :

La synthèse classique de cycloaddition 1,3-dipolaire réalisée dans les conditions thermiques, pendant 3 jours, dans l'éthanol. La réaction conduit, à chaque fois, à la formation de deux régioisomères (Schéma 90), avec des rendements allant de 10% à 20% pour les régioisomères triazoliques-1,5-disubstitués et de 70% à 80% pour les régioisomères triazoliques-1,4-disubstitués. Les durées de réactions thermiques sont longues et conduisent toujours à la formation de deux régioisomères séparables par chromatographie sur gel de silice.

Dans le but de confirmer les structures assignées aux 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués nous nous sommes intéressés à la synthèse univoque des régioisomères 1,4-disubstitués obtenus exclusivement en effectuant des réactions de cycloaddition alcyne-azide catalysées par le Cu(I) (CuAAC), dites également réactions «Chimie-Click».

Des réactions de cycloaddition alcynes-azides catalysées par le cuivre (I) ont été effectuées sur le dipôlarophile **168**, en utilisant les azides synthétisés. Nous avons utilisé le sulfate de cuivre avec l'ascrobate de sodium comme catalyseur, dans un milieu composé d'un mélange d'eau et d'éthanol (1:1). Les adduits formés sont sous forme d'un seul régioisomère triazoliques avec des rendements allant de 70% à 80%.

L'évolution des réactions a été suivie par l'utilisation de la chromatographie CCM, après une durée de 6 heures, la conversion du produit de départ est généralement complète et la purification du produit est réalisée par des lavages successifs à l'aide du dichlorométhane et l'eau, puis d'une chromatographie sur colonne (Schéma 90).

Les structures des régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C.

Les régioisomères de structure 1,2,3-triazole 1,4 et 1,5-disubstitués, ont été caractérisés dans un premier temps en se basant sur les spectres de RMN du proton, pris dans le DMSO-d<sub>6</sub>.

Ainsi, les signaux des protons triazoliques en position 5 sont plus déblindés que ceux relatifs aux protons triazoliques en position 4 du cycle à cinq éléments. Ces résultats sont analogues à ceux observés précédemment dans des travaux antérieurs réalisés par Ellouz et al.,<sup>[314]</sup> et Saber et al.,<sup>[315]</sup>.

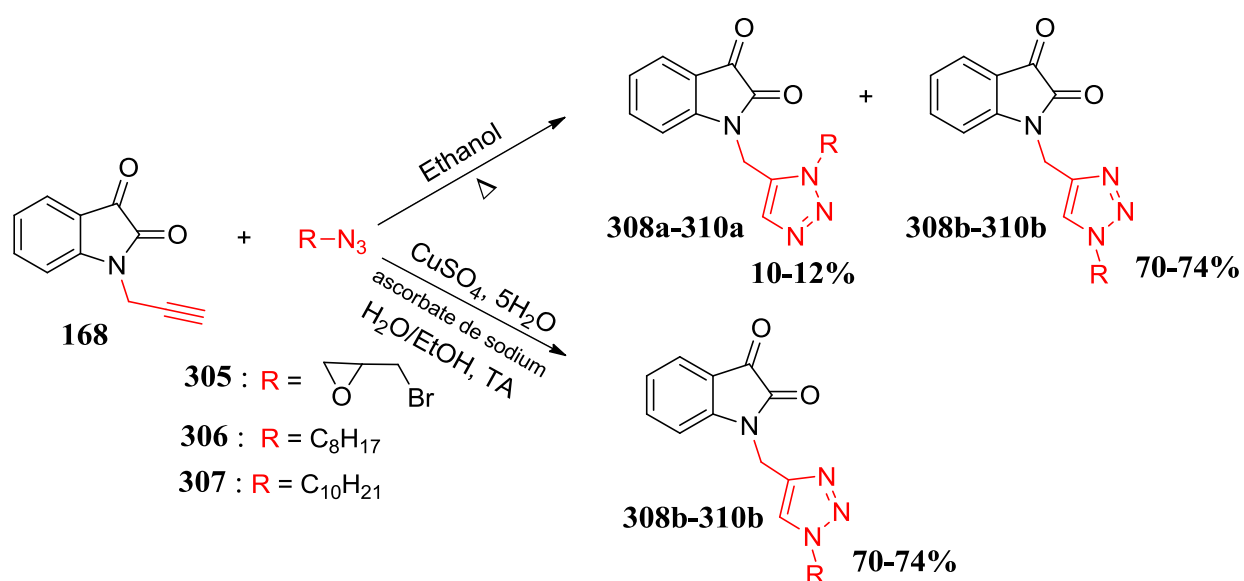
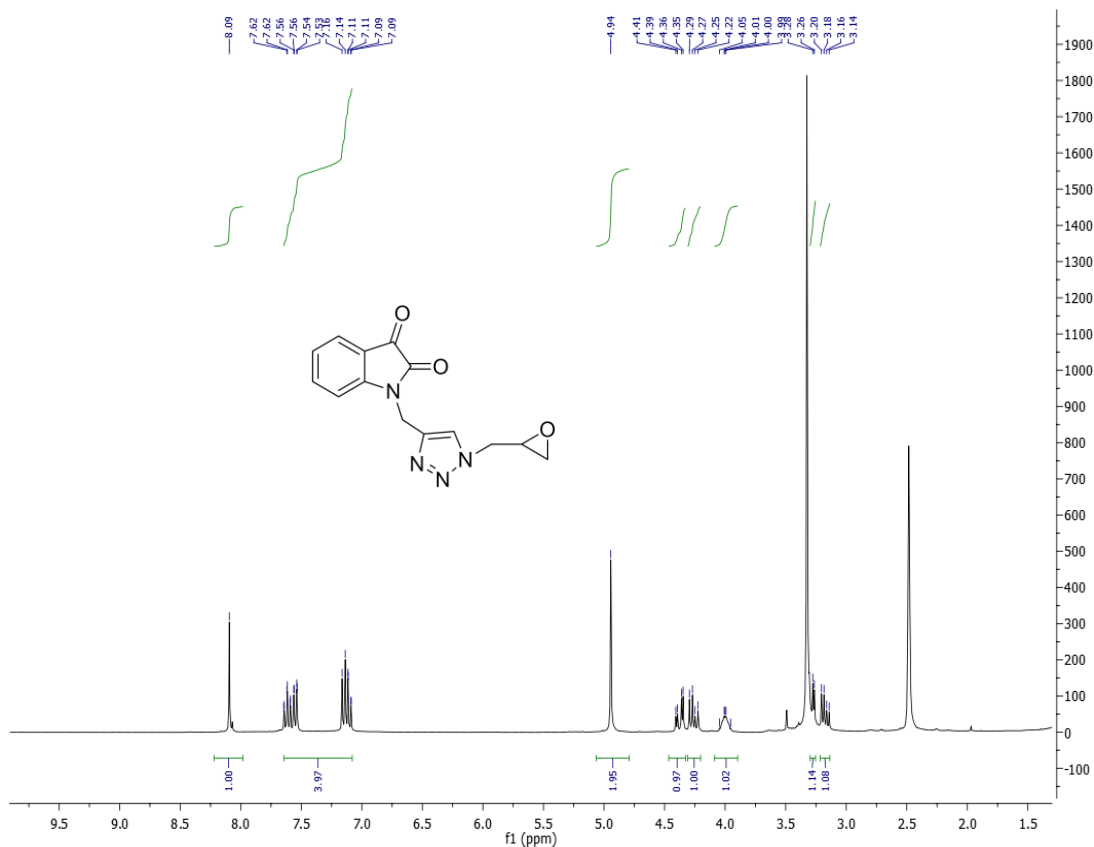


Schéma 90.

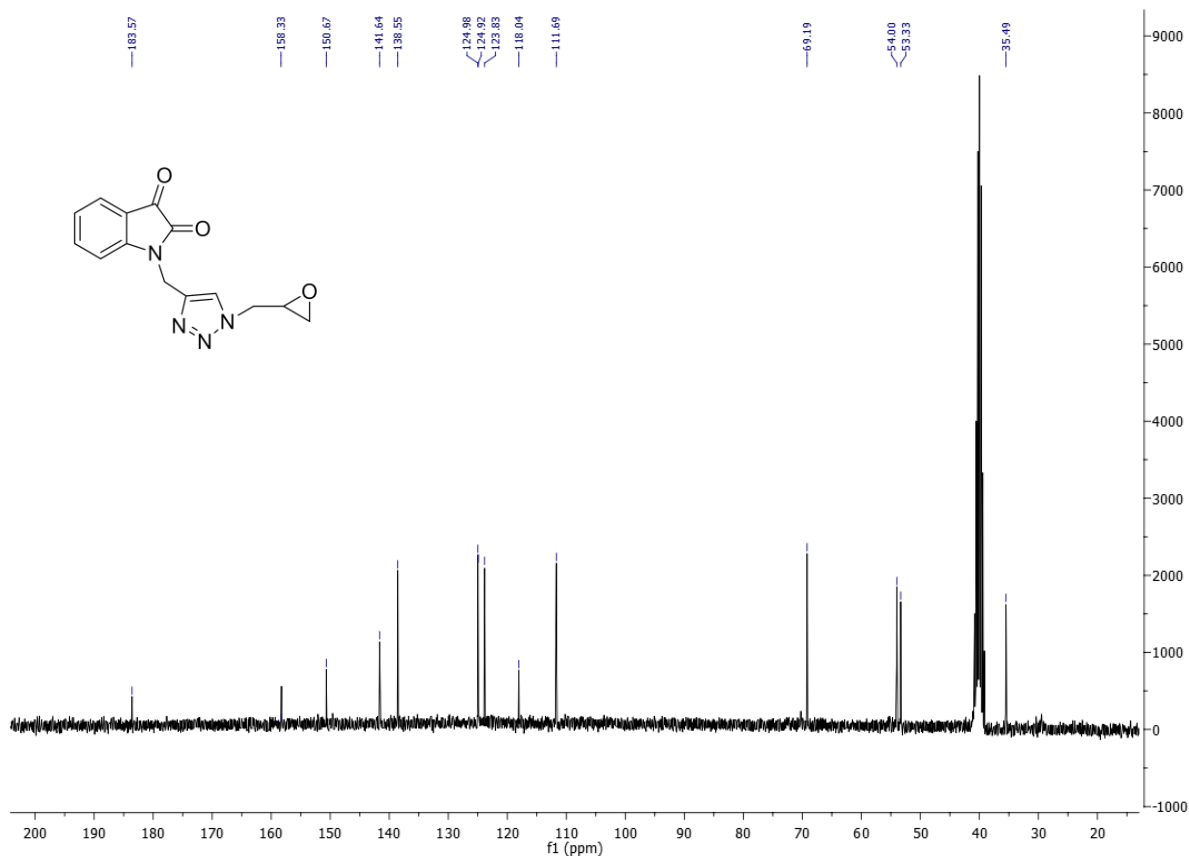
### III.6.1. Caractérisations spectrales du composé 308b

En effet, le spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé **308b** révèle, en particulier, la présence d'un singulet à 8.09 ppm correspondant au proton triazolique en position 4, un multiplet vers 4.06-3.93ppm (CH-O), ainsi que des signaux attribuables au CH<sub>2</sub>-N aliphatiques vers 4.92-4.38 ppm



**Figure 28.** Spectre de RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) du composé **308b**.

Le spectre de RMN<sup>13</sup>C du composé **308b** présente, en particulier, un signal à 183.57 ppm dû au groupe carbonyle cétonique du noyau isatine, un signal à 124.92 ppm attribuable au carbone triazolique du motif 1,2,3-triazole, un signal à 69.19 ppm correspondant au carbone asymétrique lié à l'atome d'oxygène du noyau oxirane, deux signaux à 54.00 et 53.33 ppm dus, respectivement au carbone méthine lié à l'atome d'oxygène et à l'atome de carbone méthylène du groupe époxyde.

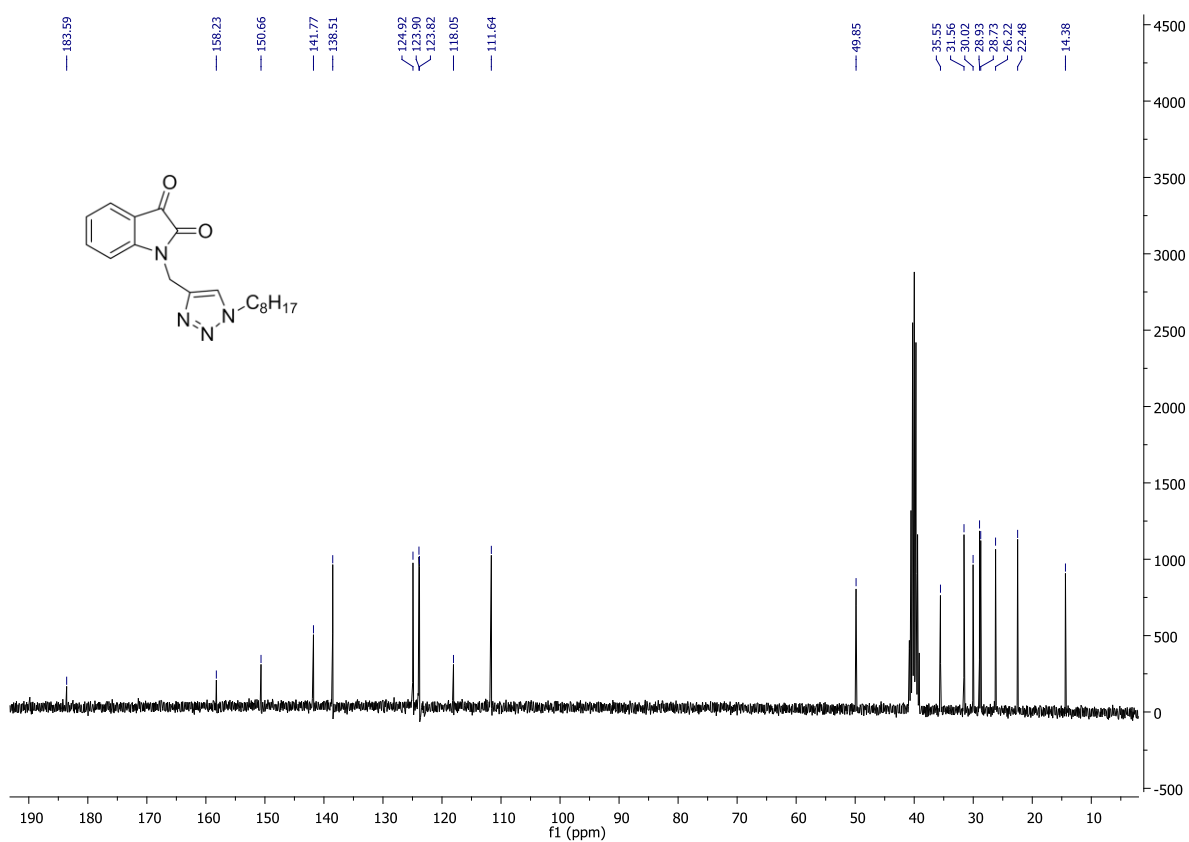
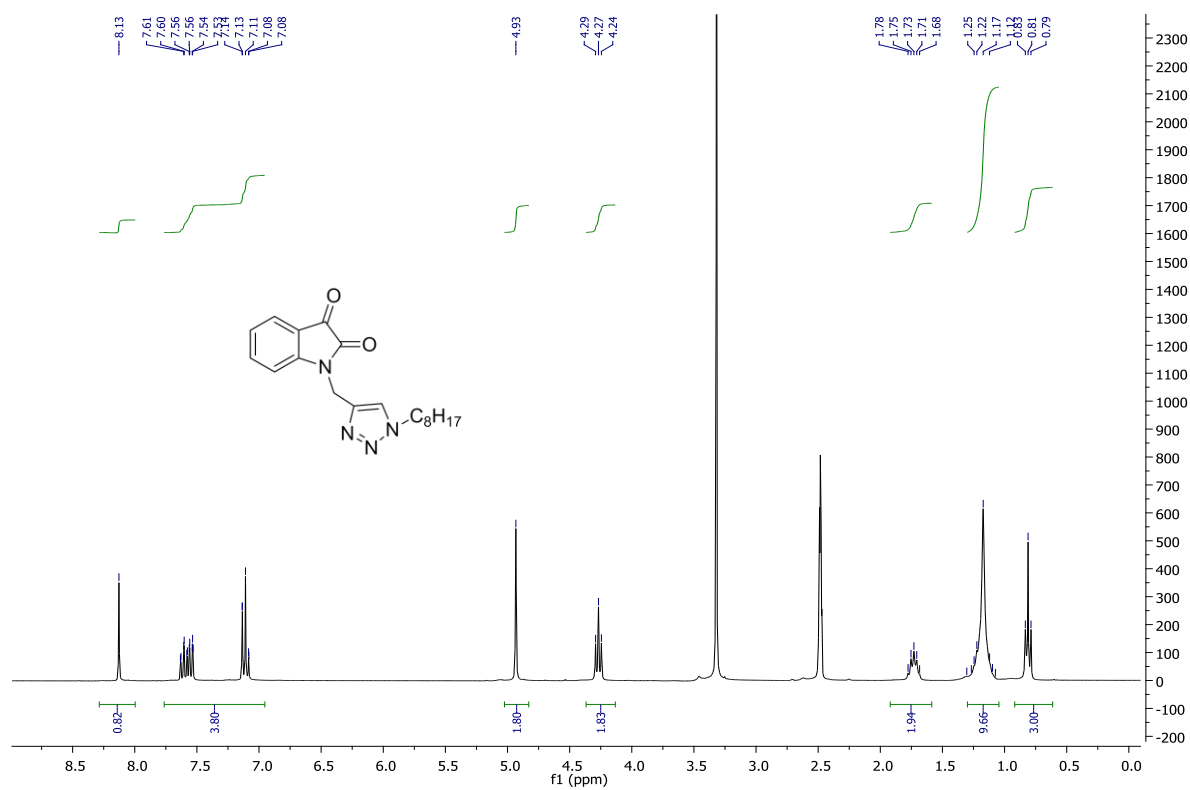


**Figure 29.** Spectre de RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) du composé **308b**.

### III.6.2. Caractérisations spectrales du composé **309b**

Le spectre RMN du proton, pris dans le DMSO du composé **309b** (figure 30), qui présente, en particulier, des signaux correspondant au proton triazolique à 8.13 ppm, les protons aromatiques entre 6.91 et 7.72 ppm et les signaux attribuables aux groupements méthylènes liés, à l'atome d'azote du noyau isatine à 4.93 ppm et un triplet centré à 4.27 ppm dû au groupe méthylène de la chaîne alkyle liée à l'atome d'azote triazolique.

Sur le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **309b**, on observe, en particulier, la présence des signaux relatifs aux groupements méthyléniques entre 22.48 et 49.85 ppm, ainsi qu'un signal du carbone (CH) triazolique à 123.82 ppm.



Il est à noter que les composés **308b-310b**, ont été obtenus exclusivement lorsque les réactions Chimie-Click ont été utilisées.

Ainsi, la condensation des azides avec la 1-propargylisatine en présence du sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium comme réducteur dans un mélange eau-éthanol à température ambiante, a permis d'isoler les composés **308b-310b** avec des rendements satisfaisants. Ces composés présentent des caractéristiques physiques et spectrales identiques à ceux préparés précédemment, lors de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (réaction de Huisgen).

La réaction Chimie-click peut être considérée comme une réaction très intéressante pour préparer des dérivés du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et comme une réaction permettant de confirmer les structures des deux régioisomères obtenus dans les conditions thermiques de Huisgen puisqu'il nous a été possible de préparer sélectivement les triazoles 1,4-disubstitués selon une synthèse univoque.

#### IV- Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les oxydes de nitrile

La cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile avec les dipolarophiles de type alcène et alcyne constitue une voie efficace pour la formation des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline.

L'isoxazoline est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. L'isoxazoline et ses dérivés constituent une classe de composés très importante en chimie organique qui présente des applications dans les domaines thérapeutique et biologique.

##### IV.1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile sont des dipôles-1,3 très réactifs avec les liaisons multiples : carbone-carbone, carbone-azote, carbone-soufre et carbone-oxygène pour former des hétérocycles <sup>[316-317]</sup>. L'instabilité du dipôle oblige à sa génération *in situ*, car ils ont une forte tendance à se dimériser ou se polymériser <sup>[318]</sup>.

Les oxydes de nitrile sont généralement obtenus par l'action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes au milieu réactionnel basique et biphasique avec de bons rendements.

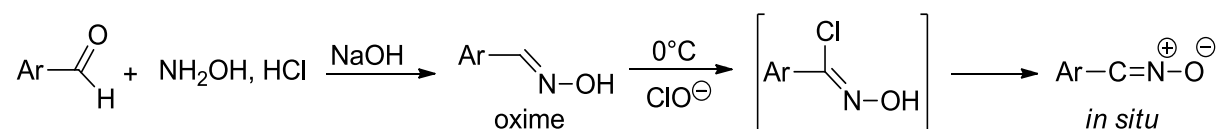


Schéma 91.

Concernant les isatines, au sein de notre laboratoire Bouhfid et al., [271], ont réalisé la condensation de l'oxyde *p*-méthoxyarylnitrile, préparé *in-situ* par action de l'hypochlorite de sodium sur la *p*-méthoxybenzaldéhyde oxime, avec l'isatine **1** et la *N*-benzylisatine **5** dans un milieu biphasique (eau / éthanol) à 0°C pendant 5 heures. Elle conduit, dans chaque cas, à la formation d'un seul cycloadduit **312** (**313**), issu de la cycloaddition de dipôle sur le groupement dipolarophile C=O en position 3.

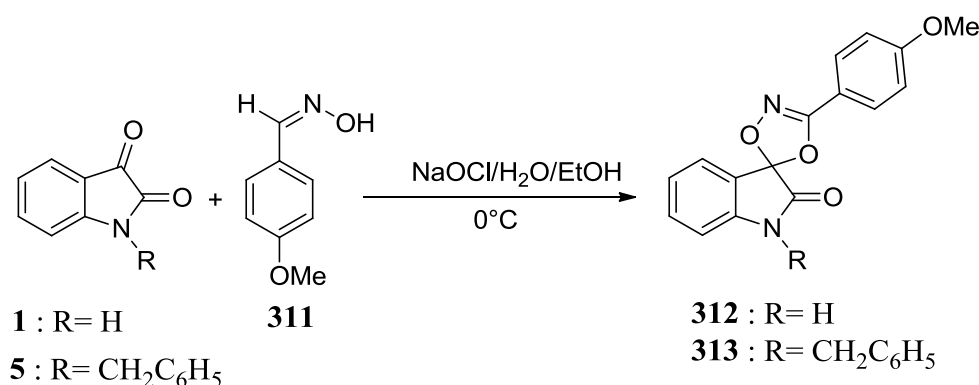


Schéma 92.

Les mêmes auteurs ont effectué la réaction de la condensation de la *N*-allylisatine **167** et un léger excès de l'arylnitriloxyde, obtenu *in situ*, par action de l'eau de Javel sur le *p*-méthoxybenzaldéhyde oxime **311**. Deux cycloadduits **314** et **315** ont été isolés [271].

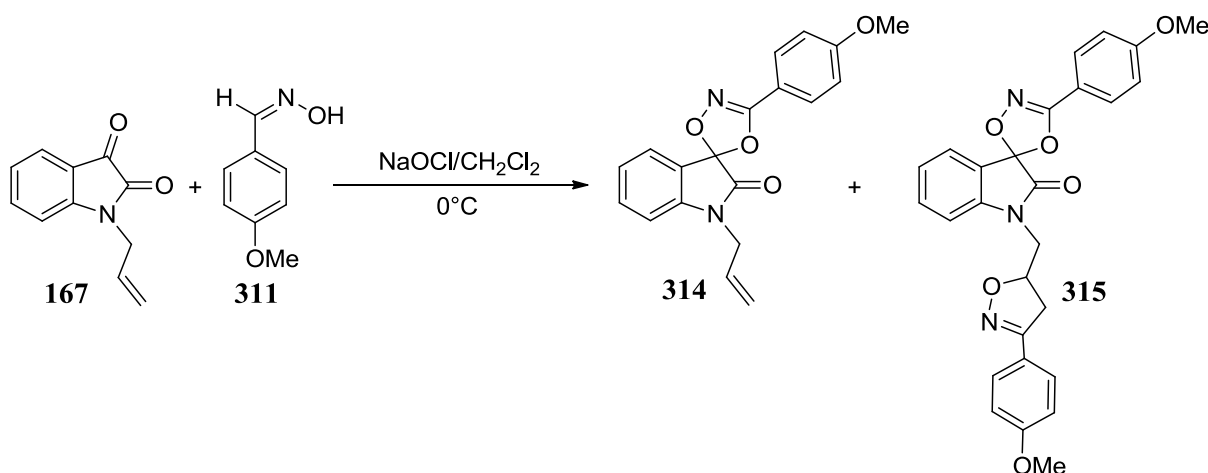
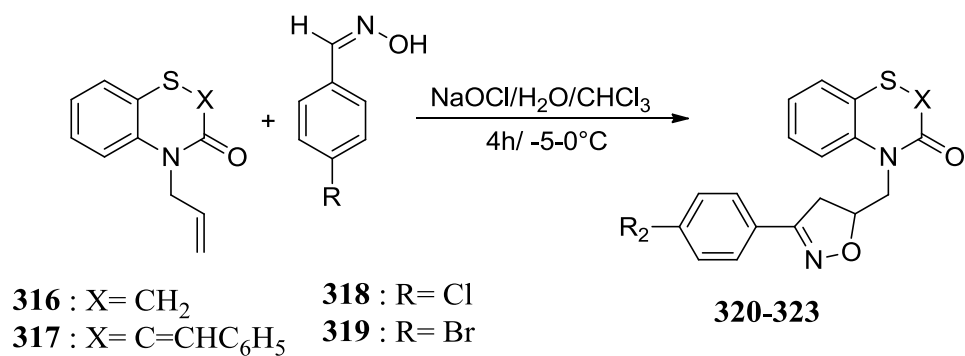


Schéma 93.

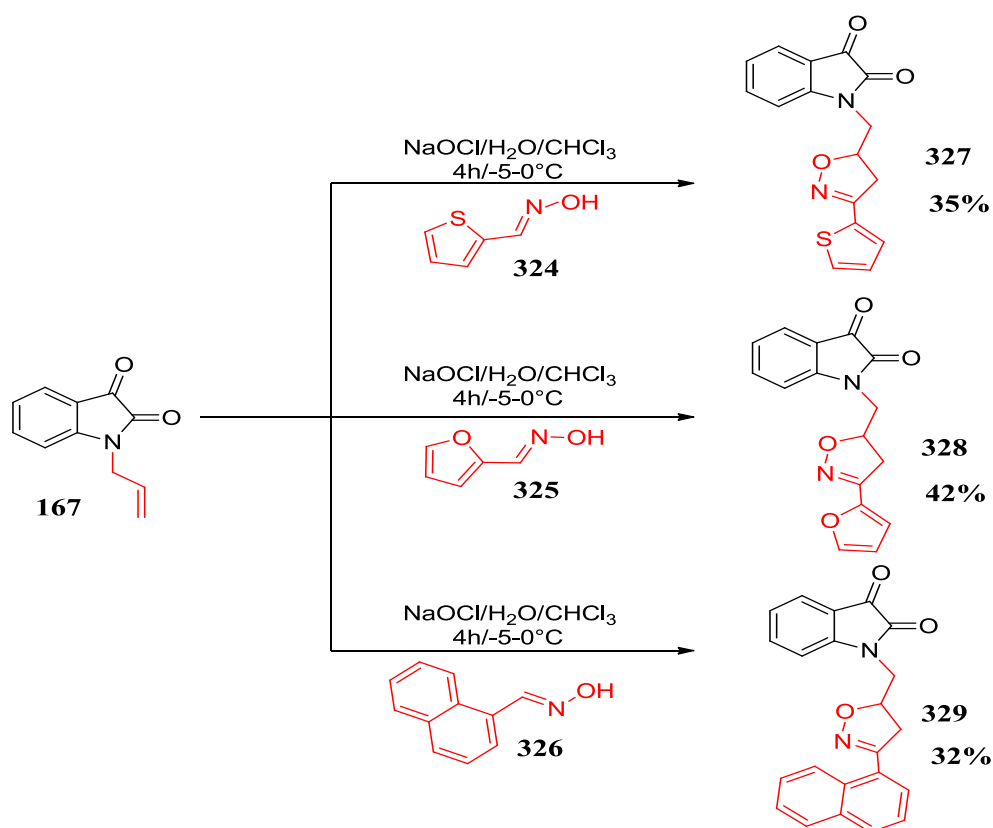
Sebbar et al., [319], ont réalisé la condensation des oximes d'arylnitrile **318** et **319** avec les dipôlarophiles **316** et **317**. Dans tous les cas, un seul type de cycloadduit **320-323** est obtenu avec de bons rendements. Ces réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont totalement régiosélectives.



**Schéma 94.**

#### IV.2. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de l'isatine

Au cours de notre travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à la réactivité des nitriloxydes vis-à-vis des doubles liaisons extracycliques carbone-carbone. Ainsi, la déshydrohalogénéation des thiophène-2-carbaldéhyde-oximes, furaldoxime et naphthaldehyde-oxime **324-326** par l'eau de javel 24° chlorométrique, génère les arylnitriloxydes. Ces derniers réagissent avec dipôlarophiles **167** dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à une température qui varie entre -5 et 0°C, pour conduire aux cycloadduits **327-329** avec des rendements allant de 32% à 40%.



**Schéma 95.**

Les structures des composés obtenus ont été déterminées sur la base des données spectrales RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C.

Le tableau 8 regroupe les données spectrales de RMN<sup>1</sup>H et de RMN<sup>13</sup>C des produits synthétisés.

Composés	RMN <sup>1</sup> H (ppm)			RMN <sup>13</sup> C (ppm)	
	N-CH <sub>2</sub>	CH <sub>isoxazol-</sub>	CH <sub>2isoxazol-</sub>	CH <sub>isoxazol-</sub>	CH <sub>2isoxazol-</sub>
<b>327</b>	3.91	4.99	3.52	79.17	38.84
<b>328</b>	3.90	4.98	3.45	78.90	37.68
<b>329</b>	3.86	5.39	2.97	78.36	43.13

*Tableau 8. Données spectrales RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C des produits synthétisés.*

#### IV.2.1. Caractérisations spectrales du composé **327** et **328**

Dans les réactions étudiées, seule la double liaison du groupe allyle est affectée, conduisant, ainsi, aux systèmes hétérocycliques **327-329**, renfermant les noyaux isatine et isoxazoline.

Les composés **327** et **328** résultent d'une cycloaddition 1,3-dipolaire régiosélective sur la double liaison C=C.

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **327** révèle, en particulier, la présence des signaux dus aux groupes méthylène et méthine du noyau isoxazolinique qui résonnent successivement sous forme de doublet dédoublé pour chaque proton de CH<sub>2</sub> à 3.54 et 3.29 ppm et un multiplet entre 5.03 et 4.93 ppm. La présence des deux protons du groupe méthylène porté par l'atome d'azote du noyau isatine est présentée sous forme de doublet dédoublé pour chaque proton de CH<sub>2</sub> à 3.95 et 3.87 ppm.

Pour le spectre de RMN<sup>13</sup>C, la régiospécificité se traduit par des déplacements chimiques des carbones en position 4 et 5 du cycle isoxazolinique, qui résonnent à 72.17 ppm et 38.84 ppm.

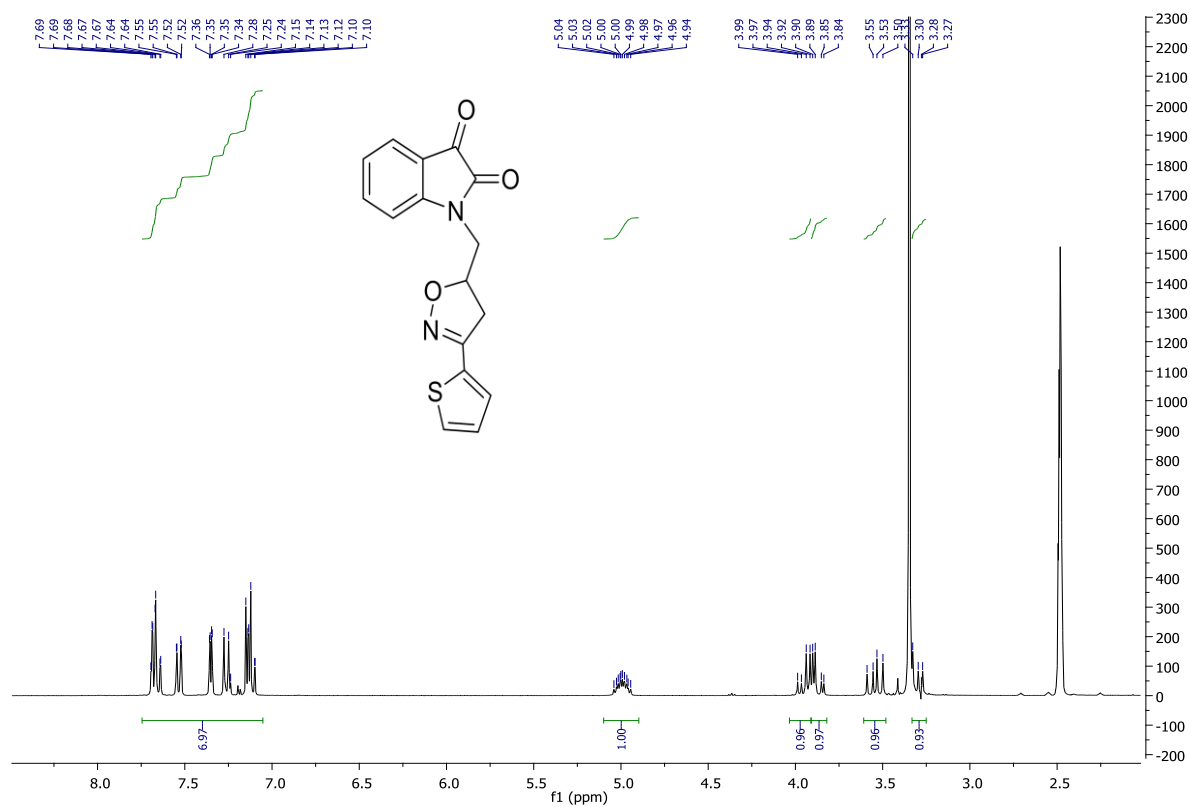


Figure 32. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) du composé 327.

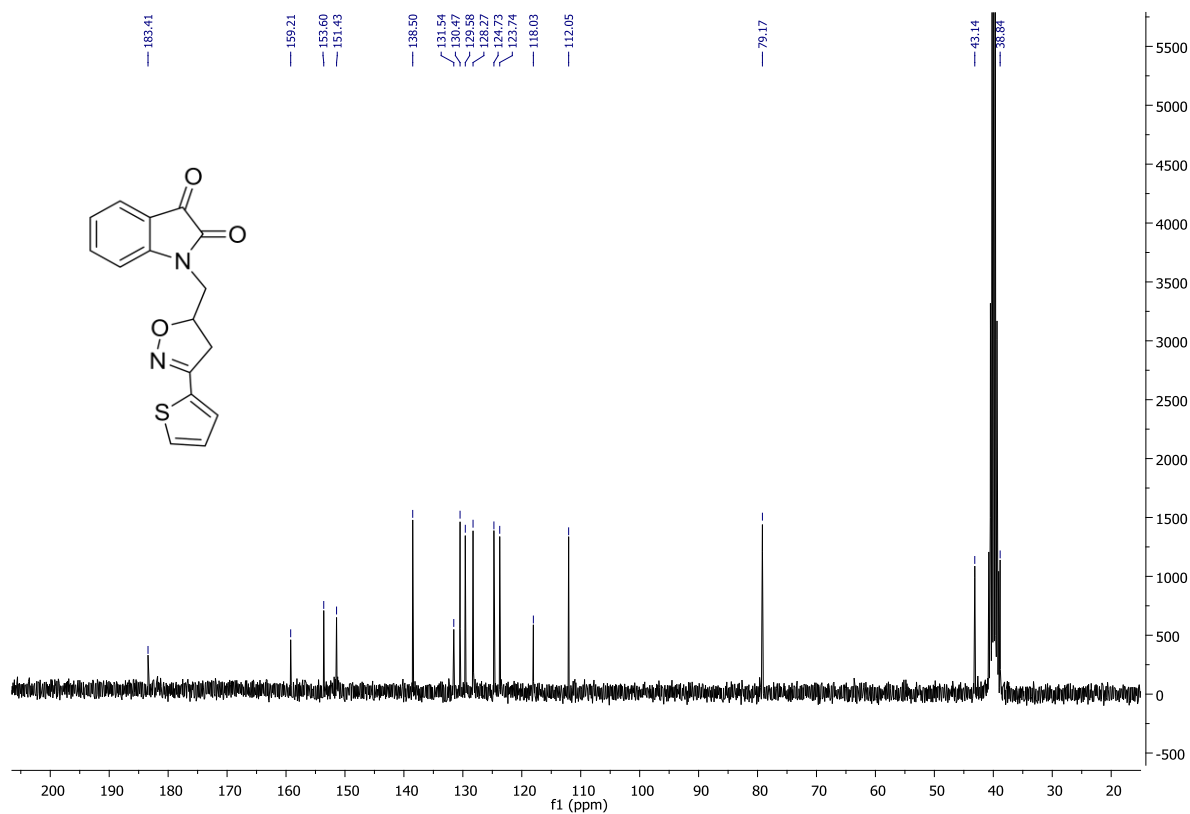
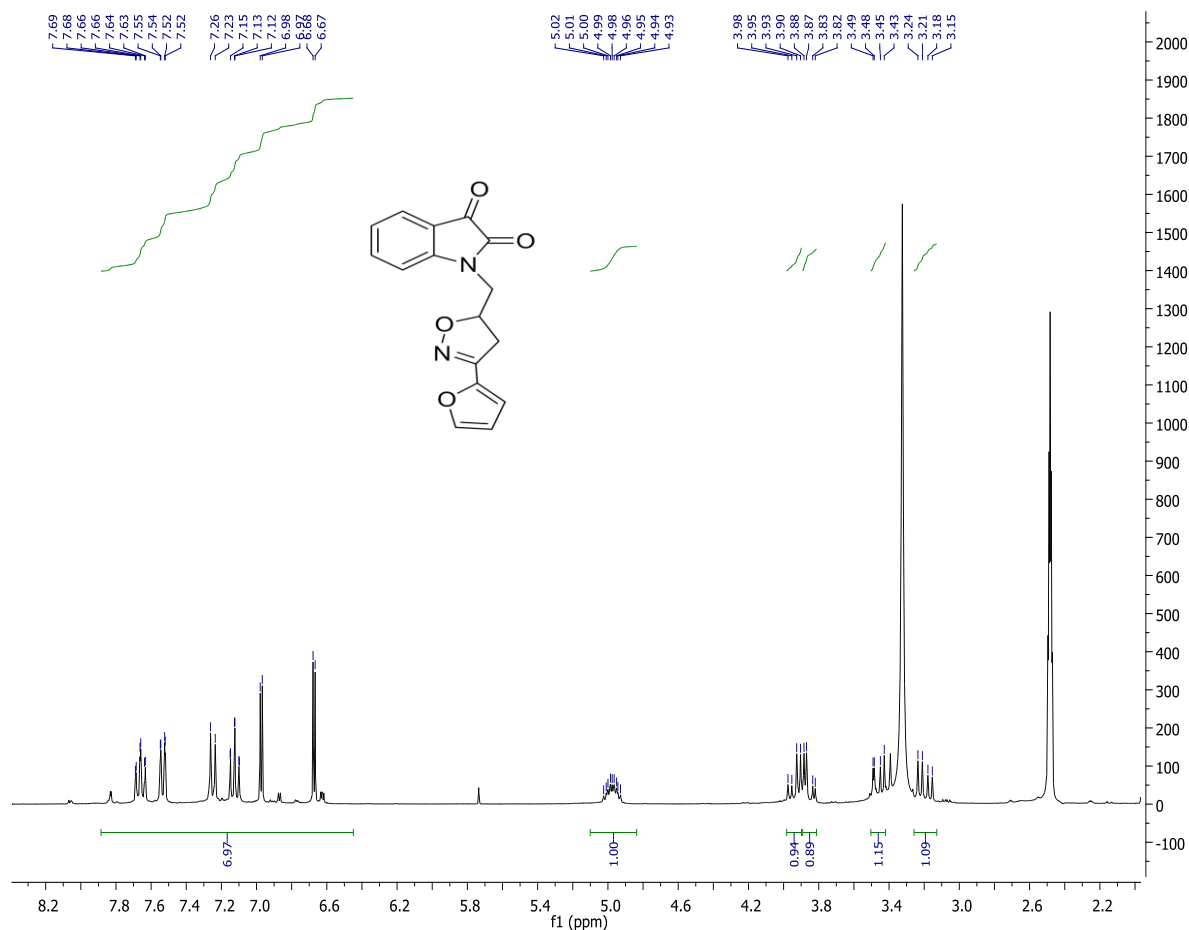


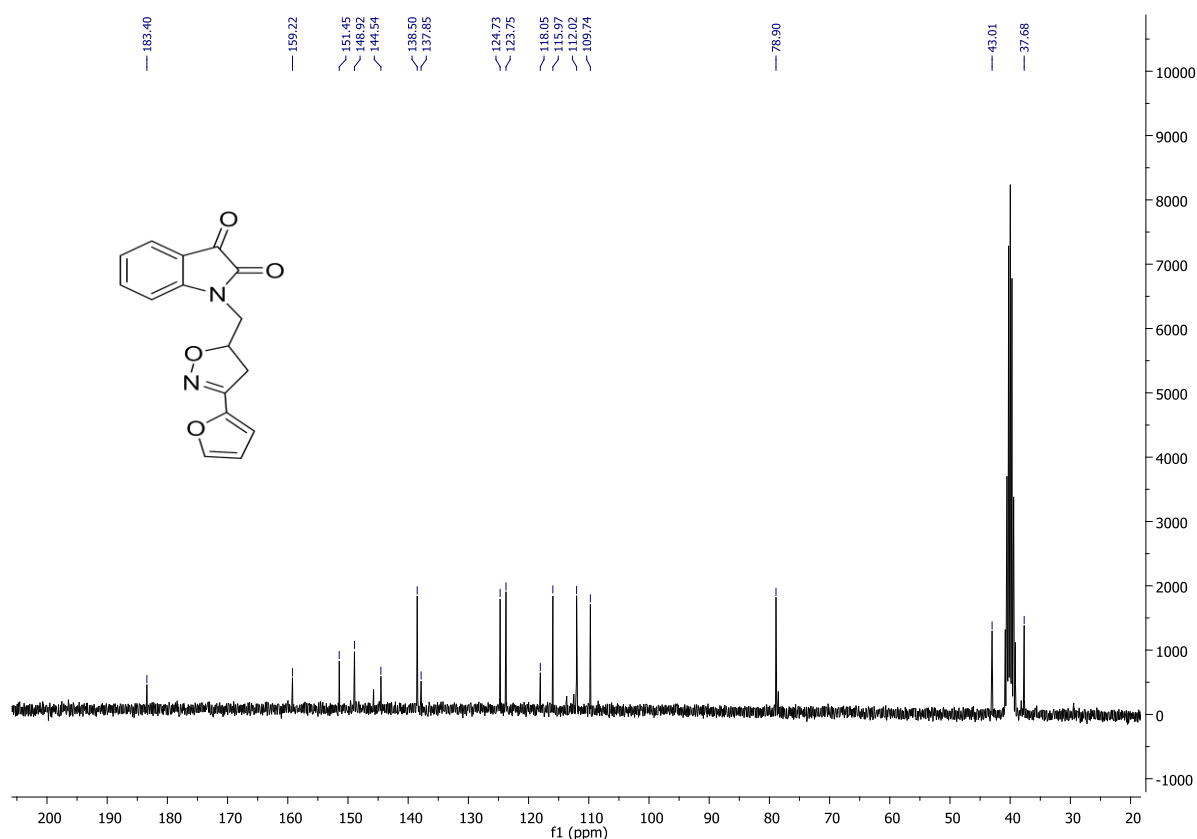
Figure 33. Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) du composé 327.

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **328** montre la présence des signaux caractéristiques suivants : un multiplet entre 7.72 et 6.59 ppm attribuable aux protons aromatiques, deux doublets dédoublés à 3.46 et 3.19 ppm attribuables aux deux protons du groupe méthylène du noyau isoxazolinique et un multiplet entre 5.07 et 4.88 ppm intégrant le proton du méthine du noyau isoxazolinique.



**Figure 34.** Spectre de RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) du composé **328**.

Sur le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **328** : on note, en particulier, la présence d'un signal à 183.40 ppm dû au carbone en position 3. On note également, deux signaux à 37.68 ppm et 78.90 ppm relatifs respectivement aux carbones =CH<sub>2</sub> et =CH du cycle isoxazolinique.



**Figure 35.** Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 75 MHz) du composé **328**.

#### IV.2.2. Etude cristallographique du composé 327

L'analyse par diffraction des rayons X d'un monocristal permet la détermination de la structure complète de ce composé. Nous avons obtenu les cristaux étudiés lors de l'évaporation lente de la solution du composé, dissout dans l'éthanol, à température ambiante.

Les cristaux obtenus se présentent sous forme de blocs incolores, qui cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique.

La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace  $P1\ 21/n\ 1$ .

La structure moléculaire du composé **327** est présentée dans la figure 36. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont présentées dans le tableau 9.

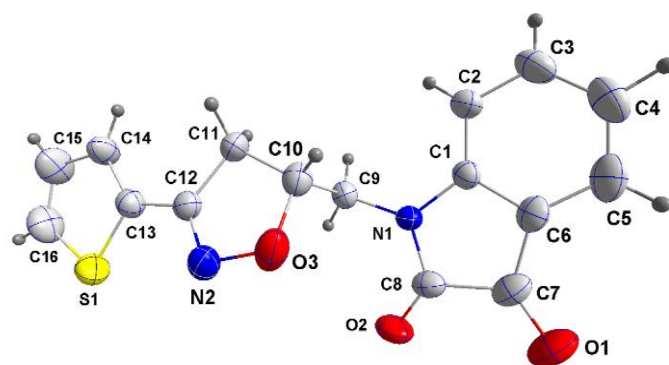


Figure 36. Représentation ORTEP du composé 327.

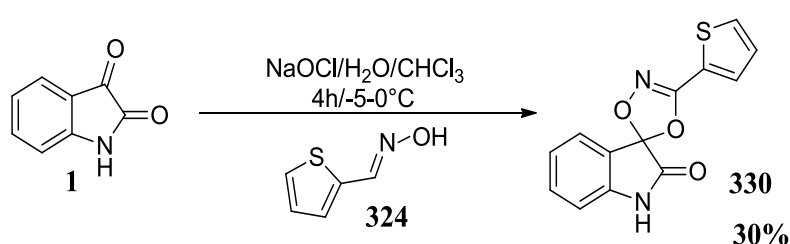
Formule empirique		$C_{16}H_{12}N_2O_3S$
Masse moléculaire		312.34 g/mol
Couleur du cristal, forme		incolore, blocs
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/n 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	7.3834(2)
	b(Å)	11.7331(3)
	c(Å)	16.9144(4)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	101.7310(10)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1434.69(6)
Z		4
Densité (g/cm <sup>3</sup> )		2.140
Coefficient d'absorption $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )		0.642
F (000)		648
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.139 x 0.188 x 0.242
Température (K)		298(2)
détecteur		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle $\theta$ (deg)		4.62 à 74.66
Réflexions collectées		10930

R(int)	0.0312
Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å <sup>-3</sup> )	-0.383
$\Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.800

**Tableau 9.** Données cristallographiques du composé **327**

### IV.3. Action de thiophène-2-carbaldéhyde-oxime sur la 1H-indole-2,3-dione

La réaction de condensation du thiophène-2-carbaldéhyde-oxime **324**, préparé, *in situ*, par action d'hypochlorite de sodium sur l'oxyde de nitrile, avec l'isatine **1** dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à 0°C, pendant 5 heures, conduit dans chaque cas, à la formation d'un seul cycloadduit **330**, issu de la cycloaddition du dipôle sur le groupement dipolarophile C=O en position 3 du motif isatine.



**Schéma 96.**

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **330** présente, en particulier, un singulet à 10.95 ppm attribuable au proton NH. Les protons aromatiques apparaissent sous forme d'un multiplet à 7.45 ppm.

La structure du composé **330** a été confirmée par le spectre RMN<sup>13</sup>C. On note, en particulier, l'absence d'un signal vers 183.41 ppm correspondant au carbone en position 3 qui confirme son engagement dans la réaction. Nous observons également un signal à 170.15 ppm attribuable au carbonyle amidique.

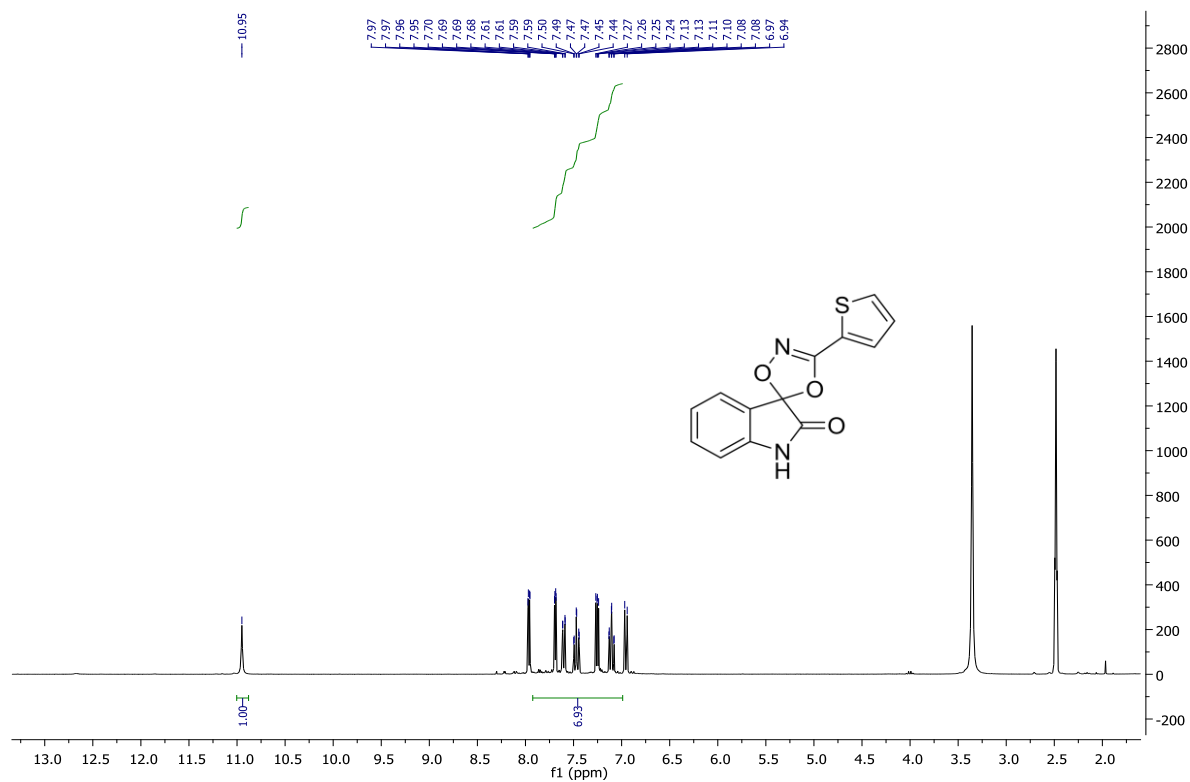


Figure 37. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) du composé 330.

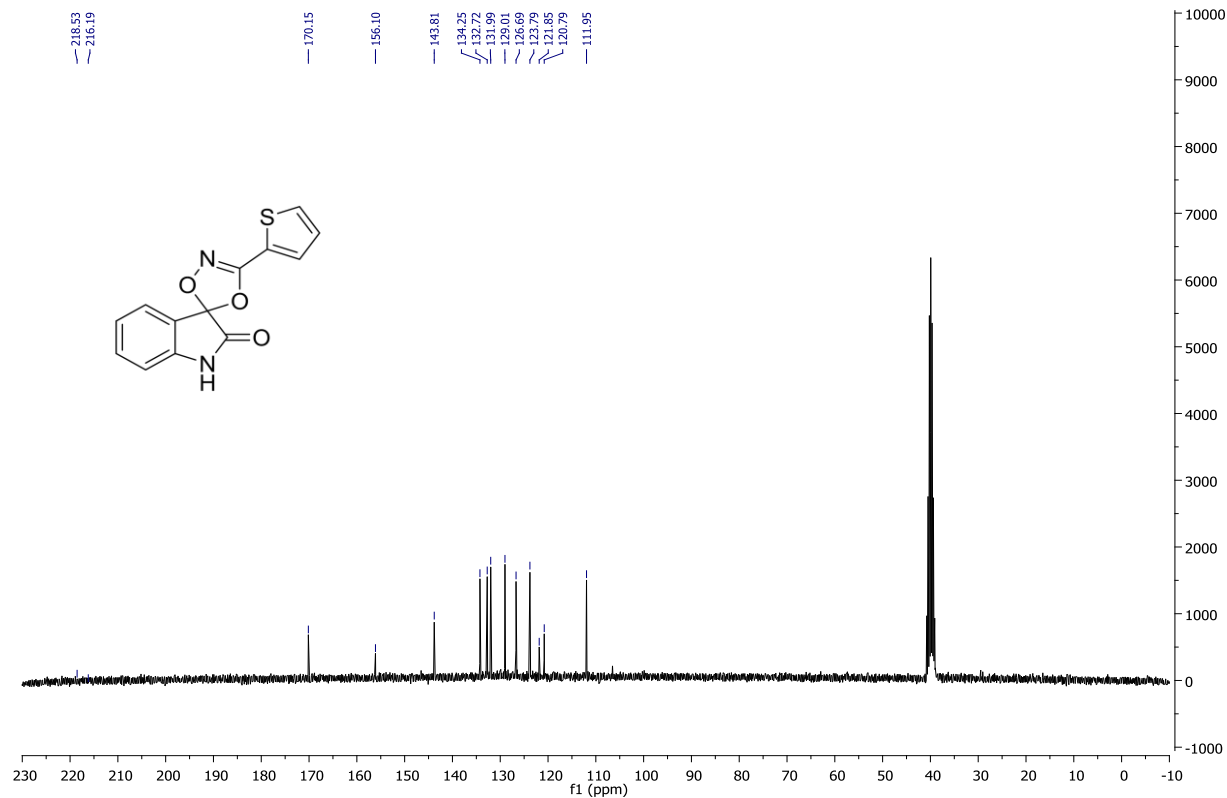


Figure 38. Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) du composé 330.

## V- Conclusion

Ainsi, dans ce chapitre, il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant les motifs isatine, isoxazole, dioxazole, 1,2,3-triazole et thiophène.

Nous avons fait appel aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire en utilisant comme dipôles : les nitriles oxydes et les azides. Dans le cas de ces derniers, nous avons utilisé la méthode Chimie-click qui a permis de préparer d'une manière univoque et sélective les composés contenant le noyau isatine et le motif 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.

Les structures des composés obtenus ont été élucidées par des analyses spectrales de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) et confirmées par une étude de diffraction des rayons X, dans le cas du composé trihétérocyclique **327**.

## Partie expérimentale

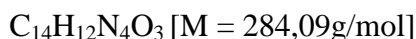
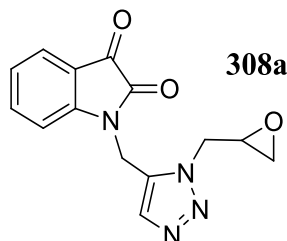
### I- Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine par la cycloaddition thermique

Dans un ballon, on dissout 0.2g 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione et 1,2 éq d'azide dans 15 ml de l'éthanol. On porte le mélange sous agitation au reflux pendant 72 heures, la réaction est suivie par CCM. Cette réaction conduit à un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5-disubstitués. Les produits de réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle (9 :1)).

### II-Synthèse de nouveaux dérivés d'isatine via la méthode CuAAC

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0.2g de 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione et 1,2 éq d'azide dans un mélange d'eau et d'éthanol (H<sub>2</sub>O/EtOH) à température ambiante. On rajoute 0.5 éq, de CuSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O et 1 éq d'ascorbate de sodium. On laisse le mélange agiter pendant 6-10 h, la réaction est suivie par CCM. Le solvant est évaporé, et après extraction au dichlorométhane, on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silices.

#### 1-((1-(oxiran-2-ylméthyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione

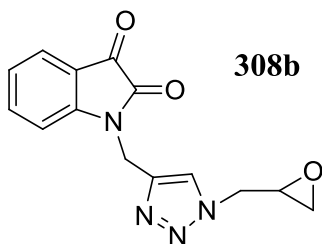


**Rdt (%) = 10%.**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.90-7.29 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 7.59 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 4.89 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.40 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 4.15 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 4.24-4.02 (m, 1H, CH-O); 2.83 (dd, 1H, O-CH<sub>2</sub>); 2.58 (dd, 1H, O-CH<sub>2</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 184.57 (C=O); 164.26 (N-C=O); 150.58, 122.85, 121.75 (Cq); 135.09, 129.26, 123.71, 111.72 (CH<sub>Ar</sub>); 122.89 (CH<sub>triazole</sub>); 44.66 (CH-O); 45.35 (CH<sub>2</sub>); 44.61, 32.86 (N-CH<sub>2</sub>).

**1-((1-(oxiran-2-ylméthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione**



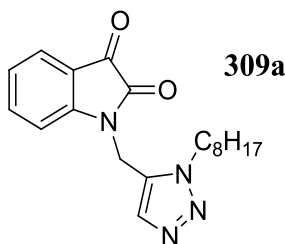
$C_{14}H_{12}N_4O_3$  [M = 284,09g/mol]

Rdt (%) = 70%.

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 8.09 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 7.62-7.09 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.94 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.38 (q, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 4.26 (q, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 4.06-3.93 (m, 1H, CH-O); 3.30 (q, 1H, O-CH<sub>2</sub>); 3.17 (q, 1H, O-CH<sub>2</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 183.57 (C=O); 158.33 (N-C=O); 150.67, 141.64, 121.75 (Cq); 138.55, 124.98, 123.83, 111.69 (CH<sub>Ar</sub>); 124.92 (CH<sub>triazole</sub>); 54.00 (CH-O); 53.33 (CH<sub>2</sub>-O); 69.19, 35.49 (N-CH<sub>2</sub>).

**1-((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione**



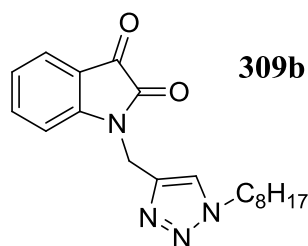
$C_{19}H_{24}N_4O_2$  [M = 340,19g/mol]

Rdt (%) = 12%; F (°C) = 125-127°C

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.89 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 7.80-7.26 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.89 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.08 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 184.57 (C=O); 164.26 (N-C=O); 150.58, 124.01, 121.75 (Cq); 135.09, 129.26, 123.71, 111.72 (CH<sub>Ar</sub>); 124.55 (CH<sub>triazole</sub>); 45.94, 32.86 (N-CH<sub>2</sub>); 31.64, 29.06, 28.95, 27.55, 27.24, 22.93 (CH<sub>2</sub>); 14.01 (CH<sub>3</sub>).

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



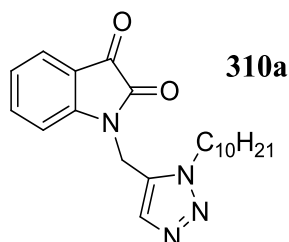
$C_{19}H_{24}N_4O_2$  [M = 340,19g/mol]

**Rdt (%) = 74%; F (°C) = 125-127°C**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 8.13 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 7.72-6.91 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.93 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 1.81-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34-0.97 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 0.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.59 (C=O); 158.23 (N-C=O); 150.66, 141.77, 118.05 (C<sub>q</sub>); 138.51, 124.92, 123.90, 111.64 (CH<sub>Ar</sub>); 123.82 (CH<sub>triazole</sub>); 49.85, 35.55 (N-CH<sub>2</sub>); 31.56, 30.02, 28.93, 28.73, 26.22, 22.48 (CH<sub>2</sub>); 14.38 (CH<sub>3</sub>).

**1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione**



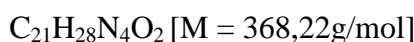
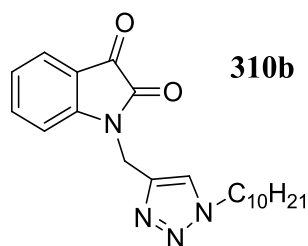
$C_{21}H_{28}N_4O_2$  [M = 368,22g/mol]

**Rdt (%) = 11%; F (°C) = 127-129°C**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.87 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 7.56-7.30 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.99 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 1.87-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30-1.12 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.85 (C=O); 165.19 (N-C=O); 147.60, 130.63, 123.43 (C<sub>q</sub>); 144.20, 135.72, 130.42, 111.98 (CH<sub>Ar</sub>); 133.82 (CH<sub>triazole</sub>); 53.67, 45.41 (N-CH<sub>2</sub>); 33.11, 29.93, 28.87, 27.39, 23.14 (CH<sub>2</sub>); 16.78 (CH<sub>3</sub>).

### 1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione



**Rdt (%) = 71%; F (°C) = 127-129°C**

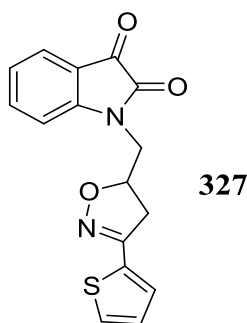
**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.95 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 7.53-7.28 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 4.96 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.26 (t, J = 6.2, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 1.84-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29-1.19 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 0.81 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.54 (C=O); 164.89 (N-C=O); 147.29, 130.33, 124.82 (C<sub>q</sub>); 143.90, 135.42, 130.12, 111.76 (CH<sub>Ar</sub>); 123.12 (CH<sub>triazole</sub>); 53.37, 45.10 (N-CH<sub>2</sub>); 32.81, 29.62, 28.57, 27.08, 22.84 (CH<sub>2</sub>); 16.48 (CH<sub>3</sub>).

### **III- Condensation de la N-allylisatine avec les oxides de nitriles**

Dans un ballon bicol de 100 ml, on introduit 0.2g de dipolarophile **167** et 1,2 éq de l'oxyde de nitrile dans 12 ml de chloroforme (CHCl<sub>3</sub>) lorsque le mélange atteint 0°C on ajout goutte à goutte 4 ml d'hypochlorite de sodium (NaOCl) puis on laisse le mélange sous agitation pendant 4 heures, la réaction est suivie par CCM et le composé obtenu purifié et recristallisé dans l'éthanol. Les cycloadduits sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle (9 :1)).

### 1-((3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione

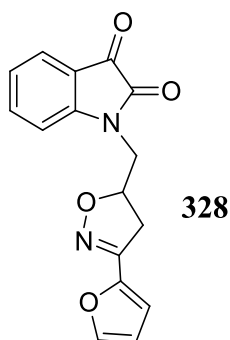


**Rdt (%) = 35%.**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.49-7.29 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 5.07-4.93 (m, 1H, H<sub>isoxazoline</sub>); 3.95 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.87 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.54 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>); 3.29 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.41 (C=O); 159.21 (N-C=O); 153.60, 151.43, 131.54, 118.03(Cq); 138.50, 130.47, 129.58, 128.27, 124.73, 123.74, 112.05 (CH<sub>Ar</sub>); 72.17 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 43.14 (N-CH<sub>2</sub>); 38.84 (CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**1-((3-(furan-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione**



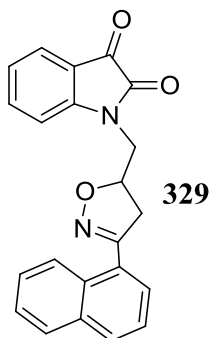
C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M = 296,08g/mol]

**Rdt (%) = 42%.**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 7.72-6.59 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 5.07-4.88 (m, 1H, H<sub>isoxazoline</sub>); 3.94 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.85 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.46 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>); 3.19 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 183.40 (C=O); 159.22 (N-C=O); 151.45, 144.54, 137.85, 118.05(Cq); 148.92, 138.50, 124.73, 123.75, 115.97, 112.02, 109.74 (CH<sub>Ar</sub>); 78.90 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 43.01 (N-CH<sub>2</sub>); 37.68 (CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**1-((3-(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)indoline-2,3-dione**



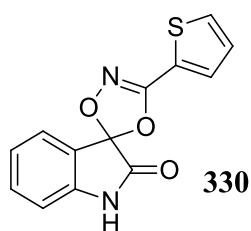
C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M = 356,12g/mol]

**Rdt (%) = 32%; F (°C) = 163-165°C**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 8.27-7.19 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>); 5.39 (m, 1H, H<sub>isoxazoline</sub>); 4.00 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.71 (dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>); 3.13 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>); 2.81 (dd, 1H, CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 184.57 (C=O); 164.34 (N-C=O); 156.65, 151.06, 135.92, 121.79 (Cq); 135.67, 132.39, 129.56, 129.53, 128.66, 128.59, 128.50, 126.62, 126.44, 126.41, 126.32, 123.61, 121.79, 111.73 (CH<sub>Ar</sub>); 78.36 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 43.38 (N-CH<sub>2</sub>); 43.13 (CH<sub>2isoxazoline</sub>).

**3-(thiophen-2-yl)spiro[[1,4,2]dioxazole-5,3'-indolin]-2'-one**



C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M = 272,03g/mol]

**Rdt (%) = 30%**

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 10.95 (s, 1H, NH); 8.05-6.89 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 170.15 (N-C=O); 156.10, 143.81, 121.85, 120.79 (Cq); 134.25, 132.72, 131.99, 129.01, 126.69, 123.79, 111.95 (CH<sub>Ar</sub>).

## CHAPITRE 4

# ETUDE DE L'EFFET INHIBITEUR DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'ISATINE SUR LA CORROSION DE L'ACIER C38 DANS LE MILIEU ACIDE HCl

## I- Introduction

Les métaux à l'état natif sont instables de point de vue thermodynamique et ont tendance à revenir à leur état d'origine sous forme de sels, d'oxydes ou de composés. Ce phénomène de dégradation intervient en présence de l'humidité. En effet, la corrosion est un processus irréversible se déroulant en présence de l'eau ou de l'humidité. En contact avec le métal, ces facteurs donnent naissance à la corrosion.

On peut dire qu'il n'existe pas une définition précise de la corrosion étant donné la diversité des environnements rencontrés (aqueux, biologique, avec ou sans contrainte mécanique, etc.). En général, la corrosion d'un matériau est l'interaction entre celui-ci et son environnement <sup>[320]</sup>. Cette interaction conduit à une modification mesurable du matériau et de ses propriétés.

La corrosion métallique est le phénomène suivant lequel les métaux et alliages ont tendance sous l'action des réactifs chimiques ou d'agents atmosphériques à retourner à l'état originel d'oxydes, de sulfures, de carbonates ou de tous autres sels stables dans le milieu environnant.

On estime que la corrosion détruit un quart de la production annuelle mondiale d'acier, ce qui représente environ 150 millions de tonnes par an ou encore 5 tonnes par seconde <sup>[321]</sup>. Or, la corrosion ne se limite pas à l'acier, mais affecte tous les matériaux tels que les polymères et les céramiques..., elle résulte d'interactions chimiques et/ou physiques entre le matériau et son environnement. Voici quelques exemples de phénomènes de corrosion :

- ✓ transformation de l'acier en rouille,
- ✓ fissuration d'un laiton en présence d'ammoniaque,
- ✓ corrosion à chaud d'un superalliage dans une turbine à gaz,
- ✓ dégradation du PVC par le rayonnement ultraviolet,
- ✓ attaques des briques réfractaires par les laitiers,
- ✓ attaque d'un verre minéral par une solution alcaline.

La corrosion d'un métal ou d'un alliage peut se développer selon différents processus qui caractérisent chacun un type de corrosion. On peut distinguer trois types de corrosion :

- ✓ corrosion chimique,
- ✓ corrosion biochimique
- ✓ corrosion électrochimique.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressées à la corrosion électrochimique des métaux, et en particulier de l'acier en milieu acide.

## II-Morphologies de corrosion

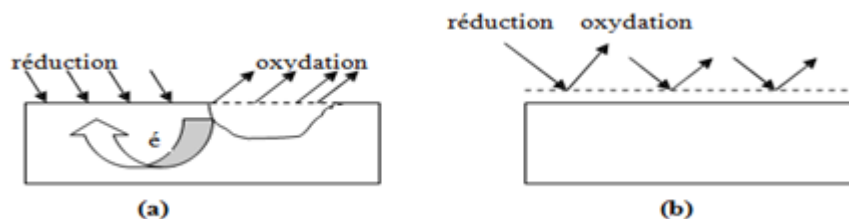
En tenant compte de la forme et des sites de l'attaque, les principaux types de corrosion sont regroupés en deux grandes familles: la corrosion généralisée et la corrosion localisée.

### II.1. Corrosion généralisée ou uniforme

C'est la plus banale et la plus courante, elle se manifeste avec la même vitesse en tous les points du métal. Elle se traduit par la dissolution uniforme due à une réaction électrochimique. Les surfaces anodiques et cathodiques se déplacent de telle sorte que la corrosion se propage plus ou moins régulièrement sur toute la surface en contact avec l'agent agressif, elle se traduit par une diminution d'épaisseur par unité de temps, ou par une perte en poids par unité de surface et par unité de temps.

### II.2. Corrosion localisée

La corrosion localisée découle toujours de la corrosion uniforme, par couplage galvanique entre les zones hétérogènes. Il suffit alors d'une petite anode et d'une grande cathode pour générer des vitesses de pénétration locales très importantes. Ces hétérogénéités locales peuvent être préexistantes dans le métal ou dans le milieu corrosif ou dans les conditions physico-chimiques existantes à l'interface. Contrairement à la corrosion uniforme, l'attaque s'effectue sur des sites discrets de la surface du métal exposée à un environnement agressif <sup>[320]</sup>, on distingue clairement les endroits anodiques et cathodiques (figure 39).



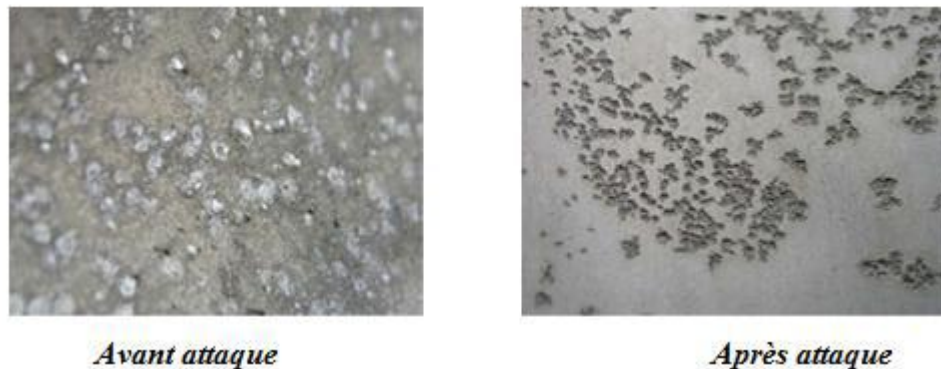
**Figure 39.** Corrosion localisée (a) et Corrosion uniforme (b) d'un métal.

Il existe plusieurs types de corrosions localisées, on se limite à rappeler certains cas.

#### II.2.1. Corrosion par piqûres

La corrosion par piqûres est caractérisée par une attaque en certains points de la surface et elle provoque des piqûres. Elle est produite par certains anions généralement les

halogénures <sup>[322]</sup> tel que  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ , et  $\text{I}^-$ , sur les métaux protégés par un film mince d'oxyde. Elle induit typiquement des cavités, le plus souvent assez profondes.



**Figure 40.** Corrosion par piqûres d'un alliage d'aluminium (avant et après décapage).

### **II.2.2. Corrosion par crevasse**

La corrosion par crevasse ou corrosion cavernieuse est due, au moins au départ, à la formation d'une cellule d'aération différentielle. Elle se caractérise par une attaque intense, qui varie depuis la corrosion presque uniforme à l'attaque par piqûres. Les moyens pour combattre cette corrosion sont par exemple d'utiliser des assemblages soudés et non boulonnés ou rivetés, d'utiliser des joints solides et non poreux, de contrôler les installations et de nettoyer fréquemment les surfaces, d'hydrofuger les interstices que l'on ne peut pas supprimer, en particulier graisser les joints ou les plans de joints, etc.

### **II.2.3. Corrosion galvanique**

C'est la corrosion bimétallique, intervenant le couplage électrique de deux métaux différents qui sont immergés dans le même milieu aqueux. Le moins noble (l'anode) se corrodera, alors que le second, plus noble (la cathode) sera en partie protégé de la corrosion. Ce couplage conduit à la formation d'une pile électrochimique, caractérisée par l'établissement d'une différence de potentiel entre ces deux métaux et un débit du courant.

### **II.2.4. Corrosion sélective**

C'est l'oxydation d'un composant de l'alliage, conduisant à la formation d'une structure métallique poreuse. Ce type de corrosion est le plus dangereux parce qu'insoupçonné, la pièce corrodée ne semble pratiquement pas concernée, alors que sa résistance mécanique diminue considérablement. Elle consiste en la dissolution sélective d'un élément de l'alliage,

pendant que les autres éléments demeurent non attaqués. Le métal devient poreux et perd sa résistance mécanique.

### **II.2.5. Corrosion filiforme**

Elle est observée dans les métaux revêtus par des substances organiques comme les peintures. La corrosion s'y développe sous forme de filaments.

### **II.2.6. Corrosion par érosion**

La corrosion par érosion est une dégradation de la surface du matériau due à une action mécanique, souvent par impact de liquide, abrasion par une suspension, particules en suspension dans un liquide ou un gaz à écoulement rapide.

## **III- Les principaux facteurs de la corrosion**

La vitesse de corrosion d'un métal dans un milieu corrosif dépend à la fois de deux paramètres caractéristiques qui sont la température et le pH. Ces derniers ont une influence directe sur la vitesse de corrosion.

La vitesse d'écoulement du fluide, la nature du film formé et la pression totale ont une influence directe sur la pression partielle du  $\text{CO}_2$  <sup>[323-324]</sup>.

- **Effet de l'acidité**

La susceptibilité du matériau à la corrosion est fonction du pH de l'électrolyte. Une forte concentration en protons  $\text{H}^+$  dans la solution augmente l'agressivité du milieu, ce qui modifie les équilibres des réactions chimiques et électrochimiques. La corrosion augmente avec la diminution du pH du milieu <sup>[325]</sup>.

- **Effet de la température**

L'augmentation de la température généralement accélère les phénomènes de corrosion, car elle diminue les domaines de stabilité des métaux et accélère la cinétique des réactions et de transport. L'importance de son influence diffère cependant en fonction du milieu corrosif dans lequel se trouve le matériau <sup>[326]</sup>.

- **Régime hydrodynamique**

Le transport des réactifs vers l'interface et des produits de réaction vers l'électrolyte modifient la cinétique des réactions électrochimiques en changeant la concentration des espèces et donc leur potentiel de corrosion. Les conditions hydrodynamiques fixent les vitesses de réactions en contrôlant le transport de matière par l'établissement d'une couche

limite de diffusion des espèces, appelée couche de Nernst, ce qui explique l'importance de l'agitation de l'électrolyte lors des essais de corrosion en laboratoire <sup>[327]</sup>.

- **La salinité**

Les chlorures sont des ions agressifs, souvent à l'origine de corrosion localisée, leur présence en solution s'accompagne d'effets complémentaires, d'une part, leur concentration locale induit une acidification du milieu et d'autre part, la salinité a une influence sur la conductivité du milieu aqueux.

#### **IV- Classes d'inhibiteurs**

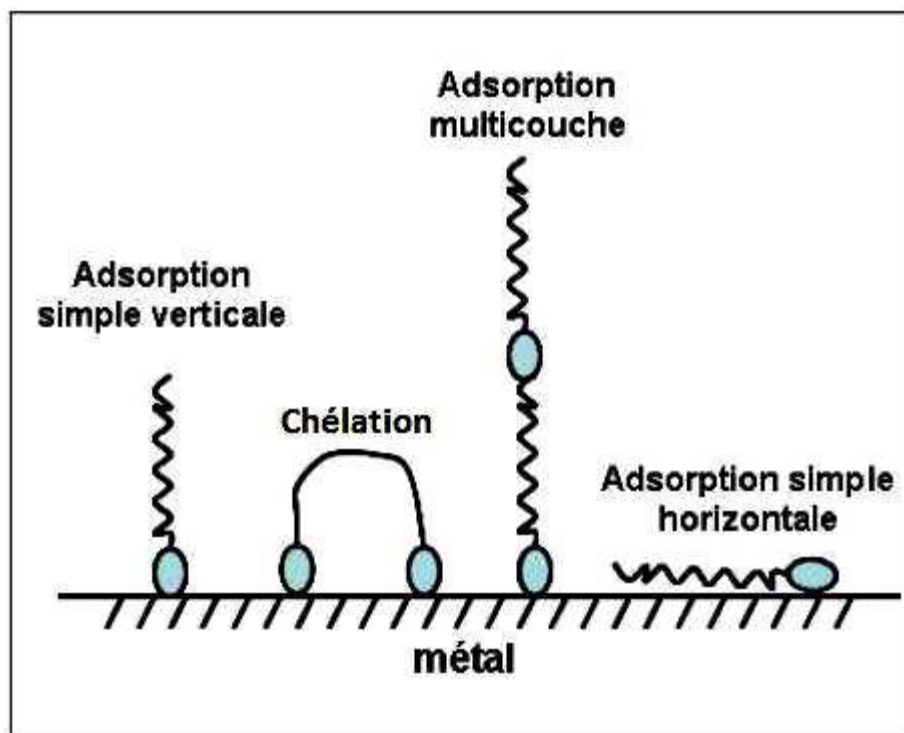
Il existe plusieurs façons de classer les inhibiteurs de corrosion. Généralement, ils sont répartis en fonction de leur domaine d'application, de la formulation des produits (inhibiteur organique, inhibiteur inorganique), de la réaction électrochimique inhibée (inhibiteur cathodique, inhibiteur anodique ou mixte), ou du mécanisme réactionnel mis en jeu (adsorption et/ou formation d'un film) <sup>[328-329]</sup>.

##### **✚ Les inhibiteurs organiques**

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

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

Les composés organiques utilisés comme inhibiteurs doivent posséder au moins un hétéroatome servant de centre actif pour leur fixation sur le métal tel que l'azote (amines, amides, imidazolines, triazoles...), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates, oxadiazoles...), le soufre (dérivé de la thiourée, mercaptans, sulfoxydes, thiazoles...) ou le phosphore (phosphonates). L'une des limitations dans l'utilisation de ces produits peut être l'élévation de la température, les molécules organiques étant souvent instables à haute température (figure 34).



*Figure 41. Représentation schématique des modes d'adsorption des molécules organiques inhibitrices sur une surface métallique.*

#### ✚ Les inhibiteurs minéraux

Les molécules minérales (anions et cations après dissociation) sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité. Les cations inhibiteurs sont essentiellement  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyde ( $\text{OH}^-$ ). Les principaux anions inhibiteurs sont les oxo-anions de type  $\text{XO}_4^{n-}$  tels que les chromates, les molybdates, les phosphates, les silicates <sup>[330-331]</sup>, ...

Le nombre de molécules en usage à l'heure actuelle va en se restreignant, car la plupart des produits efficaces présentent un côté néfaste pour l'environnement. Cependant, de nouveaux complexes organiques de chrome III et d'autres cations ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{2+}$ ,  $\text{Zr}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ , ...) efficaces contre la corrosion et non toxiques ont été développés <sup>[332]</sup>.

#### ✚ Les inhibiteurs anodiques

Les inhibiteurs anodiques diminuent la densité de courant de dissolution du métal et déplacent le potentiel de corrosion dans le sens positif. Ces inhibiteurs doivent être utilisés en quantité suffisante car dans le cas contraire, ils peuvent accentuer la corrosion des zones non protégées.

### ✚ Les inhibiteurs cathodiques

Les inhibiteurs cathodiques, en revanche, diminuent la densité de courant de réduction du solvant et déplacent le potentiel de corrosion dans le sens négatif. Du fait de leur mode d'action, les inhibiteurs cathodiques sont considérés comme plus sûrs que les inhibiteurs anodiques car ils ne risquent pas de favoriser la corrosion localisée.

### ✚ Les inhibiteurs mixtes

Un inhibiteur mixte fait diminuer la vitesse des deux réactions partielles, mais il modifie peu le potentiel de corrosion.

## V-Méthodes et techniques expérimentales

L'utilisation des méthodes électrochimiques est indispensable, pour approcher le phénomène de corrosion et reconnaître ses mécanismes, et afin de compléter les mesures directes obtenues par gravimétrie.

Eléments	Fe	C	Si	Mn	Cu	S	Cr	Co	Ti	Ni
% en masse	98.307	0.38	0.23	0.68	0.16	0.016	0.077	0.09	0.011	0.059

*Tableau 10. Composition chimique de l'acier C38*

La vitesse de corrosion est déterminée après 6h d'immersion à température égale à 30°C. Elle est calculée par la formule suivante :

$$W = \Delta m / S.t$$

$\Delta m = m_i - m_f$  : la perte de masse exprimée en g

$m_i$  : la masse initiale et  $m_f$  : la masse finale

t : le temps de l'immersion en heure.

S : surface de l'échantillon en  $\text{cm}^2$

W est exprimé en  $(\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1})$

Cette valeur de la vitesse de corrosion est la moyenne de deux essais effectués dans les mêmes conditions pour chaque concentration.

Le calcul d'efficacité inhibitrice d'un composé organique nécessite l'utilisation de la relation suivante :

$$E(\%) = ((W_0 - W)/W) \times 100$$

Où  $W_0$ ,  $W$  représentent respectivement les vitesses de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur.

### **V.1. Technique pondérale**

Appelée aussi perte de masse ou (gravimétrie), elle reflète mieux le phénomène de la corrosion tel qu'il est dans l'état réel. Cette méthode présente l'avantage d'être d'une mise en œuvre simple, de ne pas nécessiter un appareillage important, mais ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Elle permet d'évaluer directement la vitesse moyenne de corrosion ou la densité du courant de corrosion qui est mesurée en fonction du temps d'immersion.

Cette méthode présente l'avantage d'être une mise en œuvre simple, de ne pas nécessiter un appareillage important, mais ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Son principe repose sur la mesure de la perte de poids  $\Delta m$  subie par un échantillon de surface  $S$ , pendant le temps  $t$  d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante.

### **V.2. Mesures électrochimiques**

#### **V.2.1. Méthode stationnaire : les courbes de polarisation**

Cette technique simple apporte des informations préliminaires sur la nature des processus se produisant à l'interface métal/électrolyte.

A l'aide d'un générateur extérieur et d'une contre électrode, on fait passer un courant d'intensité ( $i$ ) à travers l'électrode métallique. Son état stationnaire est modifié, sa surface prend une nouvelle valeur de potentiel. Les courbes  $E = f(i)$  ou ( $i = f(E)$ ) constituent les courbes de polarisation. Ces courbes permettent de déterminer le potentiel et l'intensité de corrosion, par la méthode d'extrapolation des droites de Tafel. Les courbes de polarisation ont été tracées à une vitesse de balayage de 1mV/s dans l'intervalle de potentiel de -800 à 0 mV après le temps d'immersion de 30 min dans le milieu d'essai (HCl 1M) à 30°C.

#### **V.2.2. Méthode de transition : Spectroscopie d'impédance électrochimique**

La spectroscopie d'impédance électrochimique consiste à mesurer la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de

la fréquence. Cette méthode transitoire peut être avantageusement couplée à celle du tracé des courbes stationnaires  $I = f(E)$  et permet une analyse plus complète du mécanisme d'action de l'inhibiteur. Le rôle de l'inhibiteur dans les différents processus intervenant à l'électrode (transfert de charges, diffusion, adsorption...) peut être étudié en détail, et des valeurs telles que celles de la résistance de transfert de charge et de la résistance de polarisation permettent d'accéder à la mesure de la vitesse de corrosion même dans le cas où le métal est recouvert d'une couche protectrice.

L'efficacité d'un inhibiteur de corrosion de métal est calculée à partir de  $R_t$  selon la relation :

$$E\% = \frac{R_t^{-1} - R_{t(inh)}^{-1}}{R_t^{-1}} \times 100$$

Où  $R_t$  et  $R_{t(inh)}$  sont respectivement les valeurs des résistances de transfert de charge des solutions agressives et inhibées.

### **V.2.3. Microscope Electronique à Balayage (MEB)**

La microscopie électronique à balayage est la méthode la plus utilisée pour observer la topographie d'une surface. Le pouvoir séparateur d'un microscope optique est limité par la longueur d'onde de la lumière visible; aucun détail de dimension supérieure à  $0,2 \mu\text{m}$  ne peut être observé. Aussi, l'utilisation de particules accélérées de plus courte longueur d'onde associée permet-elle d'augmenter le grossissement.

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.

## **VI- Etude de l'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier C38 dans le milieu acide HCl**

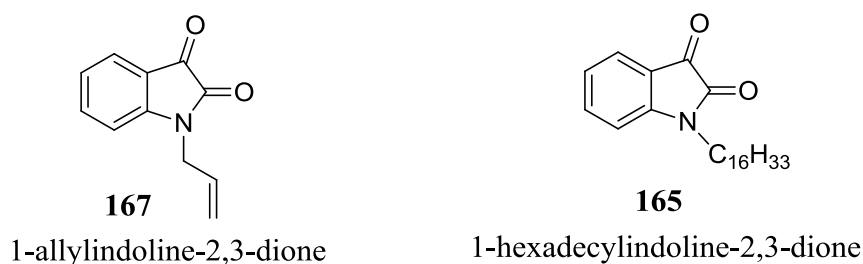
Les expériences électrochimiques sont effectuées dans une cellule cylindrique, équipée d'un montage conventionnel à trois électrodes, l'acier au carbone C38 comme électrode de travail (ET) ( $0.2 \text{ cm}^2$ ), le platine comme électrode auxiliaire (CE) ( $2 \text{ cm}^2$ ) et une électrode au calomel  $\text{Hg} / \text{Hg}_2\text{Cl}_2 / \text{KCl}$  saturé (ECS) comme électrode de référence.

Le matériau utilisé comme électrode de travail est un acier au carbone C38.

Les échantillons d'acier C38 sont préparés avant immersion dans les solutions, par un polissage au papier abrasif jusqu'aux 1200 grains, puis ils sont rincés à l'eau distillée et séchés à l'air chaud.

### VI.1. Inhibiteurs

Les deux inhibiteurs testés contre la corrosion de l'alliage d'acier C38 dans un milieu HCl 1M sont présentés dans la figure suivante :



*Figure 42. Structures moléculaires des inhibiteurs testés.*

### VI.2. Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice

#### VI.2.1. Etude gravimétrique

La méthode de perte de poids a été utilisée pour étudier l'effet de l'addition des dérivés d'isatines **167** et **165** testés à différentes concentrations ( $10^{-6}$  et  $10^{-3}$ ) entre sur l'acier C38 après l'exposition à la solution de HCl à 30°C, après 6 heures d'immersion, les valeurs de l'efficacité d'inhibition et la vitesse de corrosion des échantillons sont calculées et résumées dans le tableau 11.

Inhibiteur	Concentration (M)	W (mg.cm <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	E (%)
<b>Blanc</b>	HCl 1M	0.800	--
<b>167</b>	$10^{-6}$	0.168	79
	$10^{-5}$	0.096	88
	$10^{-4}$	0.088	89
	$10^{-3}$	0.08	90
<b>165</b>	$10^{-6}$	0.2	75
	$10^{-5}$	0.144	82
	$10^{-4}$	0.104	87
	$10^{-3}$	0.096	88

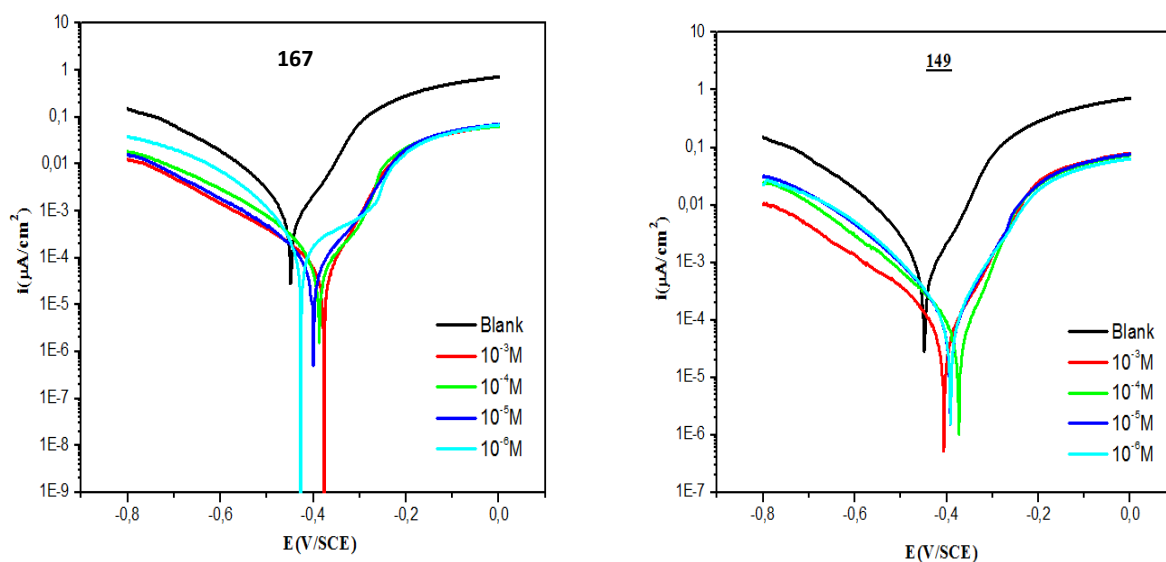
**Tableau 11.** Paramètres gravimétriques de **167** et **165** à différentes concentrations dans HCl 1M.

L'analyse des résultats du tableau 11 nous montre clairement que ces molécules possèdent une excellente propriété inhibitrice de la corrosion de l'acier C38 en milieu HCl 1M. On remarque aussi que pour ces inhibiteurs, la vitesse de corrosion diminue tandis que l'efficacité de la protection croît avec la concentration en inhibiteur, et atteint une valeur maximale de 90% et 88% pour **167** et **165** respectivement.

L'augmentation de l'efficacité inhibitrice avec la concentration résulte de la forte interaction de ces inhibiteurs avec la surface du métal, en effet ces inhibiteurs s'adsorbent davantage à la surface du métal et couvrent les sites actifs de la surface ce qui provoque la formation d'une couche barrière qui réduit la réactivité du métal. L'adsorption de ces composés peut être attribuée aux hétéroatomes d'azote et d'oxygène qui fournissent leurs paires électroniques au métal en formant des liaisons avec ce dernier.

### VI.2.2. Etude de polarisation de Tafel

Les courbes de polarisation enregistrées en absence et en présence de nos inhibiteurs étudiés en milieu acide HCl 1M à différentes concentrations allant de  $10^{-6}$ M à  $10^{-3}$ M et à une température de  $30^{\circ}\text{C}$ , sont représentées sur la figure 43.



**Figure 43.** Courbes de polarisation de l'acier C38 dans HCl 1M à différentes concentrations des inhibiteurs **167** et **165** à  $30^{\circ}\text{C}$ .

D'après ces courbes de polarisation, on peut remarquer que l'addition des composés testés diminue les densités de courant cathodique. Cette diminution est marquée dès de faibles concentrations en inhibiteur, ce qui est en bon accord avec les résultats obtenus par gravimétrie.

Cependant, dans le domaine anodique, l'addition de ces inhibiteurs provoque dans un large domaine de potentiel, une diminution moins importante de la densité de courant anodique que dans le domaine cathodique.

Inhibiteur	Conc. (g/L)	$E_{\text{corr}}$ vs SCE (mV)	$\beta_a$ (mV.dec <sup>-1</sup> )	$-\beta_c$ (mV.dec <sup>-1</sup> )	$I_{\text{corr}}$ ( $\mu\text{A.cm}^{-2}$ )	IE (%)
<b>Blanc</b>	-	-474	110	130	570	-
<b>167</b>	$10^{-3}$	375	96	156	39.9	93
	$10^{-4}$	386	71	87	51.3	91
	$10^{-5}$	398	65	80	57	90
	$10^{-6}$	424	61	73	114	80
<b>165</b>	$10^{-3}$	403	99	103	51.3	91
	$10^{-4}$	373	45	78	57	90
	$10^{-5}$	388	61	81	68.4	88
	$10^{-6}$	393	53	125	79.8	86

**Tableau 12.** Paramètres électrochimiques issus des courbes de polarisation de l'acier C38 dans HCl 1M en absence et en présence de différentes concentrations en inhibiteurs à 30°C.

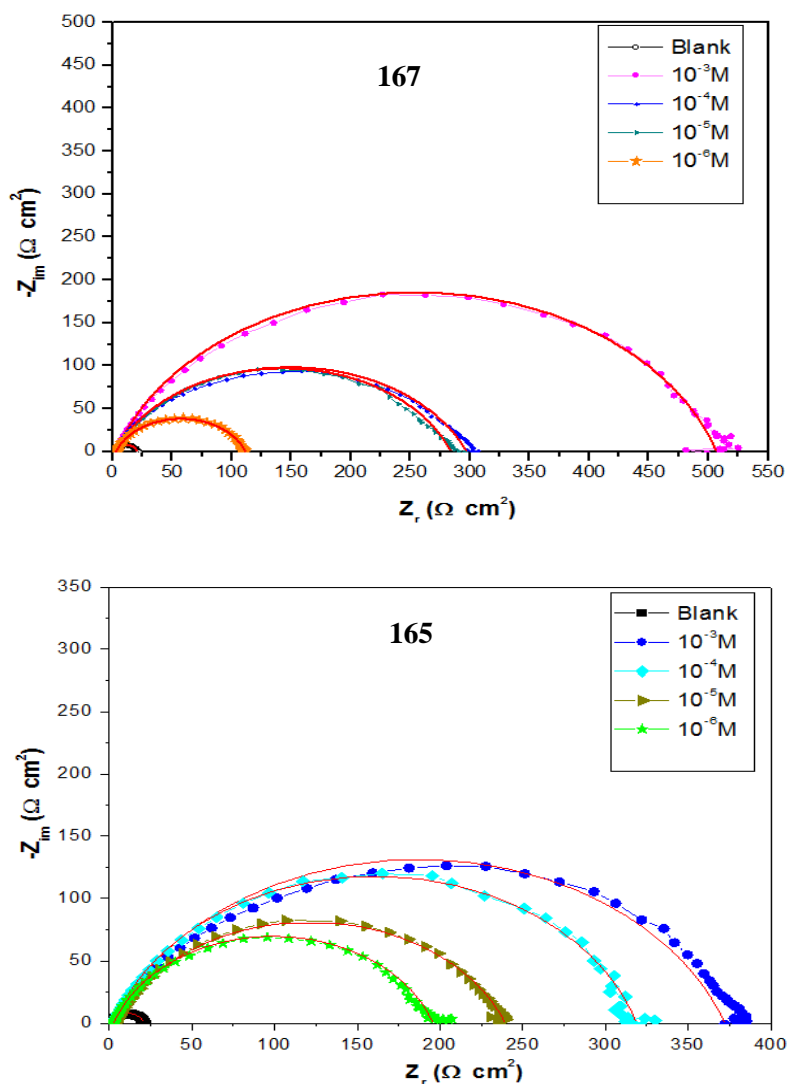
L'analyse du tableau 12 nous permet de dire que, l'ajout de nos inhibiteurs affecte les courbes de polarisation par diminution de la densité de courant de corrosion ( $I_{\text{corr}}$ ) de façon significative au fur et à mesure que la concentration des produits testés augmente. Nous remarquons aussi une amélioration de l'efficacité inhibitrice de nos composés avec l'augmentation de leur concentration. Cela est expliqué par l'augmentation de la fraction de surface de l'électrode bloquée par adsorption.

Le composé **167** est considéré donc comme étant le meilleur entre les deux inhibiteurs dont l'efficacité inhibitrice est maximale, et atteint 93% pour une concentration de  $10^{-3}\text{M}$ , cela est en accord avec la plus faible densité de courant de corrosion qui a une valeur de  $39.9 \mu\text{A.cm}^{-2}$ .

Concernant le composé **165** on peut le considérer aussi comme un excellent inhibiteur car son efficacité est de 86% dès les faibles concentrations ( $10^{-6}$  M).

### VI.2.3. Etude de l'impédance

Les diagrammes de Nyquist ont été étudiés par la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) à  $30^{\circ}\text{C}$  dans la solution de HCl 1M d'acier C38 en présence et en absence des produits testés (figure 44).



**Figure 44.** Diagrammes de Nyquist de l'acier C38 dans HCl 1M à différentes concentrations des inhibiteurs **167** et **165** à  $30^{\circ}\text{C}$ .

Après l'analyse de la forme des diagrammes d'impédance, il a été conclu que pour toutes les concentrations entre  $10^{-3}$  et  $10^{-6}$  M, les diagrammes d'impédances obtenus ne sont pas des demi-boucles capacitives.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice (EISIE%) pour différentes concentrations de **167** et **165**, pour la corrosion de l'acier en milieu HCl 1M, obtenues par spectroscopie d'impédance électrochimique sont regroupées dans le tableau 13.

Inhibiteur	Conc(M)	$R_s$	$R_{ct}$ $\Omega \text{ cm}^2$	n	$Q \cdot 10^{-4}$ $(\text{s}^n \Omega^{-1} \text{cm}^{-2})$	$C_{dl}$ $(\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2})$	IE%
HCl	1M	0.441	20.39	0.797	5.3	118	-
<b>167</b>	$10^{-3}$	2.917	503.8	0.790	0.5394	20	96
	$10^{-4}$	2.748	290.2	0.801	0.6120	22	93
	$10^{-5}$	2.529	286	0.760	1.26	44	92
	$10^{-6}$	3.189	108.4	0.661	5.02	111	81
<b>165</b>	$10^{-3}$	2.255	370	0.786	0.4833	16	94
	$10^{-4}$	2.724	316.1	0.700	1.03	20	93
	$10^{-5}$	3.234	236.2	0.766	1.24	42	91
	$10^{-6}$	2.632	193.1	0.796	1.67	63	89

**Tableau 13.** Paramètres de l'amélioration des caractéristiques du diagramme d'impédance d'acier C38 dans HCl 1M à différentes concentrations des composés **167** et **165**.

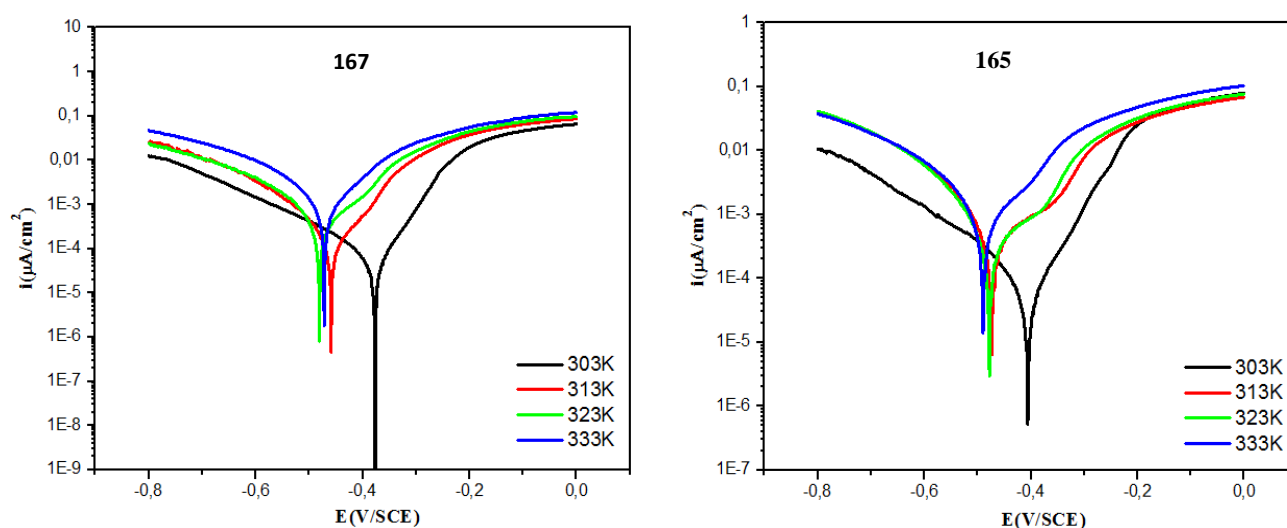
L'examen de ce tableau, nous permet de constater que l'addition de l'inhibiteur diminue les valeurs de la capacité de la double couche  $C_{dl}$  et du coefficient Q et augmente celle de la résistance de transfert de charge  $R_{ct}$ . La diminution de la valeur de  $C_{dl}$  peut être attribuée à l'adsorption des molécules de l'inhibiteur à la surface de l'acier formant une couche protectrice.

Les efficacités inhibitrices augmentent avec la concentration de l'inhibiteur pour atteindre une valeur maximale de 96% à  $10^{-3}$ M pour **167**, 94% à  $10^{-3}$ M pour **165**. Ces résultats sont en bon accord avec ceux déterminés à partir des courbes de polarisation.

### VI.3. Effet de la température

La température est l'un des facteurs susceptibles de modifier à la fois le comportement d'un acier dans un milieu corrosif et la nature de l'interaction métal/inhibiteur.

Afin d'évaluer l'influence de ce facteur sur le pouvoir inhibiteur de nos inhibiteurs, nous avons tracé les courbes de polarisation de l'acier avant et après addition de **167** et **165** en milieu HCl 1M à différentes concentrations, dans un intervalle de température allant de 30° à 60°C après 30 minutes de temps d'immersion. La figure 45 représente l'effet de la température sur les courbes de polarisation de l'acier en milieu HCl 1M, respectivement en l'absence puis en présence de la concentration optimale 10<sup>-3</sup> M des composés **167** et **165**. Pour les autres concentrations d'inhibiteurs, les courbes de polarisations ont la même allure.



**Figure 45.** Courbes de polarisation obtenus pour l'acier C38 dans la solution HCl 1M en absence et en présence des inhibiteurs **167** et **165** 10<sup>-3</sup>M à différentes températures.

Les valeurs des efficacités inhibitrices (EI%) ainsi que celles des paramètres électrochimiques associées à la corrosion de l'acier dans HCl 1M avant et après addition des composés **167** et **165** à différentes concentrations et à différentes températures sont rapportées dans le tableau 14.

<b>Inhibiteur</b>	<b>T</b> <b>(°k)</b>	<b>E<sub>corr</sub> vs SCE</b> <b>(mV)</b>	<b>I<sub>corr</sub></b> <b>(µA.cm<sup>-2</sup>)</b>	<b>IE</b> <b>(%)</b>
<b>blanc</b>	<b>303</b>	-474	570	-
	<b>313</b>	-444	890	-
	<b>323</b>	-432	1650	-
	<b>333</b>	-423	2810	-
	<b>303</b>	-375	39.9	93

<b>167</b>	<b>313</b>	-457	133.5	85
	<b>323</b>	-472	363	78
	<b>333</b>	-480	786.5	72
<b>165</b>	<b>303</b>	-403	51.3	91
	<b>313</b>	-472	142.4	84
	<b>323</b>	-475	412.5	75
	<b>333</b>	-487	843	70

**Tableau 14.** Paramètres électrochimiques obtenus à partir des courbes de polarisation de l'acier C38 dans HCl 1M avant et après addition de **167** et **165** à différentes températures.

A partir des paramètres électrochimiques obtenus, nous pouvons faire les remarques suivantes :

Le potentiel de corrosion de l'acier ( $E_{\text{corr}}$ ) est modifié par l'accroissement de la température de 30 à 60°C dans HCl 1M sans et avec inhibiteur. Les courbes dans la partie cathodique sont parallèles, indiquant que la réduction des ions  $H^+$  à la surface de l'acier se fait selon le même mécanisme d'activation pure dans tout le domaine de température.

L'augmentation de la température provoque un accroissement des valeurs de la densité de courant de corrosion ( $i_{\text{corr}}$ ) dans tout le domaine de température étudié (figure 45) ce qui confirme l'augmentation des cinétiques de corrosion de l'acier.

#### **VI.4. Isothermes d'adsorption et paramètres thermodynamiques**

Le but de l'utilisation des isothermes d'adsorption est de décrire les interactions entre la molécule d'inhibiteur et les sites actifs sur l'acier C38, l'efficacité d'un inhibiteur de corrosion dépend principalement de sa capacité d'adsorption sur la surface métallique.

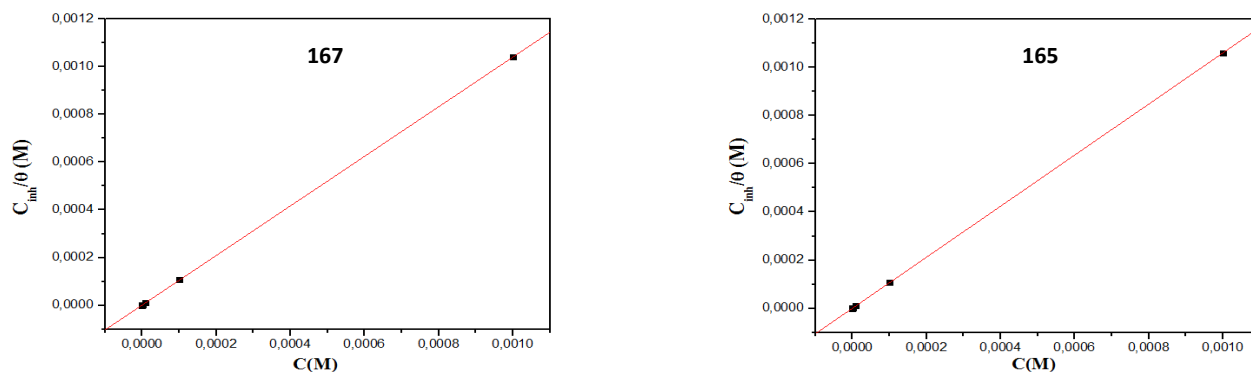
L'isotherme d'adsorption tracée à 30°C à partir des valeurs de  $\theta$  obtenues des courbes de polarisation. Selon ces isothermes, le taux de recouvrement ( $\theta$ ) est relié à la concentration en inhibiteur  $C_{\text{inh}}$  par l'équation suivante :

$$C/\theta = 1/K + C_{\text{inh}}$$

Où  $\theta$  est le degré de couverture de surface,  $C_{\text{inh}}$  est la concentration en inhibiteur dans l'électrolyte et  $K$  est la constante du procédé d'adsorption d'équilibre.

Les valeurs du taux de recouvrement ( $\theta$ ) sont présentées graphiquement selon l'isotherme d'adsorption convenable. La courbe  $C_{\text{inh}}/\theta$  en fonction de la concentration est linéaire pour le

**167** et le **165** à 30°C en milieu chlorhydrique (Figure 46), cela montre que l'adsorption du **167** et **165** sur la surface de l'acier en milieu chlorhydrique obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir.



**Figure 46.** Isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier C38 dans HCl 1M en présence des inhibiteurs **167** et **165** à 30°C.

Les paramètres calculés sont présentés dans le tableau 15. Les valeurs négatives de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  reflètent une adsorption spontanée et une forte interaction des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier C38. En général, les valeurs de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  autour ou en dessous de  $-20 \text{ KJ.mol}^{-1}$  sont compatibles à une physisorption et ceux autour ou plus négative que  $-40 \text{ KJ.mol}^{-1}$  impliquant une chemisorption.

Inhibiteur	$R^2$	$k_{ads}(\text{L.mole}^{-1})$	$-\Delta G (\text{Kj.mol}^{-1})$
<b>167</b>	0.9999	$9.11.10^5$	44.7
<b>165</b>	0.9999	$3.03.10^6$	47.7

**Tableau 15.** Paramètres thermodynamiques de l'adsorption des dérivés d'isatine dans HCl 1M sur l'acier C38 à 30°C.

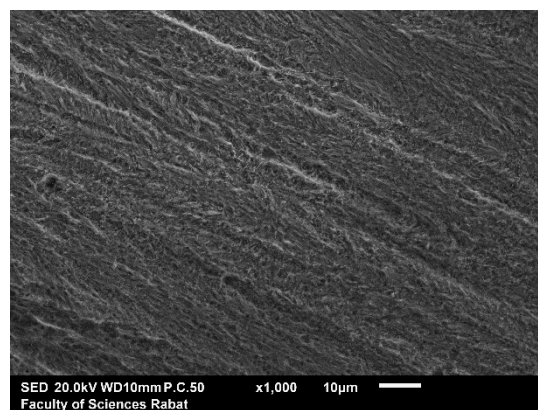
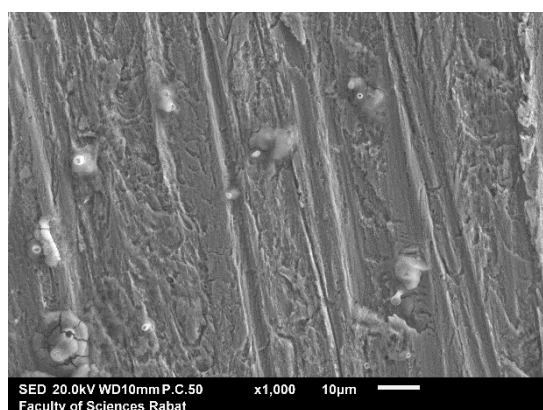
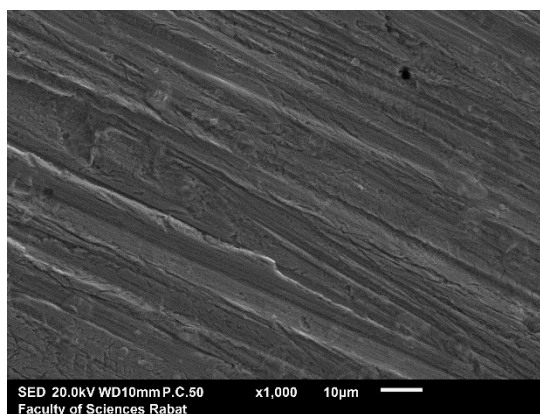
Les valeurs négatives de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  et les valeurs élevées de  $K_{ads}$  indiquent la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la couche adsorbée sur la surface métallique.

Ces valeurs calculées de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  sont comprises entre 44.7 et 47.7  $\text{KJ.mol}^{-1}$  à une température de 30°C, ces valeurs se situent entre les valeurs de seuil de l'adsorption chimique.

### VI.5. Etude de la surface du métal par microscopie électronique à balayage (MEB)

Dans le but d'évaluer la morphologie de la surface de l'acier afin de prouver si l'inhibition est due à la formation d'un film de molécules organiques a sa surface, nous avons fait appel à la microscopie électronique à balayage (MEB). L'image de la surface de l'acier

C38 après 24h d'immersion à 30°C dans HCl 1M seul (figure 47) montre clairement que cette dernière est attaquée et que l'acier a subi une corrosion en absence des inhibiteurs. Par contre, en présence de nos inhibiteurs, nous constatons sur les images de la surface de l'acier après 24h d'immersion en milieu HCl 1M à 30°C en présence de  $10^{-3}$  M de **167** et **165** (figure 47) que la surface est recouverte d'un produit en forme de plaquette traduisant la présence d'un produit organique. Cette observation montre que l'inhibition est due à la formation d'un dépôt adhérent, stable et insoluble qui limite l'accès de l'électrolyte à la surface de l'acier.



**Figure 47.** Micrographie (MEB) de la surface de l'acier C38 après 24h d'immersion dans HCl 1M en absence et en présence des inhibiteurs **167** et **165**  $10^{-3}$  M à 30°C.

## VII- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis au point un rappel sur les méthodes d'évaluation de la corrosion à savoir : la méthode gravimétrique et électrochimique afin d'assurer la validité des résultats obtenus. Nous avons étudié l'effet de l'adjonction des dérivés de l'isatine sur l'inhibition de la corrosion de l'acier C38 dans une solution molaire d'acide chlorhydrique. Les résultats obtenus par ces trois méthodes sont en bon accord, et montrent que ces

composés présentent un caractère inhibiteur satisfaisant, et cela peut être expliqué par la présence de plusieurs centres actifs d'adsorption dans la structure moléculaire de nos produits.

Les résultats obtenus par les méthodes de gravimétrie et de polarisation ont été confirmés par les mesures électrochimiques d'impédance. Ils ont montré que l'addition des composés étudiés en milieu 1M HCl ralentit le processus de la corrosion de l'acier C38, et cela s'est traduit par une augmentation de l'efficacité inhibitrice.

Le tracé des courbes de polarisation montre que les composés dérivés de l'isatine étudiés sont des inhibiteurs cathodiques qui agissent essentiellement sur les sites cathodiques de la surface métallique suivant un mécanisme d'activation pure.

Les courbes d'impédances obtenues montrent que ces inhibiteurs s'adsorbent à la surface métallique avec l'augmentation de la résistance de polarisation et la diminution de la capacité de double couche qui peut être attribuée à l'adsorption de ces composés par formation d'une couche protectrice sur la surface de l'acier.

L'étude de l'influence de la température sur l'efficacité inhibitrice montre que celle-ci diminue avec l'augmentation de la température, en raison de la dissolution de l'acier à une température plus élevée.

Les valeurs très négatives de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  indiquent que l'adsorption de ces inhibiteurs se fait spontanément sur la surface de l'acier selon un mécanisme typique de la chimisorption.

Les analyses de surface effectuées par microscopie électronique à balayage a permis la visualisation d'une couche adsorbée de l'inhibiteur sur la surface de l'acier.

## CHAPITRE 5

# EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE L'ISATINE

## **I- Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'isatine**

### **I.1. Introduction**

Dans son environnement, l'homme est entouré d'un grand nombre de microorganismes colonisant sa peau, ses muqueuses, son tube digestif et même son système respiratoire et son appareil urinaire. Ces microorganismes constitués par des bactéries, des champignons, des parasites et des virus peuvent être des saprophytes comme la flore digestive ou pathogènes déterminant une infection chez l'hôte [333].

Certaines espèces microbiennes pathogènes, sont de moins en moins sensibles aux antibiotiques et développent des résistances multiples à ces derniers. Par conséquent, la nécessité de trouver des solutions est à l'ordre du jour.

Les dérivés de l'isatine présentent un grand intérêt dans le domaine médical et pharmaceutique, ils constituent la structure de base de plusieurs médicaments, comme les antiviraux [334], les antibactériens [335-336], anticancéreux [337-338] et anti-VIH [339].

Vu la propagation du phénomène de résistances aux antibiotiques, la découverte de nouveaux agents antibactériens, est devenue plus qu'indispensable. Dans ce contexte nous nous sommes donc intéressés à l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de l'indoline-2,3-dione préparés au deuxième chapitre.

### **I.2. Rappel bibliographie sur les micro-organismes utilisés**

#### **I.2.1. Définition d'une bactérie**

Les bactéries sont des êtres vivants unicellulaires et autonomes, procaryotes qui ne contiennent pas de noyaux et qui se trouvent en très grand nombre parce qu'ils peuvent se multiplier rapidement. Il y a beaucoup de types de bactéries qui sont toutes éparées dans différents groupes et chaque groupe ayant des propriétés uniques. Elles ont été découvertes à la fin du 17<sup>ème</sup> siècle par Anthoni Van Leeuwenhoek, naturaliste hollandais, qui inventa la microscopie [340-341].

Les bactéries présentent de nombreuses formes : sphériques (coques), allongées ou en bâtonnets (bacilles) et des formes plus ou moins spiralées.

Chez l'humain il y a dix fois plus de cellules bactériennes que de cellules humaines dans le corps humain. La plupart de ces bactéries sont inoffensives ou bénéfiques pour l'organisme. Il existe cependant de nombreuses espèces pathogènes à l'origine de beaucoup de maladies

infectieuses comme le choléra, la syphilis, la peste, l'anthrax, la tuberculose. Certaines de ces bactéries sont utilisées dans l'alimentation ou dans certains médicaments pour rééquilibrer le microbiote et rétablir une fonction digestive normale.

### **I.2.2. Types de bactéries**

Il y a deux types de bactéries (Gram positif et Gram négatif) basés sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi cellulaire.

#### ***Escherichia coli* : Gram (-)**

L'*Escherichia coli* (*E. coli*) est une bactérie qu'on retrouve naturellement au sein de la flore intestinale, elle en constitue même 80%. Toutefois, il existe plusieurs souches différentes d'*E. coli* et, si certaines sont sans danger et nécessaires au bon fonctionnement du microbiote intestinal (elles empêchent le développement d'autres bactéries et interviennent dans la production de vitamine K), d'autres, quoique moins nombreuses, sont plus nocives. Ainsi, plusieurs types d'*Escherichia coli* sont susceptibles de provoquer des infections (notamment intestinales) de gravité variable.

#### ***Staphylococcus aureus* : Gram (+)**

Les staphylocoques, bactéries à gram positif, sont de forme sphérique et se divisent sur plusieurs plans pour former des amas réguliers à la façon d'une grappe de raisin, d'où leur nom (staphylos tiré du grec). Ce sont des germes ubiquistes largement distribués dans l'environnement naturel de l'homme (air, eau et sol) et en plus forte densité sur les surfaces cutano-muqueuses des mammifères.

#### ***Bacillus subtilis* : Gram (+)**

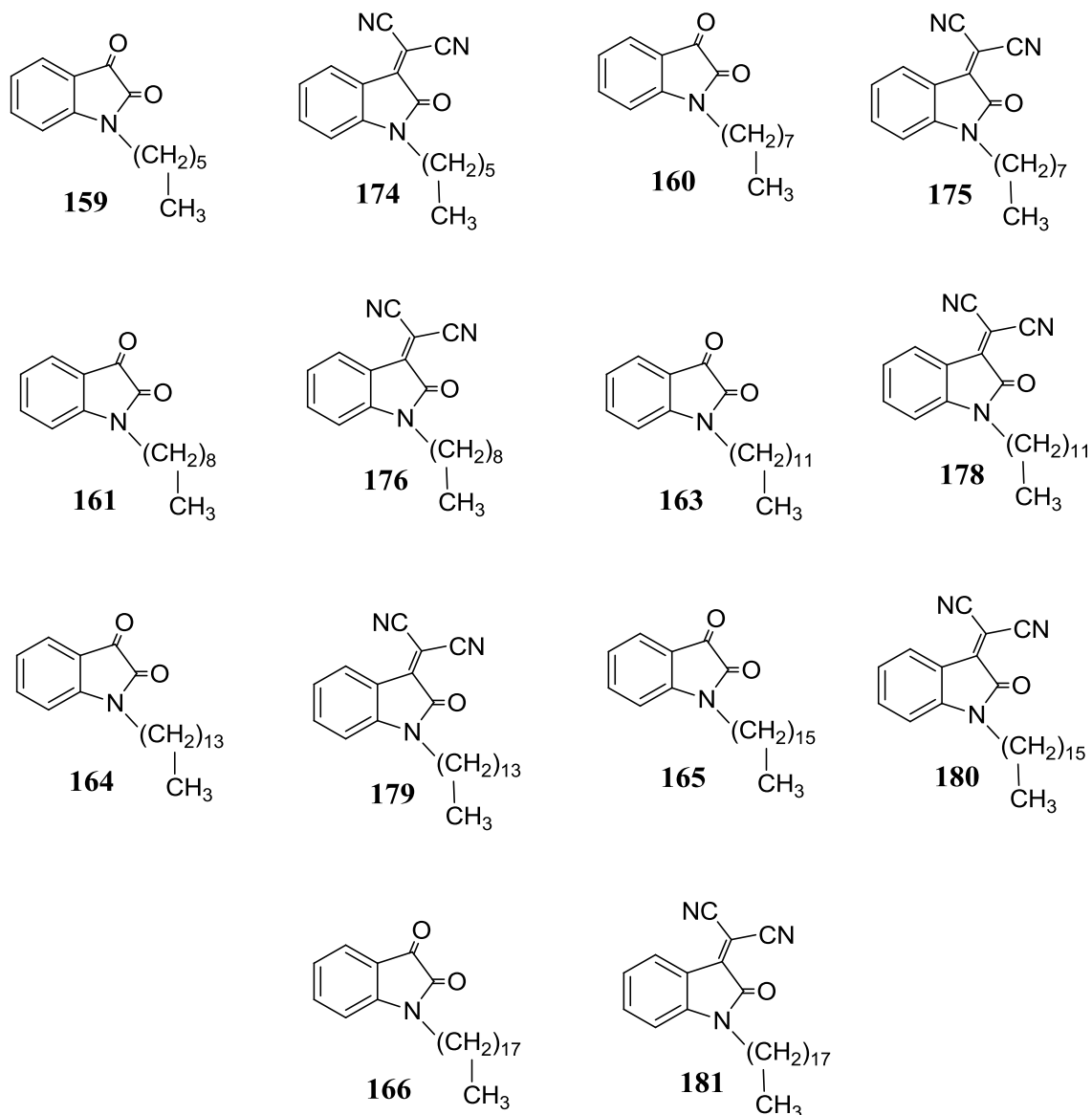
*Bacillus subtilis*, bactérie ubiquitaire à Gram positif, catalase positive, aérobie pouvant se développer en anaérobiose, mobile par des flagelles péritriches, formant des spores très résistantes dont l'élimination efficace nécessite des conditions particulières. Malgré le fait qu'il s'agisse d'une bactérie à faible potentiel pathogène, elle peut donner lieu à de redoutables infections dans certains cas ou encore être à l'origine d'une intoxication alimentaire d'où l'importance de l'application des recommandations en matière d'hygiène et stérilisation afin d'éviter ces risques.

***Kocuria rhizophila* : Gram (+)**

*Kocuria rhizophila* est une bactérie à Gram positif du sol appartenant au genre *Kocuria*. Il est utilisé dans l'industrie pour les tests antimicrobiens et dans la préparation des aliments.

**I.3. Produits testés**

Les produits testés sont des dérivés de l'indoline-2,3-dione qui ont été synthétisés au sein du laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences Rabat.



**Figure 48.** Structure des molécules testées.

#### **I.4. Techniques de détermination de l'activité antibactérienne**

L'étude de l'activité d'un produit sur une souche bactérienne consiste à le mettre en contact tout en observant les conséquences sur le développement et la survie de la culture bactérienne. Beaucoup de techniques ont été mises en évidence aussi bien en milieu liquide qu'en milieu solide.

- **Technique de dilution en milieu liquide**

Cette technique consiste à distribuer dans des tubes à essai une même quantité de bouillon nutritif ensemencé du germe à tester. Puis on distribue dans chaque tube, sauf le premier qui servira de témoin, une quantité croissante de la molécule à tester.

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C, après 24h d'incubation ils sont observés macroscopiquement. Le premier tube dans lequel il n'y a pas de culture visible indique la concentration minimale inhibitrice (CMI).

- **Technique de diffusion sur gélosé**

Appelée aussi technique de l'antibiogramme. Dans cette technique on utilise des disques de papier filtre imprégnés du produit à tester en solution et déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé en surface avec une suspension bactérienne. On incorpore l'antibiotique tel que l'Ampicilline et le Chloramphenicol à une concentration donnée dans la gélose. Après 24 heures d'incubation à 37°C, la lecture des résultats se fait par la mesure du diamètre d'inhibition en mm.

- **Technique de diffusion en puits**

Cette méthode est proposée par COOPER et WOODMAN en 1946. Elle assure une diffusion radiale du produit à tester donnant une zone d'inhibition claire facilement mesurable <sup>[344]</sup>.

Dans notre travail, nous avons procédé pour déterminer l'activité antibactérienne des dérivés de l'isatine par la technique en milieu solide, et pour la détermination de la CMI de ces composés la technique en milieu liquide.

#### **I.5. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition**

L'activité antibactérienne des dérivés de l'isatine a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance

vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration, différentes dilution des molécules à étudier ont été préparées dans DMSO à 1% : 50; 25; 12,5; 62,5; 31,2; 15,6 mg/ml.

### **I.6. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)**

Les essais antibactériens de nos produits ont été réalisés par la technique de l'antibiogramme.

-Mettre une série des tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9ml de bouillon nutritif.

-Répartir 9ml de ce milieuensemencé dans les différents tubes.

-Ajouter 1ml de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le premier tube ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.

-Après 24 heures d'incubation à 37°C, la présence de trouble dans le tube témoin valide le test.

-La lecture se fait à l'œil nu et la concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne. La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

## **II-Résultats et discussion**

L'activité antibactérienne des molécules de synthèse a été évaluée par la méthode de diffusion sur disque contre quatre souches bactériennes de références. Les résultats sont exprimés en termes des diamètres d'inhibition (Tableau 16). Comme indiqué dans le tableau, les zones d'inhibition enregistrées après le traitement des souches bactériennes avec les molécules étudiées sont variables. Les molécules ont montré un effet antibactérien important, mais diffère d'une molécule à une autre. Les valeurs d'inhibition les plus élevées ont été révélées pour la molécule **161** contre *E. coli* (24,25±0,35 mm), la molécule **180** contre *B. subtilis* (21,75±0,35 mm), la molécule **165** contre *K. rhizophila* (23,3±0,28 mm) et la molécule **160** contre *S. aureus* (22,25±0,35 mm). La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus par les antibiotiques commercialisés montre que certaines de ces molécules telles que la molécule **160**, **161**, et **165** sont plus actives par rapport aux antibiotiques testés. Par ailleurs, les résultats sont également différents d'une souche bactérienne à une autre pour la même

molécule. Ceci montre que chaque souche bactérienne développe un niveau de résistance particulier contre les agents antibactériens. En effet, les bactéries à Gram<sup>+</sup> sont généralement sensibles aux molécules antibactériennes par rapport les bactéries à Gram<sup>-</sup>.

<b>Produits</b>	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>K.rhizophila</i>
<b>159</b>	12±0,7	10,25±0,35	14,1±0,14	10,75±0,35
<b>174</b>	13,1±0,14	11,6±0,56	13,1±0,14	12,35±0,21
<b>160</b>	15,35±0,21	22,25±0,35	12,45±0,07	13,35±0,21
<b>175</b>	10,25±0,35	12,65±0,49	14,4±0,14	14,2±0,42
<b>161</b>	24,25±0,35	11,35±0,21	13,15±0,07	12,25±0,07
<b>176</b>	11,4±0,14	14,35±0,21	12,15±0,07	14±0,70
<b>163</b>	14,35±0,21	11,35±0,21	13,4±0,14	11,6±0,14
<b>178</b>	11,15±0,21	12,4±0,14	10,75±0,35	12,4±0,14
<b>164</b>	11,35±0,21	13±0	12,45±0,07	11,25±0,35
<b>179</b>	12,25±0,35	10,35±0,21	11,35±0,21	13,15±0,21
<b>165</b>	15±0,7	10,35±0,21	14,95±0,07	23,3±0,28
<b>180</b>	13,6±0,56	11,75±0,35	21,75±0,35	12,75±0,35
<b>166</b>	14,35±0,21	11,1±0,14	12,65±0,49	14,65±0,49
<b>180</b>	11,5±0	12,25±0,35	12,85±0,91	10,25±0,35
<b>DMSO 1%</b>	0	13,45±0,07	0	0
<b>Ampicilline</b>	11,25±0,35	10,15±0,07	12,35±0,07	12,85±0,49
<b>chloramphen</b>	23,5±0,7	20,85±0,49	25±0	20,75±0,35

**Tableau 16.** Zones d'inhibition des molécules testées déterminées par le test de diffusion sur disque.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus petite concentration qui inhibe la croissance des micro-organismes. Dans notre travail, la CMI a été déterminée uniquement pour les molécules ayant démontré de fortes activités antibactériennes (zones d'inhibition) dans la méthode de diffusion sur disque. Les résultats des molécules testées (**160**, **161**, **165**, **180**) sont montrés dans le tableau 17. Comme indiqué dans le tableau, on note que les quatre molécules ont exercé des effets inhibiteurs importants avec une certaine variabilité. Il y a également une spécificité de l'action antibactérienne qui dépend de la molécule testée *vis-à-*

vis d'une souche bactérienne particulière. En effet, la molécule **160** a inhibé les quatre souches bactériennes avec une valeur de CMI importante contre *S. aureus* (CMI=6.25 µg/mL). Par ailleurs, la molécule **160** a également montré un effet inhibiteur remarquable notamment contre *E. coli* (CMI=6.25 µg/mL). De manière également importante, les molécules **165** et **180** ont inhibé les quatre souches avec des valeurs d'inhibition les plus importantes (CMI=6.25 µg/mL) contre *K. rhizophila* et *B. subtilis*. La différence entre les effets démontrés est certainement due à la structure chimique différente de chaque molécule.

<b>Produits</b>	<b>CMI en µg/ml</b>			
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>K.rhizophila</i>
<b>160</b>	25	6.25	12.5	12.5
<b>161</b>	6.25	25	12.5	12.5
<b>165</b>	12.5	25	12.5	6.25
<b>180</b>	12.5	25	6.25	12.5

*Tableau 17. Concentration minimale inhibitrice.*

### **III- Conclusion**

Le travail réalisé dans ce chapitre avait pour but de tester l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'isatine.

L'activité antibactérienne a été évaluée *in vitro* vis-à-vis quatre types de bactéries à Gram positif et négatif. Les composés étudiés ont montré une activité intéressante sur toutes les souches testées, avec une concentration minimale d'inhibition de l'ordre 6.25 µg/ml. Le plus grand diamètre de la zone d'inhibition est de 24.25 mm.

## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

## Conclusion générale

Ce mémoire a pour objectif, la synthèse et la réactivité de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1*H*-indoline-2,3-dione, ainsi que l'évaluation des activités biologiques et l'étude de l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques produits synthétisés.

La synthèse des dérivés de l'isatine permet également d'accéder à un grand nombre de propriétés biologiques importants et variées. Pour cela, la préparation de nouveaux produits synthétisés de l'isatine, tient une place intéressante en synthèse organique.

Pour réaliser notre objectif, plusieurs étapes, souvent dépendantes entre-elles, ont été réalisés pour préparer ces composés hétérocycliques et étudier leurs applications. La démarche pour étudier ce travail s'est articulée autour de cinq axes principaux.

Le premier axe, a été consacré à une étude bibliographique sur la synthèse de l'isatine, ainsi que l'intérêt du motif isatine dans le domaine médical et pharmaceutique, en explicitant notamment plusieurs voies de synthèses de nouveaux dérivés.

Dans le deuxième axe, nous avons mis au point la synthèse des dérivés de l'indoline-2-one grâce à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide avec différents agents alkylants.

Ce travail a permis également, dans le second axe, de préparer de nouveaux dérivés de l'isatine, en liant deux groupements nitriles à l'isatine, en faisant la condensation des dérivés N-alkyles isatines avec le malononitrile, qui donne naissance à des composés de structure 2-(1-alkyl-2-oxoindolin-3-ylidène)malononitrile. Ces derniers subissent, par la suite, l'action de l'hydrate de l'hydrazine qui nous a permis de synthétiser soit les 3-hydrazono-1-alkylindolin-2-one ou bien les 1-alkylindolin-2-one. Les résultats obtenus dépendant de la durée de chauffage envisagée.

Dans tous les cas, il nous a été possible d'isoler un seul type de composés avec de bons rendements.

Les structures ont été élucidées grâce à la spectroscopie RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, et pour certaines par des études par diffraction des rayons X sur monocristal. Cette étude est enrichie par un mécanisme réactionnel proposé pour expliquer la formation de ces systèmes indoline-2-one.

Le troisième axe a été consacré à la préparation de nouveaux systèmes polyhétérocycliques renfermant les motifs isatine, isoxazole, dioxazole, 1,2,3-triazole et

thiophène grâce à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire en utilisant comme dipôles : les oxydes de nitrile et les azides. Dans le cas de ces derniers, nous avons utilisé la méthode «chimie-click» qui a permis de préparer d'une manière univoque et sélective des dérivés contenant le noyau isatine et le motifs 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué avec de très bons rendements.

Il est à noter que les structures des hétérocycles synthétisés ont été identifiées sur la base des analyses spectrales de RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C.

Le quatrième axe présente une évaluation du pouvoir inhibiteur des deux dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier C38 en milieu HCl 1M à 30°C, par différentes techniques, à savoir la gravimétrie, et aux méthodes électrochimiques stationnaires (courbes de polarisation) et transitoire (spectroscopie d'impédance électrochimique). Pour réaliser ceci, l'effet de la concentration et de la température sur les processus de corrosion en l'absence et en présence d'inhibiteur a été étudié. Des analyses de surface ont également été réalisées par la microscopie électronique à balayage. Les résultats obtenus montrent que les dérivés de l'isatine sont de bons inhibiteurs de corrosion.

- L'étude des dérivés de l'isatine **167** et **165** par gravimétrie a montré clairement que ces composés possèdent d'excellentes propriétés inhibitrices de la corrosion de l'acier C38 en milieu HCl 1M.

- Le tracé des courbes de polarisation montre que ces composés sont des inhibiteurs cathodiques.

- Les valeurs de la capacité de la double couche  $C_{dl}$  du diagramme d'impédance diminuent avec l'augmentation de la concentration des composés testés, ce qui prouve leurs actions inhibitrices.

- Les valeurs très négatives de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  indiquent que l'adsorption de ces inhibiteurs se fait spontanément sur la surface de l'acier selon une chimisorption.

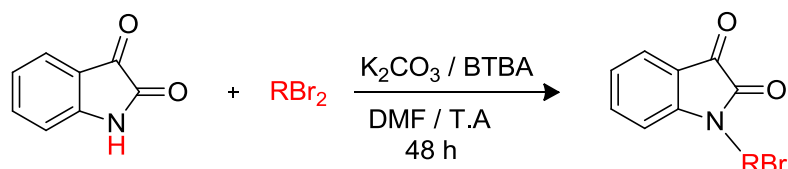
- L'augmentation de la température conduit à une diminution de l'efficacité inhibitrice des composés testés.

Dans le dernier axe de ce travail, une évaluation de l'activité antibactérienne de quatorze produits synthétisés (**159, 160, 161, 163, 164, 165, 166, 174, 175, 176, 177, 179, 180** et **181**) a été testée sur quatre souches de bactéries, par la méthode de diffusion sur disque et la méthode de dilution en milieu liquide (CMI). Ces composés présentent une activité

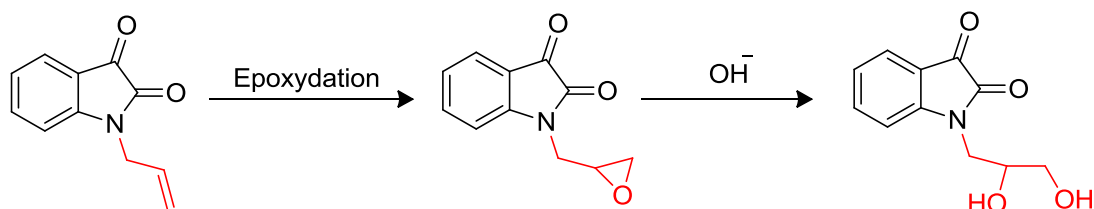
antibactérienne intéressante ( $6,25 \leq \text{CMI} \leq 25 \text{ mg/ml}$  ;  $10,25 \text{ mm} \leq D \leq 24,25 \text{ mm}$ ) vis-à-vis de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, et *Kocuria rhizophila*.

Ce travail propose de nombreuses perspectives tant du point de vue de synthèse que de point de vue des propriétés physico-chimiques et biologiques.

- Entamer d'autres réactions d'alkylations avec des chaînes carbonées dihalogénés.



- Synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine par des réactions d'époxydation et de substitution nucléophile.



- Introduire de nouvelles fonctions en position 3 de l'isatine par condensation.
- Réaliser d'autres réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur l'isatine alkylée.
- Synthétiser des nouveaux hétérocycles sous irradiation micro-onde
- Effectuer d'autres tests biologiques sur les composés synthétisés tels que : activité anti-inflammatoire, activité anti-fongique et de toxicité.
- Tester l'efficacité inhibitrice de ces composés sur la corrosion de l'acier C38 dans de nouveaux milieux corrosifs.

## Références Bibliographiques

- 1- d'Ischia, M., Palumbo, A., & Prota, G. (1988). Adrenalin oxidation revisited. New products beyond the adrenochrome stage. *Tetrahedron*, 44(20), 6441-6446.
- 2- Erdmann, O. L. (1840). Untersuchungen über den Indigo. *Journal für Praktische Chemie*, 19(1), 321-362.
- 3- Laurent, A. (1840). Recherches sur l'indigo. *Ann. Chim. Phys*, 3(3), 393-434
- 4- Malawska, B. (2005). New anticonvulsant agents. *Current topics in medicinal chemistry*, 5(1), 69-85.
- 5- Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & DeClercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl) thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 25-31.
- 6- Wu, J., Lawrence, N. J., Sebti, S. M., & Lawrence, H. R. (2014). *U.S. Patent No. 8,623,906*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- 7- Da Silva, J. F., Garden, S. J., & Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12(3), 273-324.
- 8- Bergman, J., Lindström, J. O., & Tilstam, U. L. F. (1985). The structure and properties of some indolic constituents in *Couroupita guianensis* Aubl. *Tetrahedron*, 41(14), 2879-2881.
- 9- Chiyanzu, I., Hansell, E., Gut, J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., & Chibale, K. (2003). Synthesis and evaluation of isatins and thiosemicarbazone derivatives against cruzain, falcipain-2 and rhodesain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(20), 3527-3530.
- 10- Almeida, M. R., Leitão, G. G., Silva, B. V., Barbosa, J. P., & Pinto, A. C. (2010). Counter-Current chromatography separation of isatin derivatives using the sandmeyer methodology. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(4), 764-769.
- 11- Otto, L. E. (1840). Untersuchungen über den Indigo. *Journal für Praktische Chemie*, 19, 321-362.
- 12- Joaquim, F. M., Simon, J. G., & Angelo, C. P. (2001). The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc*, 12(3), 273-324.
- 13- Kekulé, A. (1869). Ueber die Constitution des Isatins, der Isatinsäure und des Indols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 2(1), 748-749.

- 14- Da Silva, J. F., Garden, S. J., & Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12(3), 273-324.
- 15- (a) Batanero, B., & Barba, F. (2006). Electrosynthesis of tryptanthrin. *Tetrahedron letters*, 47(47), 8201-8203. (b) Deng, H., & Konopelski, J. P. (2001). Aryllead (IV) reagents in synthesis: Formation of the C11 quaternary center of N-methylwelwitindolinone C isothiocyanate. *Organic letters*, 3(19), 3001-3004. (c) Jahng, K. C., Kim, S. I., Kim, D. H., SEO, C. S., SON, J. K., LEE, S. H., ... & JAHNG, Y. (2008). Khim.-Farm. Zhur. Khim.-Farm. Zhur. 25, 28-30, 1991. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 56(4), 607-609. (d) Kitajima, M., Mori, I., Arai, K., Kogure, N., & Takayama, H. (2006). Two new tryptamine-derived alkaloids from *Chimonanthus praecox* f. *concolor*. *Tetrahedron Letters*, 47(19), 3199-3202. (e) Lee, E. S., Park, J. G., & Jahng, Y. (2003). A facile synthesis of simple alkaloids—synthesis of 2, 3-polymethylene-4 (3H)-quinazolinones and related alkaloids. *Tetrahedron letters*, 44(9), 1883-1886. (f) Overman, L. E., & Peterson, E. A. (2003). Enantioselective total synthesis of the cyclotryptamine alkaloid idiospermuline. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(22), 2525-2528. (g) Overman, L. E., & Peterson, E. A. (2003). Enantioselective total synthesis of the cyclotryptamine alkaloid idiospermuline. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(22), 2525-2528. (h) Torres, J. C., Pinto, A. C., & Garden, S. J. (2004). Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C–H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. *Tetrahedron*, 60(44), 9889-9900. (i) Trost, B. M., & Brennan, M. K. (2009). Asymmetric syntheses of oxindole and indole spirocyclic alkaloid natural products. *Synthesis*, 2009(18), 3003-3025.
- 16- (a) Aboul-Fadl, T., Bin-Jubair, F. A., & Aboul-Wafa, O. (2010). Schiff bases of indoline-2, 3-dione (isatin) derivatives and nalidixic acid carbohydrazide, synthesis, antitubercular activity and pharmacophoric model building. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4578-4586. (b) Gupta, L., Sunduru, N., Verma, A., Srivastava, S., Gupta, S., Goyal, N., & Chauhan, P. M. (2010). Synthesis and biological evaluation of new [1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indol-3-ylthio-1, 3, 5-triazines and [1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indol-3-ylthio-pyrimidines against *Leishmania donovani*. *European journal of medicinal chemistry*, 45(6), 2359-2365. (c) Shibinskaya, M. O., Lyakhov, S. A., Mazepa, A. V., Andronati, S. A., Turov, A. V., Zholobak, N. M., & Spivak, N. Y. (2010). Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity

- and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6H-indolo [2,3-b] quinoxalines. *European journal of medicinal chemistry*, 45(3), 1237-1243. (d) Bandekar, P. P., Roopnarine, K. A., Parekh, V. J., Mitchell, T. R., Novak, M. J., & Sinden, R. R. (2010). Antimicrobial activity of tryptanthrins in *Escherichia coli*. *Journal of medicinal chemistry*, 53(9), 3558-3565. (e) Bandekar, P. P., Roopnarine, K. A., Parekh, V. J., Mitchell, T. R., Novak, M. J., & Sinden, R. R. (2010). Antimicrobial activity of tryptanthrins in *Escherichia coli*. *Journal of medicinal chemistry*, 53(9), 3558-3565. (f) Nguyen, Q. D., & Aboagye, E. O. (2010). Imaging the life and death of tumors in living subjects: preclinical PET imaging of proliferation and apoptosis. *Integrative Biology*, 2(10), 483-495.
- 17- (a) Domenech, A., & Domenech-Carbó, M. T. (2009). MS delRio, MLV de Agredos Pascual, E. Limad. *New J. Chem*, 33, 2371. (b) Ferreira, E. S., Hulme, A. N., McNab, H., & Quye, A. (2004). The natural constituents of historical textile dyes. *Chemical Society Reviews*, 33(6), 329-336.
- 18- (a) Kassab, S. E., Hegazy, G. H., Eid, N. M., Amin, K. M., & El-Gendy, A. A. (2010). Synthesis of 1 H-Indole-2, 3-Dione-3-Thiosemicarbazone Ribonucleosides as Antibacterial Agents. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 29(1), 72-80. (b) Sridhar, S. K., Saravanan, M., & Ramesh, A. (2001). Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(7-8), 615-625. (c) Singh, U. K., Pandeya, S. N., Singh, A., Srivastava, B. K., & Pandey, M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of Schiff's and N-Mannich bases of isatin and its derivatives with 4-amino-N-carbamimidoyl benzene sulfonamide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(2), 151-154.
- 19- (a) Raj, A. A., Raghunathan, R., SrideviKumari, M. R., & Raman, N. (2003). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of a new class of spiro pyrrolidines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(3), 407-419. (b) Rodríguez-Argüelles, M. C., López-Silva, E. C., Sanmartín, J., Pelagatti, P., & Zani, F. (2005). Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2-and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: inhibitory activity against fungi and bacteria. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(11), 2231-2239. (c) Dandia, A., Singh, R., Khaturia, S., Mérienne, C., Morgant, G., & Loupy, A. (2006). Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro [3H-indole-3,

- 2'-thiazolidine]-3'(1, 2, 4-triazol-3-yl)-2, 4'(1H)-dione. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(7), 2409-2417.
- 20- (a) Quenelle, D. C., Keith, K. A., & Kern, E. R. (2006). In vitro and in vivo evaluation of isatin- $\beta$ -thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections. *Antiviral research*, 71(1), 24-30. (b) Jiang, T., Kuhen, K. L., Wolff, K., Yin, H., Bieza, K., Caldwell, J., ... & He, Y. (2006). Design, synthesis, and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part 2. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(8), 2109-2112. (c) Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C., & Brunel, J. (2007). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12(8), 1720-1730.
- 21- (a) Bal, T. R., Anand, B., Yogeewari, P., & Sriram, D. (2005). Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin  $\beta$ -thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(20), 4451-4455. (b) Sriram, D., Yogeewari, P., Myneedu, N. S., & Saraswat, V. (2006). Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(8), 2127-2129. (c) Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (2000). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of norfloxacin Mannich bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(2), 249-255.
- 22- (a) Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F. B., Özbey, S., ... & Dimoglo, A. (2007). Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2, 3-dione derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(17), 5888-5904. (b) Feng, L. S., Liu, M. L., Wang, B., Chai, Y., Hao, X. Q., Meng, S., & Guo, H. Y. (2010). Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of balofloxacin ethylene isatin derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(8), 3407-3412. (c) Sriram, D., Yogeewari, P., Basha, J. S., Radha, D. R., & Nagaraja, V. (2005). Synthesis and antimycobacterial evaluation of various 7-substituted ciprofloxacin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(20), 5774-5778.
- 23- Gursoy, A., Karalı, N. (2003). *Eur. J. Med. Chem*, 38, 633-643.
- 24- Sridhar, S. K., & Ramesh, A. (2001). Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(10), 1149-1152.

- 25- Verma, M., Pandeya, S. N., Singh, K. N., & Stables, J. P. (2004). Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 54(1), 49-56.
- 26- Senadi, G.C., Hu, W.P., Boominathan, S.K.B., Wang, J. J. (2014). *Chem. Eur. J*, 20, 1-7.
- 27- Gui, Q., Dai, F., Liu, J., Chen, P., Yang, Z., Chen, X., & Tan, Z. (2014). Synthesis of N-alkyl isatins via oxidative cyclization of N-alkyl 2-bromo (chloro) acetanilides. *Organic & biomolecular chemistry*, 12(21), 3349-3353.
- 28- Donald, C. R.; Richard, C. L. (2011). *J. Org. Chem.*, 76, 4980–4986
- 29- Gao, F. F., Xue, W. J., Wang, J. G., & Wu, A. X. (2014). Logical design and synthesis of indole-2, 3-diones and 2-hydroxy-3 (2H)-benzofuranones via one-pot intramolecular cyclization. *Tetrahedron*, 70(29), 4331-4335.
- 30- Tang, B. X., Song, R. J., Wu, C. Y., Liu, Y., Zhou, M. B., Wei, W. T., ... & Li, J. H. (2010). Copper-catalyzed intramolecular C–H oxidation/acylation of formyl-N-arylformamides leading to indoline-2, 3-diones. *Journal of the American Chemical Society*, 132(26), 8900-8902.
- 31- Liu, T., Yang, H., Jiang, Y., & Fu, H. (2013). Copper-Catalyzed Selective Oxidative Acylation of Secondary Anilines with Ethyl Glyoxalate: Domino Synthesis of Indoline-2, 3-diones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(6), 1169-1176.
- 32- Laursen, S. R., Jensen, M. T., Lindhardt, A. T., Jacobsen, M. F., & Skrydstrup, T. (2016). A Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Approach to Isatins from 2-Iodoanilines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(10), 1881-1885.
- 33- Shrestha, R., Lee, G. J., & Lee, Y. R. (2016). Synthesis of diverse isatins via ring contraction of 3-diazoquinoline-2, 4-diones. *RSC advances*, 6(68), 63782-63787.
- 34- Yadav, J. S., Reddy, B. S., Reddy, C. S., & Krishna, A. D. (2007). Indium (III) chloride/2-iodoxybenzoic acid: A novel reagent system for the conversion of indoles into isatins. *Synthesis*, 2007(05), 693-696.
- 35- Yadav, J. S., Reddy, B. S., Reddy, C. S., & Krishna, A. D. (2007). CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O/IBX-promoted oxidation of 3-alkylindoles to 3-hydroxyoxindoles. *Tetrahedron letters*, 48(11), 2029-2032.
- 36- Bindu, V. H., Parvathaneni, S. P., & Rao, V. J. (2017). Iodosobenzoic Acid (IBA) Catalysed Benzylic and Aromatic C–H Oxidations. *Catalysis Letters*, 147(6), 1434-1440.
- 37- Zi, Y., Cai, Z. J., Wang, S. Y., & Ji, S. J. (2014). Synthesis of isatins by I<sub>2</sub>/TBHP mediated oxidation of indoles. *Organic letters*, 16(11), 3094-3097.

- 38- Liu, P.; Guo, J.; Wei, W.; Liu, X.; Sun, P. (2016). Iodine-Catalyzed Oxidation of N-Substituted Indoles by using Chloramine-B: A Facile and Practical Approach to Isatins. *Eur. J. Org. Chem.* 12, 2105.
- 39- Wang, C. P., & Jiang, G. F. (2017). An efficient method based on indoles for the synthesis of isatins by taking advantage of I<sub>2</sub>O<sub>5</sub> as oxidant. *Tetrahedron Letters*, 58(18), 1747-1750.
- 40- Luo, J., Zhao, Y., Xu, X., Zheng, J., & Liang, H. (2017). Cu-catalyzed oxidation of indoles to isatins. *Tetrahedron Letters*, 58(49), 4591-4594.
- 41- Szabó, F., Pethő, B., Gonda, Z., & Novák, Z. (2013). Iron–surfactant nanocomposite-catalyzed benzylic oxidation in water. *RSC advances*, 3(15), 4903-4908
- 42- Zhang, C., Li, S., Bureš, F., Lee, R., Ye, X., & Jiang, Z. (2016). Visible Light Photocatalytic Aerobic Oxygenation of Indoles and pH as a Chemoselective Switch. *ACS Catalysis*, 6(10), 6853-6860.
- 43- Muneer, M., Saquib, M., Qamar, M., & Bahnemann, D. (2010). Photocatalyzed reaction of indole in an aqueous suspension of titanium dioxide. *Research on Chemical Intermediates*, 36(2), 121-125.
- 44- Piancatelli, G., Scettri, A., & D'auria, M. (1982). Pyridinium chlorochromate: a versatile oxidant in organic synthesis. *Synthesis*, 1982(04), 245-258.
- 45- Kumar, C. N. S. S. P., Devi, C. L., Rao, V. J., & Palaniappan, S. (2008). Use of pyridinium chlorochromate and reusable polyaniline salt catalyst combination for the oxidation of indoles. *Synlett*, 2008(13), 2023-2027.
- 46- (a) Sriram, R., Sesha Sai Pavan Kumar, C. N., Raghunandan, N., Ramesh, V., Sarangapani, M., & Rao, V. J. (2012). AlCl<sub>3</sub>/PCC-SiO<sub>2</sub>-promoted oxidation of azaindoles and indoles. *Synthetic Communications*, 42(23), 3419-3428. (b) Pedras, M. S. C., & Abdoli, A. (2017). Biotransformation of rutabaga phytoalexins by the fungus *Alternaria brassicicola*: unveiling the first hybrid metabolite derived from a phytoalexin and a fungal polyketide. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 25(2), 557-567.
- 47- Yu, J. W., Mao, S., & Wang, Y. Q. (2015). Copper-catalyzed base-accelerated direct oxidation of C–H bond to synthesize benzils, isatins, and quinoxalines with molecular oxygen as terminal oxidant. *Tetrahedron letters*, 56(12), 1575-1580.
- 48- Bergman, J., & Romero, I. (2010). Synthesis of  $\alpha$ -oxo-sulfines in the indole series. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47(5), 1215-1220.

- 49- Alimardanov, A., Schmieder-van de Vondervoort, L., de Vries, A. H., & de Vries, J. G. (2004). Use of “Homeopathic” Ligand-Free Palladium as Catalyst for Aryl-Aryl Coupling Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(13-15), 1812-1817.
- 50- (a) Du, F. T., & Ji, J. X. (2012). Copper-catalyzed direct oxidative synthesis of  $\alpha$ -ketoamides from aryl methyl ketones, amines, and molecular oxygen. *Chemical Science*, 3(2), 460-465. (b) Evans, R. W., Zbieg, J. R., Zhu, S., Li, W., & MacMillan, D. W. (2013). Simple catalytic mechanism for the direct coupling of  $\alpha$ -carbonyls with functionalized amines: a one-step synthesis of plavix. *Journal of the American Chemical Society*, 135(43), 16074-16077.
- 51- Huang, P. C., Gandeepan, P., & Cheng, C. H. (2013). Cu (i)-catalyzed intramolecular oxidative C–H amination of 2-aminoacetophenones: a convenient route toward isatins. *Chemical Communications*, 49(76), 8540-8542.
- 52- Ilangovan, A., & Satish, G. (2013). Copper-Mediated Selective C–H Activation and Cross-Dehydrogenative C–N Coupling of 2'-Aminoacetophenones. *Organic letters*, 15(22), 5726-5729.
- 53- Młochowski, J., & Wójtowicz-Młochowska, H. (2015). Developments in synthetic application of selenium (IV) oxide and organoselenium compounds as oxygen donors and oxygen-transfer agents. *Molecules*, 20(6), 10205-10243.
- 54- Liu, Y., Chen, H., Hu, X., Zhou, W., & Deng, G. J. (2013). Selenium-Promoted Intramolecular Oxidative Amidation of 2-(Arylamino) acetophenones for the Synthesis of N-Arylisatins. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(20), 4229-4232.
- 55- (a) Rajeshkumar, V., Chandrasekar, S., & Sekar, G. (2014). An efficient route to synthesize isatins by metal-free, iodine-catalyzed sequential C (sp<sup>3</sup>)–H oxidation and intramolecular C–N bond formation of 2'-aminoacetophenones. *Organic & biomolecular chemistry*, 12(42), 8512-8518. (b) Ilangovan, A., & Satish, G. (2014). Direct amidation of 2'-aminoacetophenones using I<sub>2</sub>-TBHP: a unimolecular domino approach toward isatin and iodoisatin. *The Journal of organic chemistry*, 79(11), 4984-4991. (c) Gao, F. F., Xue, W. J., Wang, J. G., & Wu, A. X. (2014). Logical design and synthesis of indole-2, 3-diones and 2-hydroxy-3 (2H)-benzofuranones via one-pot intramolecular cyclization. *Tetrahedron*, 70(29), 4331-4335.
- 56- (a) Tang, B. X., Song, R. J., Wu, C. Y., Liu, Y., Zhou, M. B., Wei, W. T., ... & Li, J. H. (2010). Copper-catalyzed intramolecular C–H oxidation/acylation of formyl-N-arylformamides leading to indoline-2, 3-diones. *Journal of the American Chemical*

- Society*, 132(26), 8900-8902. (b) Yue, Q., Wang, Y., Hai, L., Guo, L., Yin, H., & Wu, Y. (2016). First report on the synthesis of isatins via pyridinium chlorochromate catalyzed intramolecular cyclization reactions. *Synlett*, 27(08), 1292-1296. (c) Zheng, Y., Li, J., Yu, X., Lv, S., Hai, L., & Wu, Y. (2016). Ferric (III) chloride catalyzed intramolecular cyclization of N-alkyl-2-oxo-acetanilides: a facile access to isatins. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 39-42.
- 57- Liu, T., Yang, H., Jiang, Y., & Fu, H. (2013). Copper-Catalyzed Selective Oxidative Acylation of Secondary Anilines with Ethyl Glyoxalate: Domino Synthesis of Indoline-2, 3-diones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(6), 1169-1176.
- 58- (a) Wang, Y., Li, W., Cheng, X., Zhan, Z., Ma, X., Guo, L., ... & Wu, Y. (2016). Ru (III)-mediated intramolecular ortho-C (sp<sup>2</sup>)-H activation/oxidative acylation: one-pot synthesis of isatins from  $\alpha$ -hydroxy amides. *Tetrahedron*, 72(23), 3193-3197. (b) Li, J., Cheng, X., Ma, X., Lv, G., Zhan, Z., Guan, M., & Wu, Y. (2016). Hydrogen Peroxide Promoted Metal-Free Oxidation/Cyclization of  $\alpha$ -Hydroxy N-Arylamides: A Facile One-Pot Synthesis of Isatins. *Synlett*, 27(17), 2485-2488.
- 59- Ji, H., Zhu, Y., Shao, Y., Liu, J., Yuan, Y., & Jia, X. (2017). Active sp<sup>3</sup> C-H Bond Oxidation Initiated sp<sup>3</sup>-sp<sup>2</sup> Consecutive C-H Functionalization of N-Arylglycine Amides: Construction of Isatins. *The Journal of organic chemistry*, 82(18), 9859-9865.
- 60- Söderberg, B. C., Gorugantula, S. P., Howerton, C. R., Petersen, J. L., & Dantale, S. W. (2009). A palladium-catalyzed synthesis of isatins (1H-Indole-2, 3-diones) from 1-(2-haloethynyl)-2-nitrobenzenes. *Tetrahedron*, 65(36), 7357-7363.
- 61- Maduli, E. J., Edeson, S. J., Swanson, S., Procopiou, P. A., & Harrity, J. P. (2015). 2-Iodoisatogens: Versatile Intermediates for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. *Organic letters*, 17(2), 390-392.
- 62- Satish, G., Polu, A., Ramar, T., & Ilangovan, A. (2015). Iodine-mediated C-H functionalization of sp, sp<sup>2</sup>, and sp<sup>3</sup> carbon: a unified multisubstrate domino approach for isatin synthesis. *The Journal of organic chemistry*, 80(10), 5167-5175.
- 63- Alam, M., Zafar, M., & Naeem, M. (1989). An improved synthesis of isatin. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, 32(4), 246-249.
- 64- Smolders, R. R., Waefelaer, A., & Francart, D. (1982). 7-Fluoroisatin. *Ing. Chim.(Brussels)*, 64, 5-6.
- 65- Loloiu, G., Loloiu, T. and Maior, O., (1998). *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 34, 396.
- 66- Sandmeyer, T. (1919). Isatin synthesis. *Helvetica. Chimica. Acta*, 2(1), 234-238.

- 67- Garden, S. J., Torres, J., Ferreira, A. A., Silva, R. B., & Pinto, A. C. (1997). A modified Sandmeyer methodology and the synthesis of ( $\pm$ )-convolutamydine A. *Tetrahedron letters*, 38(9), 1501-1504.
- 68- Jnaneshwara, G. K., Bedekar, A. V., & Deshpande, V. H. (1999). Microwave Assisted Preparation of Isatins and Synthesis of ( $\pm$ )-Convolutamydine-A. *Synthetic communications*, 29(20), 3627-3633.
- 69- Hossain, M. M., Islam, R. M., Saha, S. K., & Islam, M. K. (2010). An efficient microwave-assisted synthesis of dihydropyrazinones and bis-benzoylketones. *Tetrahedron Letters*, 51(8), 1155-1157.
- 70- LOLOIU, G., & MAIOR, O. (1997). Isatin Chemistry. Synthesis of N-Methyl-2, 3-dioxo-2, 3-dihydropyrrolo (2, 3-b) phenoxathiin. *ChemInform*, 28(45).
- 71- Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K., & Shiro, T. (1994). Synthetic studies on duocarmycin. 1. Total synthesis of dl-duocarmycin A and its 2-epimer. *Tetrahedron*, 50(9), 2793-2808.
- 72- Hashiba, I., Ando, Y., Kawakami, I., Sakota, R., Nagano, K and Mori, T., (1979) *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, 79, 771.
- 73- Bryant III, W. M., Huhn, G. F., Jensen, J. H., Pierce, M. E., & Stambach, C. (1993). A large scale preparation of the cognitive enhancer linopirdine. *Synthetic communications*, 23(11), 1617-1625.
- 74- Lopes, W. A., Silva, G. A., Sequeira, L. C., Pereira, A. L and Pinto, A. C., 34 (1993). *Journal of Brazilian Chemical Society*, 4.
- 75- Welstead Jr, W. J., Moran, H. W., Stauffer, H. F., Turnbull, L. B., & Sancilio, L. F. (1979). Antiinflammatory agents. 1. Synthesis and antiinflammatory activity of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid. *Journal of medicinal chemistry*, 22(9), 1074-1079.
- 76- Ijaz, A. S., Alam, M., & Ahmad, B. (1994). Facile Demethylation of Aryl Methyl Ethers with Pyridiniumhydrobromide Perbromide. *ChemInform*, 25(28).
- 77- Van der Walt, E. M., Milczek, E. M., Malan, S. F., Edmondson, D. E., Castagnoli Jr, N., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2009). Inhibition of monoamine oxidase by (E)-styrylisatin analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(9), 2509-2513.
- 78- Langenbeck, V. W., Uhlmann, K. R., Reif, H. H. and Stolze, F. (1957). *Journal für praktische Chemie*, 4, 136.
- 79- Manley-King, C. I., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011). Inhibition of monoamine oxidase by selected C5-and C6-substituted isatin analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(1), 261-274.

- 80- Gassman, P. G., Cue Jr, B. W., & Luh, T. Y. (1977). A general method for the synthesis of isatins. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(8), 1344-1348.
- 81- Gassman, P. G., Cue Jr, B. W. (1978). *Ger Offen*, 2, 81.
- 82- Gassman, P. G., & Cue Jr, B. W. (1980). US 4188325. *Chemical Abstracts*, 92, 165220.
- 83- Gassman, P. G. (1980). *Ger Offen*, 3, 338.
- 84- Gassman, P. G., & Cue Jr, B. W. (1980). US 4186132. *Chemical Abstracts*, 92, 165220.
- 85- Gassman, P. G. (1981). US 4252723.
- 86- Yoshikawa, M., Murakami, T., Kishi, A., Sakurama, T., Matsuda, H., Nomura, M., ... & Kubo, M. (1998). Novel indole S, O-bisdesmoside, calanthoside, the precursor glycoside of tryptanthrin, indirubin, and isatin, with increasing skin blood flow promoting effects, from two *Calanthe* species (Orchidaceae). *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 46(5), 886-888.
- 87- Wright, S. W., McClure, L. D., & Hageman, D. L. (1996). A convenient modification of the Gassman oxindole synthesis. *Tetrahedron letters*, 37(27), 4631-4634.
- 88- Hewawasam, P., & Meanwell, N. A. (1994). A general method for the synthesis of isatins: preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines. *Tetrahedron letters*, 35(40), 7303-7306.
- 89- Smith, K., El-Hiti, G. A., & Hawes, A. C. (1999). A Novel Procedure for the Formation of Isatins via Carbonylation of Lithiated N'-Aryl-N, N-dimethylureas. *Synlett*, 1999(Sup. 1), 945-947.
- 90- Garden, S. J., Torres, J. C., da Silva, L. E., & Pinto, A. C. (1998). A convenient methodology for the N-alkylation of isatin compounds. *Synthetic Communications*, 28(9), 1679-1689.
- 91- Kopka, K., Faust, A., Keul, P., Wagner, S., Breyholz, H. J., Höltke, C., ... & Levkau, B. (2006). 5-pyrrolidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of caspases in apoptosis. *Journal of medicinal chemistry*, 49(23), 6704-6715.
- 92- Chu, W., Rothfuss, J., d'Avignon, A., Zeng, C., Zhou, D., Hotchkiss, R. S., & Mach, R. H. (2007). Isatin sulfonamide analogs containing a Michael addition acceptor: a new class of caspase 3/7 inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 50(15), 3751-3755.
- 93- Chu, W., Zhang, J., Zeng, C., Rothfuss, J., Tu, Z., Chu, Y., ... & Mach, R. H. (2005). N-benzylisatin sulfonamide analogues as potent caspase-3 inhibitors: synthesis, in

- vitro activity, and molecular modeling studies. *Journal of medicinal chemistry*, 48(24), 7637-7647.
- 94- Podichetty, A. K., Faust, A., Kopka, K., Wagner, S., Schober, O., Schñfers, M., & Haufe, G. (2009). Fluorinated isatin derivatives. Part 1: synthesis of new N-substituted (S)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl) sulfonyl] isatins as potent caspase-3 and-7 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(7), 2680-2688.
- 95- Rekhter, M. A. (2005). Direct N-Alkylation of Isatin by Halomethyl Ketones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 41(9).
- 96- Shmidt, M. S., Reverdito, A. M., Kremenchuzky, L., Perillo, I. A., & Blanco, M. M. (2008). Simple and efficient microwave assisted N-alkylation of isatin. *Molecules*, 13(4), 831-840.
- 97- Bariwal, J. B., Trivedi, J. C., & Van der Eycken, E. V. (2010). Microwave irradiation and multicomponent reactions. In *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II*, 169-230.
- 98- Alves, R. B., de Freitas, R. P., Ventura, C. P., & dos Santos, L. J. (2010). Microwave-assisted classic reactions in organic chemistry. *Revista Virtual de Química*, 2(3), 214-224.
- 99- Kadam, A., Zhang, Z., & Zhang, W. (2011). Microwave-assisted fluorous multicomponent reactions-A combinatorial chemistry approach for green organic synthesis. *Current Organic Synthesis*, 8(2), 295-309.
- 100- Torres, J. C., Pinto, A. C., & Garden, S. J. (2004). Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C-H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. *Tetrahedron*, 60(44), 9889-9900.
- 101- Vine, K. L., Locke, J. M., Ranson, M., Pyne, S. G., & Bremner, J. B. (2007). An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel N-alkyl-substituted isatins. *Journal of medicinal chemistry*, 50(21), 5109-5117.
- 102- Bridges, T. M., Marlo, J. E., Niswender, C. M., Jones, C. K., Jadhav, S. B., Gentry, P. R., ... & Lindsley, C. W. (2009). Discovery of the first highly M5-preferring muscarinic acetylcholine receptor ligand, an M5 positive allosteric modulator derived from a series of 5-trifluoromethoxy N-benzyl isatins. *Journal of medicinal chemistry*, 52(11), 3445-3448.
- 103- Torisawa, Y., Nishi, T., & Minamikawa, J. I. (2001). An efficient conversion of 5-nitroisatin into 5-nitroindole derivative. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11(6), 829-832.

- 104- Martin, P., Bouhfid, R., Joly, N., Ohmani, F., Essassi, E. M., Lequart, V., & Massoui, M. (2008). Synthesis and antibacterial activity of new (2, 3-dioxo-indolin-1-yl) acetamides. *Letters in Organic Chemistry*, 5(1), 3-7.
- 105- Dombrowski, J.E., Mattingly, P.G. (1990). *European Patent Office*, 344-369.
- 106- Coppola, G. M. (1987). N-Arylation of isatins. A direct route to N-arylisatoic anhydrides. *Journal of heterocyclic chemistry*, 24(5), 1249-1251.
- 107- Bhargava, D. D., Kumar, N., & Drabu, S. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of some substituted imidazoles. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(2), 345-349.
- 108- Pinto, A. C., da Silva, F. S. Q., & da Silva, R. B. (1994). Reduction of N-acylisatins with [BH<sub>3</sub>. THF] complex. *Tetrahedron letters*, 35(48), 8923-8926.
- 109- Tomchin, A.B., Fradkina, S.P., Krylova, I.M., & Khromenkova, Z.A. (1986). *Russian Journal of Organic Chemistry*, 22, 2409.
- 110- Black, D. S. C., Bowyer, M. C., Catalano, M. M., Ivory, A. J., Keller, P. A., Kumar, N., & Nugent, S. J. (1994). Substitution, oxidation and addition reactions at C-7 of activated indoles. *Tetrahedron*, 50(35), 10497-10508.
- 111- Nishigashi, S., Sakae, M., & Takamatsu, S. (1986). *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, 61 91,163
- 112- Nishigashi, S., Sakae, M., & Takamatsu, S. (1986). *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, 61 91,168.
- 113- Radul, O.M., Zhungietu, G.I., Rekhter, M.A., & Bukhanyuk, S.M. 1983. *Khim. Geterotsikl. Soedin*, 353.
- 114- Mesropyan, E.G., & Avertisyan, A.A. (2009), *Russian Journal of Organic Chemistry*, 45, 1583-1593.
- 115- Boechat, N., Kover, W.V., & Bastos, M.M. (2008), *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19, 445-456.
- 116- Smitha, S., Pandeya, S. N., Stables, J. P., & Ganapathy, S. (2008). Anticonvulsant and sedative-hypnotic activities of N-acetyl/methyl isatin derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 76(4), 621-636.
- 117- Masutlha, L. L., & Singh, G. S. (2012). N-acylation of isatin using 2-diazo-1, 2-diphenylethanone as an acylating agent. *National Academy Science Letters*, 82, 147-149.
- 118- Tomchin, A. B., & Krylova, I. M. (1986). *Russian Journal of Organic Chemistry*, 22, 2420.

- 119- Jancevska, M. B., & Stojceva, G. H. (1975). Naproxenyl amino acid derivatives: Design, synthesis, docking, QSAR and anti-inflammatory and analgesic activity. *Technol Makedonija*, 2, 53.
- 120- Zawadowka, I. (1975). *Acta Poloniae Pharmaceutic.*, 32, 33.
- 121- Varma, R. S., Chauhan, S., & Prasad, C. R. (1985). POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE AGENTS. PART XLIII. SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-PHENYLBENZOXAZOLES AS CNS ACTIVE AGENTS. *Chemischer Informationsdienst*, 16(34), no-no.
- 122- Gupta, R. P., & Narayana, N. L. (1997). Synthesis of some Mannich bases of 1-cyclohexylidene-N (1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) thiosemicarbazones and their antibacterial activity. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72(1), 43-45.
- 123- Berti, C., & Greci, L. (1981). 1-Chloroisatin and 2, 2-Diphenyl-2, 3-dihydro-3-one-1, 5, 7-trichloroindole: New Oxidants. *Synthetic Communications*, 11(9), 681-686.
- 124- Berti, C., Greci, L., Andruzzi, R., & Trazza, A. (1982). New aspects in the chlorination of indoles with 1-chlorobenzotriazole and 1-chloroisatin. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(25), 4895-4899.
- 125- Papadopoulou, M., & Varvoglis, A. (1983). *Journal of Chemical Research*, 66.
- 126- Piceirilli, R. M., & Popp, F. D. (1973). The reaction of isatin with cycloalkylamines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 10(4), 671-673.
- 127- Sridhar, S. K., Pandeya, S. N., Stables, J. P., & Ramesh, A. (2002). Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European journal of pharmaceutical sciences*, 16(3), 129-132.
- 128- Pandeya, S. N., Raja, A. S., & Stables, J. P. (2002). Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants-role of hydrogen bonding. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 266-271.
- 129- Pervez, H., Iqbal, M. S., Tahir, M. Y., Choudhary, M. I., & Khan, K. M. (2007). Synthesis of some N4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Natural product research*, 21(13), 1178-1186.
- 130- Pinto, A. C., Lapis, A. A. M., da Silva, B. V., Bastos, R. S., Dupont, J., & Neto, B. A. (2008). Pronounced ionic liquid effect in the synthesis of biologically active isatin-3-oxime derivatives under acid catalysis. *Tetrahedron Letters*, 49(39), 5639-5641.
- 131- (a) Ye, T., & McKervey, M. A. (1994). Organic synthesis with. alpha-diazo carbonyl compounds. *Chemical reviews*, 94(4), 1091-1160. (b) Cava, M. P., Litle, R. L., &

- Napier, D. R. (1958). Condensed cyclobutane aromatic systems. V. The synthesis of some  $\alpha$ -diazoindanones: ring contraction in the indane series. *Journal of the American Chemical Society*, 80(9), 2257-2263. (c) Muthusamy, S., & Gunanathan, C. (2002). Rh<sup>2</sup> (OAc)<sub>4</sub>-Catalyzed Regioselective Intermolecular CH Insertion Reactions: Novel Synthesis of 2-Pyrrol-3'-yloxindoles. *Synlett*, 2002(11), 1783-1786. (d) Muthusamy, S., & Srinivasan, P. (2009). Double O-H insertion reactions of cyclic rhodium carbenoids: diastereoselective synthesis of macrocyclic oxindoles. *Tetrahedron Letters*, 50(27), 3794-3797.
- 132- Chen, W. B., Wu, Z. J., Hu, J., Cun, L. F., Zhang, X. M., & Yuan, W. C. (2011). Organocatalytic direct asymmetric aldol reactions of 3-isothiocyanato oxindoles to ketones: stereocontrolled synthesis of spirooxindoles bearing highly congested contiguous tetrasubstituted stereocenters. *Organic letters*, 13(9), 2472-2475.
- 133- Kato, S., Yoshino, T., Shibasaki, M., Kanai, M., & Matsunaga, S. (2012). Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirooxindoles by a Mannich-Type Reaction of Isothiocyanato Oxindoles. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(28), 7007-7010.
- 134- Alcaide, B., Almendros, P., & Aragoncillo, C. (2010). Indium-Promoted Allylation Reaction of Imino-Isatins in Aqueous Media: Synthesis of Quaternary 3-Aminooxindoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(15), 2845-2848.
- 135- Miyabe, H., Yamaoka, Y., & Takemoto, Y. (2005). Triethylborane-induced intermolecular radical addition to ketimines. *The Journal of organic chemistry*, 70(8), 3324-3327.
- 136- Lesma, G., Landoni, N., Pilati, T., Sacchetti, A., & Silvani, A. (2009). Grignard addition to imines derived from Isatine: a method for the asymmetric synthesis of quaternary 3-aminooxindoles. *The Journal of organic chemistry*, 74(12), 4537-4541.
- 137- Yan, W., Wang, D., Feng, J., Li, P., & Wang, R. (2012). Zinc-mediated diastereoselective synthesis of 3-amino oxindoles by addition of methyl and terminal alkynes to N-tert-butanefulfinyl ketimines. *The Journal of organic chemistry*, 77(7), 3311-3317.
- 138- Guo, Q. X., Liu, Y. W., Li, X. C., Zhong, L. Z., & Peng, Y. G. (2012). Enantioselective and solvent-controlled diastereoselective Mannich reaction of isatin imines with hydroxyacetone: Synthesis of 3-substituted 3-aminooxindoles. *The Journal of organic chemistry*, 77(7), 3589-3594.

- 139- Shi, Y. H., Wang, Z., Shi, Y., & Deng, W. P. (2012). Facile and highly diastereoselective synthesis of 3-aminooxindoles via AgOAc-catalyzed vinylogous Mannich reaction. *Tetrahedron*, 68(18), 3649-3653.
- 140- Yan, W., Wang, D., Feng, J., Li, P., Zhao, D., & Wang, R. (2012). Synthesis of N-alkoxycarbonyl ketimines derived from isatins and their application in enantioselective synthesis of 3-aminooxindoles. *Organic letters*, 14(10), 2512-2515.
- 141- Feng, J., Yan, W., Wang, D., Li, P., Sun, Q., & Wang, R. (2012). The highly enantioselective addition of indoles and pyrroles to isatins-derived N-Boc ketimines catalyzed by chiral phosphoric acids. *Chemical Communications*, 48(64), 8003-8005.
- 142- Porcs-Makkay, M., Volk, B., Kapiller-Dezsófi, R., Mezei, T., & Simig, G. (2004). New routes to oxindole derivatives. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 135(6), 697-711.
- 143- Trost, B. M., & Zhang, Y. (2011). Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of 3-Alkyloxindoles: Reaction Development and Applications. *Chemistry—A European Journal*, 17(10), 2916-2922.
- 144- Volk, B., & Simig, G. (2003). New One-Pot Synthesis of 3-Alkyl- and 3-( $\psi$ -Hydroxyalkyl) oxindoles from Isatins. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(20), 3991-3996.
- 145- Villemin, D., & Martin, B. (1998). Potassium fluoride on alumina: dry synthesis of 3-arylidene-1, 3-dihydro-indol-2-one under microwave irradiation. *Synthetic communications*, 28(17), 3201-3208.
- 146- Andreani, A., Rambaldi, M., Locatelli, A., Bossa, R., Galatulas, I., & Ninci, M. (1990). Synthesis and cardiotoxic activity of 2-indolinones. *European journal of medicinal chemistry*, 25(2), 187-190.
- 147- (a) Wood, J. L., Holubec, A. A., Stoltz, B. M., Weiss, M. M., Dixon, J. A., Doan, B. D., ... & Heffron, T. P. (1999). Application of reactive enols in synthesis: A versatile, efficient, and stereoselective construction of the welwitindolinone carbon skeleton. *Journal of the American Chemical Society*, 121(26), 6326-6327. (b) Kumar, V., Mukherjee, S., Prasad, A. K., Olsen, C. E., Schäffer, S. J., Sharma, S. K., ... & Parmar, V. S. (2005). Microwave mediated synthesis of spiro-(indoline-isoxazolidines): mechanistic study and biological activity evaluation. *Tetrahedron*, 61(23), 5687-5697.

- 148- Junek, H., Dworzak, R., Sterk, H., & Fabian, W. (1989). Synthesen mit Nitrilen, LXXXIV Farbe und Stereochemie von 3-(Cyanmethylen)-2-indolonen. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1989(11), 1065-1069.
- 149- Aikawa, K., Mimura, S., Numata, Y., & Mikami, K. (2011). *European Journal of Organic Chemistry*, 62.
- 150- Liu, L., Zhang, S., Xue, F., Lou, G., Zhang, H., Ma, S., ... & Wang, W. (2011). Catalytic Enantioselective Henry Reactions of Isatins: Application in the Concise Synthesis of (S)-(-)-Spirobrassinin. *Chemistry—A European Journal*, 17(28), 7791-7795.
- 151- Elinson, M. N., Merkulova, V. M., Ilovaisky, A. I., Chizhov, A. O., Belyakov, P. A., Barba, F., & Batanero, B. (2010). Electrochemically induced aldol reaction of cyclic 1, 3-diketones with isatins. *Electrochimica acta*, 55(6), 2129-2133.
- 152- Chen, W. B., Du, X. L., Cun, L. F., Zhang, X. M., & Yuan, W. C. (2010). Highly enantioselective aldol reaction of acetaldehyde and isatins only with 4-hydroxydiarylprolinol as catalyst: Concise stereoselective synthesis of (R)-convolutamydines B and E,(-)-donaxaridine and (R)-chimonamidine. *Tetrahedron*, 66(7), 1441-1446.
- 153- Allu, S., Molleti, N., Panem, R., & Singh, V. K. (2011). Enantioselective organocatalytic aldol reaction of unactivated ketones with isatins. *Tetrahedron letters*, 52(32), 4080-4083.
- 154- Peng, L., Wang, L. L., Bai, J. F., Jia, L. N., Yang, Q. C., Huang, Q. C., ... & Wang, L. X. (2011). Highly effective and enantioselective phospho-aldol reaction of diphenyl phosphite with N-alkylated isatins catalyzed by quinine. *Tetrahedron Letters*, 52(11), 1157-1160.
- 155- Chen, J. R., Liu, X. P., Zhu, X. Y., Li, L., Qiao, Y. F., Zhang, J. M., & Xiao, W. J. (2007). Organocatalytic asymmetric aldol reaction of ketones with isatins: straightforward stereoselective synthesis of 3-alkyl-3-hydroxyindolin-2-ones. *Tetrahedron*, 63(42), 10437-10444.
- 156- Chen, G., Tang, Y., Zhang, Q. Z., Wu, Y., & Mu, S. Z. (2010). Rapid Eco-Friendly Synthesis and Structure of 3-Hydroxy-3-nitromethyl-1, 3-dihydro-indol-2-one. *Journal of Chemical Crystallography*, 40(4), 369-372.
- 157- Basavaiah, D., Rao, A. J., & Satyanarayana, T. (2003). Recent advances in the Baylis– Hillman reaction and applications. *Chemical reviews*, 103(3), 811-892.

- 158- Garden, S. J., & Skakle, J. M. (2002). Isatin derivatives are reactive electrophilic components for the Baylis–Hillman reaction. *Tetrahedron letters*, 43(11), 1969-1972.
- 159- Chung, Y. M., Im, Y. J., & Kim, J. N. (2002). Baylis-Hillman reaction of isatin derivatives: isatins as a new entry for the Baylis-Hillman reaction. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 23(11), 1651-1654.
- 160- Basavaiah, D., & Rao, A. J. (2003). 1-Benzopyran-4 (4H)-ones as novel activated alkenes in the Baylis–Hillman reaction: a simple and facile synthesis of indolizine-fused-chromones. *Tetrahedron letters*, 44(23), 4365-4368.
- 161- Guan, X. Y., Wei, Y., & Shi, M. (2010). Construction of Chiral Quaternary Carbon through Morita–Baylis–Hillman Reaction: An Enantioselective Approach to 3-Substituted 3-Hydroxyoxindole Derivatives. *Chemistry–A European Journal*, 16(46), 13617-13621.
- 162- Liu, Y. L., Wang, B. L., Cao, J. J., Chen, L., Zhang, Y. X., Wang, C., & Zhou, J. (2010). Organocatalytic asymmetric synthesis of substituted 3-hydroxy-2-oxindoles via Morita– Baylis– Hillman reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 132(43), 15176-15178.
- 163- Zhong, F., Chen, G. Y., & Lu, Y. (2011). Enantioselective Morita– Baylis– Hillman Reaction of Isatins with Acrylates: Facile Creation of 3-Hydroxy-2-oxindoles. *Organic letters*, 13(1), 82-85.
- 164- Wang, C. C., & Wu, X. Y. (2011). Catalytic asymmetric synthesis of 3-hydroxyl-2-oxindoles via enantioselective Morita–Baylis–Hillman reaction of isatins. *Tetrahedron*, 67(16), 2974-2978.
- 165- Alcaide, B., Almendros, P., & Rodríguez-Acebes, R. (2005). Metal-mediated entry to functionalized 3-substituted 3-hydroxyindolin-2-ones via regiocontrolled carbonylallylation, bromoallylation, 1, 3-butadien-2-ylation, propargylation, or allenylation reactions of isatins in aqueous media. *The Journal of organic chemistry*, 70(8), 3198-3204.
- 166- Qiao, X. C., Zhu, S. F., & Zhou, Q. L. (2009). From allylic alcohols to chiral tertiary homoallylic alcohol: palladium-catalyzed asymmetric allylation of isatins. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20(11), 1254-1261.
- 167- Liu, H., Dou, G., & Shi, D. (2010). Regioselective synthesis of novel spiropyrrolidines and spirothiapyrrolizidines through multicomponent 1, 3-Dipolar

- cycloaddition reaction of azomethine ylides. *Journal of combinatorial chemistry*, 12(5), 633-637.
- 168- Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., & Sridhar, S. K. (2005). Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 55(1), 27-46.
- 169- Chen, G., Wang, Y., Hao, X., Mu, S., & Sun, Q. (2011). Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Chemistry Central Journal*, 5(1), 37.
- 170- (a) Bal, T. R., Anand, B., Yogeeswari, P., & Sriram, D. (2005). Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin  $\beta$ -thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(20), 4451-4455. (b) Sriram, D., Yogeeswari, P., Myneedu, N. S., & Saraswat, V. (2006). Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(8), 2127-2129. (c) Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (2000). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of norfloxacin Mannich bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(2), 249-255.
- 171- Zapata-Sudo, G., Pontes, L. B., Gabriel, D., Mendes, T. C., Ribeiro, N. M., Pinto, A. C., & Sudo, R. T. (2007). Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(4), 678-685.
- 172- Kang, I. J., Wang, L. W., Hsu, T. A., Yueh, A., Lee, C. C., Lee, Y. C., & Chern, J. H. (2011). Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(7), 1948-1952.
- 173- Li, M., Yang, W. L., Wen, L. R., & Li, F. Q. (2008). A First Resource-Efficient and Highly Flexible Procedure for a Four-Component Synthesis of Dispiropyrrolidines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(16), 2751-2758.
- 174- Harvey, RA., Lippincott's illustrated reviews (2012). *Pharmacol. 5th edition*. 339-350.
- 175- Townley, R. G., & Suliaman, F. A. W. Z. I. (1987). The mechanism of corticosteroids in treating asthma. *Annals of allergy*, 58(1), 1-6.
- 176- Kandasamy R, Park SJ, Boyapalle S, Mohapatra S, Hellermann GR, Lockey RF, Mohapatra SS. Isatin down-regulates expression of atrial natriuretic peptide receptor A and inhibits airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. (2010). *Int Immunopharmacol*. 10: 218-225.

- 177- Wu, P., & Hartert, T. V. (2011). Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(9), 731-745.
- 178- Wang, X. A., Cianci, C. W., Yu, K. L., Combrink, K. D., Thuring, J. W., Zhang, Y., & Meanwell, N. A. (2009). Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 7: Structure-activity relationships associated with a series of isatin oximes that demonstrate antiviral activity in vivo. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19, 4857-4862.
- 179- Abadi, A. H., Abou-Seri, S. M., Abdel-Rahman, D. E., Klein, C., Lozach, O., & Meijer, L. (2006). Synthesis of 3-substituted-2-oxoindole analogues and their evaluation as kinase inhibitors, anticancer and antiangiogenic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 41(3), 296-305.
- 180- Uddin, M. K., Reignier, S. G., Coulter, T., Montalbetti, C., Grånäs, C., Butcher, S., ... & Felding, J. (2007). Syntheses and antiproliferative evaluation of oxyphenisatin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(10), 2854-2857.
- 181- Matesic, L., Locke, J. M., Bremner, J. B., Pyne, S. G., Skropeta, D., Ranson, M., & Vine, K. L. (2008). N-phenethyl and N-naphthylmethyl isatins and analogues as in vitro cytotoxic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(6), 3118-3124.
- 182- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(2), 71-96.
- 183- Singh, P., Sharma, P., Anand, A., Bedi, P. M. S., Kaur, T., Saxena, A. K., & Kumar, V. (2012). Azide-alkyne cycloaddition en route to novel 1H-1, 2, 3-triazole tethered isatin conjugates with in vitro cytotoxic evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 55, 455-461.
- 184- Chu, W., Zhang, J., Zeng, C., Rothfuss, J., Tu, Z., Chu, Y., & Mach, R. H. (2005). N-benzylisatin sulfonamide analogues as potent caspase-3 inhibitors: synthesis, in vitro activity, and molecular modeling studies. *Journal of medicinal chemistry*, 48(24), 7637-7647.
- 185- Liang, C., Xia, J., Lei, D., Li, X., Yao, Q., & Gao, J. (2014). Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 742-750.
- 186- Solomon, V. R., Hu, C., & Lee, H. (2009). Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(21), 7585-7592.

- 187- Han, K., Zhou, Y., Liu, F., Guo, Q., Wang, P., Yang, Y., & Yu, P. (2014). Design, synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl) isatin derivatives as anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(2), 591-594.
- 188- Raj, R., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Kumar, V. (2014). 1H-1, 2, 3-Triazole-tethered isatin-7-chloroquinoline and 3-hydroxy-indole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and antimalarial evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(3), 756-759.
- 189- Akhaja, T. N., & Raval, J. P. (2013). New carbodithioate derivatives: synthesis, characterization, and in vitro antibacterial, antifungal, antitubercular, and antimalarial activity. *Medicinal Chemistry Research*, 22(10), 4700-4707.
- 190- Kumar, K., Pradines, B., Madamet, M., Amalvict, R., Benoit, N., & Kumar, V. (2014). 1H-1, 2, 3-triazole tethered isatin-ferrocene conjugates: Synthesis and in vitro antimalarial evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 87, 801-804.
- 191- Ogata, A., Hamaue, N., Terado, M., Minami, M., Nagashima, K., & Tashiro, K. (2003). Isatin, an endogenous MAO inhibitor, improves bradykinesia and dopamine levels in a rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. *Journal of the neurological sciences*, 206(1), 79-83.
- 192- Imada, C. (2004). Enzyme inhibitors of marine microbial origin with pharmaceutical importance. *Marine Biotechnology*, 6(3), 193-198.
- 193- Manley-King, C. I., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011). Inhibition of monoamine oxidase by C5-substituted phthalimide analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(16), 4829-4840.
- 194- Sin, N., Venables, B. L., Combrink, K. D., Gulgeze, H. B., Yu, K. L., Civiello, R. L., & Marino, A. (2009). Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 7: structure–activity relationships associated with a series of isatin oximes that demonstrate antiviral activity in vivo. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(16), 4857-4862.
- 195- Abbas, S. Y., Farag, A. A., Ammar, Y. A., Atrees, A. A., Mohamed, A. F., & El-Henawy, A. A. (2013). Synthesis, characterization, and antiviral activity of novel fluorinated isatin derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 144(11), 1725-1733.

- 196- Zhang, H. M., Dai, H., Hanson, P. J., Li, H., Guo, H., Ye, X., & Liu, S. (2014). Antiviral activity of an isatin derivative via induction of PERK-Nrf2-mediated suppression of cap-independent translation. *ACS chemical biology*, 9(4), 1015-1024.
- 197- Banerjee, D., Yogeeswari, P., Bhat, P., Thomas, A., Srividya, M., & Sriram, D. (2011). Novel isatinyl thiosemicarbazones derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *European journal of medicinal chemistry*, 46(1), 106-121.
- 198- Kumar, R. S., Rajesh, S. M., Perumal, S., Banerjee, D., Yogeeswari, P., & Sriram, D. (2010). Novel three-component domino reactions of ketones, isatin and amino acids: Synthesis and discovery of antimycobacterial activity of highly functionalised novel dispiropyrrolidines. *European journal of medicinal chemistry*, 45(1), 411-422.
- 199- Konstantinović, S. S., Kapor, A., Radovanović, B. C., & Deak, A. (2008). Synthesis, X-ray and antimicrobial activity of isatin-3-phenylhydrazone. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 14(1), 27-34.
- 200- Nandakumar, A., Thirumurugan, P., Perumal, P. T., Vembu, P., Ponnuswamy, M. N., & Ramesh, P. (2010). One-pot multicomponent synthesis and anti-microbial evaluation of 2'-(indol-3-yl)-2-oxospiro (indoline-3, 4'-pyran) derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(14), 4252-4258.
- 201- Mohanan, K., Kumari, B. S., & Rijulal, G. (2008). Microwave assisted synthesis, spectroscopic, thermal, and antifungal studies of some lanthanide (III) complexes with a heterocyclic bishydrazone. *Journal of Rare Earths*, 26(1), 16-21.
- 202- Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., & Sridhar, S. K. (2005). Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm*, 55(1), 27-46.
- 203- Akhaja, T. N., & Raval, J. P. (2013). New carbodithioate derivatives: synthesis, characterization, and in vitro antibacterial, antifungal, antitubercular, and antimalarial activity. *Medicinal Chemistry Research*, 22(10), 4700-4707.
- 204- Xu, Z., Zhang, S., Gao, C., Fan, J., Zhao, F., Lv, Z. S., & Feng, L. S. (2017). Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity. *Chinese Chemical Letters*, 28(2), 159-167.
- 205- Andreani, A., Burnelli, S., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., & Cervellati, R. (2010). New isatin derivatives with antioxidant activity. *European journal of medicinal chemistry*, 45(4), 1374-1378.

- 206- Mondal, P., Jana, S., & Kanthal, L. K. (2010). Synthesis of novel mercapto-pyrimidine and amino-pyrimidine derivatives of indoline-2-one as potential antioxidant & antibacterial agent. *T Ph Res*, 3, 17-26.
- 207- Mondal, P., Jana, S., Mahanti, B., Kanthal, L. K., & Banerjee, M. (2009). Synthesis & evaluation of some novel pyrazoline derivatives of indole-2, 3-dione as a potential antioxidant & antibacterial agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 8-11.
- 208- Ranjit, K., Rao, G. K., & Pai, P. N. S. (2010). Synthesis and biological evaluation of N1-[(3z)-5-substituted-2-oxo-1, 2-dihydro-3H-indol-3-ylidene]-5H-dibenzo [b, f] azepine-5-carbohydrazides. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 4, 19-26.
- 209- Naik, N., Kumar, H. V., & Vidyashree, P. B. (2011). Synthesis and evaluation of antioxidant potential of novel isatin analogues. *Journal of Pharmacy Research*, 4, 2686-2689.
- 210- George, S., Parameswaran, M. K., Chakraborty, R., & Ravi, T. K. (2008). Synthesis and evaluation of the biological activities of some 3-{{[5-(6-methyl-4-aryl-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-imino}}-1, 3-dihydro-2H-indol-2-one derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 58(1), 119-129.
- 211- Sammaiah, G., Brahmeshwari, G., & Sarangapani, M. (2011). Synthesis and biological activity of 2-aminobezoic acid (2-oxo-1, 2 dihydro-indol-3-ylidene)-hydrazides. *Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 1, 47-52.
- 212- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter J. M., & Flower, R. J. (2007). Rang and Dale's, Pharmacology, 6th edition. *Churchil Livingstone Elsevier*, 538, 557.
- 213- Pandeya, S.N., Sriram, D., & Nath, G. (1999). *Indian Journal Pharm Science*, 16(6), 358-361.
- 214- Makosza, M., & RE, B. (1976). Phase-transfer alkylation of nitriles: Alpha-phenylbutyronitrile.
- 215- Weber, W. P., & Gokel, G. W. (2012). *Phase transfer catalysis in organic synthesis* (Vol. 4). Springer Science & Business Media.
- 216- Annuziata, R., Chinquini, M., Cozzi, F., & Raimondi, L. (1987). *Tetrahedron.*, 43,4051.
- 217- Harmaoui, A., Lazar, S., Leger, J. M., Jarry, C., Kandri Rodi, Y., Essassi, E .M., & Guillaumet, G. (2013). *Morrocan Journal of Chemistry*, 12, 39-45.
- 218- Laue, T., & Plagens, A. (2005). *Named organic reactions*. John Wiley & Sons.

- 219- Knoevenagel, E. (1894). Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(2), 2345-2346.
- 220- Knoevenagel, E. (1898). Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(3), 2596-2619.
- 221- Doebner, O. (1900). Synthese der Sorbinsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 33(2), 2140-2142.
- 222- Kayukov, Y. S., Kayukova, O. V., Kalyagina, E. S., Bardasov, I. N., Ershov, O. V., Nasakin, O. E., & Tafeenko, V. A. (2011). Reactions of 2'-oxo-1', 2'-dihydrospiro [cyclopropane-1, 3'-indole]-2, 2, 3, 3-tetracarbonitriles with nucleophiles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(3), 392.
- 223- Abdelhamid, I. A., Mohamed, M. H., Abdelmoniem, A. M., & Ghozlan, S. A. (2009). DBU-Catalyzed, facile and efficient method for synthesis of spirocyclic 2-oxindole derivatives with incorporated 6-amino-4H-pyridazines and fused derivatives via [3+ 3] atom combination. *Tetrahedron*, 65(48), 10069-10073.
- 224- Dandia, A., Taneja, H., Gupta, R., & Paul, S. (1999). An Efficient procedure for the synthesis of spiro (3H-indole-3, 4'(1' H) pyrano [2, 3-C] pyrrole]-5'-carbonitriles using solid inorganic supports and microwave activation. *Synthetic communications*, 29(13), 2323-2335.
- 225- Redkin, R. G., Shemchuk, L. A., Chernykh, V. P., Shishkin, O. V., & Shishkina, S. V. (2007). Synthesis and molecular structure of spirocyclic 2-oxindole derivatives of 2-amino-4H-pyran condensed with the pyrazolic nucleus. *Tetrahedron*, 63(46), 11444-11450.
- 226- Abdelhamid, I. A. (2009). Synthesis of novel spiro cyclic 2-oxindole derivatives of 6-amino-4H-pyridazine via [3+ 3] atom combination utilizing chitosan as a catalyst. *Synlett*, 2009(04), 625-627.
- 227- Kidwai, M., Mothra, P., Bansal V. & al., (2007). *Journal of Molecular Catalysis A*, 265, 177-182.
- 228- Kidwai, M., Bansal, V. & Mothra, P., (2007), *Journal of Molecular Catalysis A*, 266, 43-46.
- 229- Kidwai, M., & Mothra, P., (2006). *Tetrahedron Letters*, 47, 5029-5031.
- 230- Ko, S., Sastry, M. N. V., Lin, C., & Yao, C. F. (2005). Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1, 4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters*, 46(34), 5771-5774.

- 231- Yang, X. J., & Zhang, Y. S. (2012). Molecular iodine: a powerful catalyst for the Knoevenagel condensation of isatins with malononitrile. *Journal of Chemistry*, 2013.
- 232- Kishner, N., (1911), *Russian Journal of Organic Chemistry*, 43, 582–595.
- 233- Wolff, L. (1912). Chemischen institut der Universität Jena: methode zum ersatz des sauerstoffatoms der ketone und aldehyde durch wasserstoff.[Erste Abhandlung.]. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 394(1), 86-108.
- 234- Monde, K., Sasaki, K., Shirata, A., & Takasugi, M. (1991). Brassicanal C and two dioxindoles from cabbage. *Phytochemistry*, 30(9), 2915-2917.
- 235- Ono, Y., Nishimura, F., Tamaki, K., & Fujii, K. (1979). *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, 79(151), 963.
- 236- Wenkert, E. R. N. E. S. T., Bringi, N. V., & Choulett, H. E. (1982). Raney nickel-induced alkylation reactions. *Acta Chemica Scandinavica*, 36, 348-350.
- 237- Kadin, S. B. (1988). *U.S. pat. 4,730,004*. (CA, 110, P23729y).
- 238- Holmes, R.E., & Jourdan, G.P. (1976). *U.S. Publ. Pat. Appl. B 427,946*. (CA 85:P46381h)
- 239- Zhong, T. (1986). *Huaxue Tongbao*, 35. (CA 105:171460r)
- 240- Kuo, L. H., Hsu, J. P., & Chen, C. T. (1999). *U.S. 5973165*.
- 241- Igarashi, R., & Nakamura, A. (1995). *Japanese Kokai Tokkyo Koho*.
- 242- Crestini, C., & Saladino, R. (1994). A New Efficient and Mild Synthesis of 2-Sxindoles by One-Pot Wolff-Kishner Like Reduction of Isatin Derivatives. *Synthetic communications*, 24(20), 2835-2841.
- 243- Soriano, D. S. (1993). Example of the Wolff-Kishner reduction procedure suitable for an undergraduate organic lab experiment: Preparation of oxindole. *Journal of chemical education*, 70(4), 332.
- 244- Wong, D. T., Bymaster, F. P., Horng, J. S., & Molloy, B. B. (1975). A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy). N-methyl-3-phenylpropylamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 193(3), 804-811.
- 245- Snavelly, F. A., & Un, S. (1981). A study of the structure of hydrazones of indole-2, 3-dione and 1-methylindole-2, 3-dione with nuclear magnetic resonance spectroscopy. *The Journal of Organic Chemistry*, 46(13), 2764-2766.
- 246- Joshi, K. C., Pathak, V. N., & Jain, S. K. (1980). Studies of potential organo-fluorine antibacterial agents. Part 5: Synthesis and antibacterial activity of some new fluorine-containing indole-2, 3-dione derivatives. *Die Pharmazie*, 35(11), 677-679.

- 247- Vostrova, L. N., Grenaderova, M. V., Bondar, E. E., Sozinova, E. K., Petrenko, N. F., & Fel'dman, S. V. (1991). Synthesis and properties of substituted quinolines. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 57(5), 542-545.
- 248- Ivashchenko, A. V., Zaitsev, B. E., Krikunova, S. V., & Poponova, R. V. (1980). Synthesis and study of polydentate ligands that contain a pyrimidine ring. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 16(12), 1279-1284.
- 249- Schilt, A. A., Quinn, P. C., & Johnson, C. L. (1979). New chromogens of the ferroin type—IX 2-pyridyl and pyrazinylhydrazones of some pyridyl, pyrazinyl and pyridazinyl ketones and of isatin and phenylglyoxal. *Talanta*, 26(5), 373-376.
- 250- Agarwal, S., Pande, A., Saxena, V. K., & Chowdhury, S. R. (1985). Synthesis and pharmacological screening of some new 1-(Substituted amino methyl)- 2-oxo-3-amino-(4-phenyl-5-aryl-azo thiazolyl) indoles. *Acta Pharmaceutica Jugoslavica*, 35(1), 31-39.
- 251- Hamid, H. A., Shoukry, M., & El Sayed, H. (1997). Reaction of 3-hydrazinoacenaphtheno [1, 2- $\llcorner$ ][1, 2, 4] triazine with functionalized carbonyl compounds. *Heterocyclic Communications*, 3(1), 79-90.
- 252- Sengupta, A. K., Anand, S., & Pandey, A. K. (1987), *Journal of the Indian Chemical Society*. 64, 643.
- 253- Dziomko, V. M., Stopnikova, M. N., Shmelev, L. V., Ryabokobylko, Y. S., Adamova, G. M., & Poponova, R. V. (1980). Structure and isomerism of 2-(3-substituted) quinoxalinylyl-hydrazones of isatin and its homologs. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 16(10), 1073-1078.
- 254- Provstyanoi, M.V., Logachev, E.V., Kochergin, P.M., & Beilis, Y.I. (1976), *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved.; Khim. Khim.Tekhnol.* 19, 708.
- 255- Varma, R. S., & Gupta, P. (1990). Nucleophilic Addition-Elimination Reactions of 4-and 6-Chloroindoline-2, 3-diones with 6-Chloro-2-hydrazinobenzothiazole. *ChemInform*, 21(4).
- 256- Varma, R. S., & Singh, A. P. (1991). Nucleophilic Addition-Elimination Reactions of 2-Hydrazinobenzothiazoles with Indolin-2, 3-diones. *ChemInform*, 22(42).
- 257- KASSEM, E. M., Kamel, M. M., Makhlof, A. A., & Omar, M. T. (1989). New 4-substituted phthalazinone derivatives with possible antibacterial activity. *Pharmazie*, 44(1), 62-63.
- 258- Ram, V. J., & Pandey, H. K. (1980). Condensed 1, 2, 4-Triazines, III. *Archiv der Pharmazie*, 313(5), 465-471.

- 259- Zaher, H. A., Abdel-Rahman, R. M., & Abdel-Halim, A. M. (1987). Reactions of 3-Hydrazino-5, 6-diphenyl-1, 2, 4-triazine with  $\alpha$ ,  $\beta$ -Bifunctional Compounds. *ChemInform*, 18(33).
- 260- Chernykh, V.P. (1976). *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 42, 512.
- 261- Varma, R.S., Gupta, P. (1988), *Journal of the Indian Chemical Society*, 65, 802.
- 262- Singh, V.A.; Varma, R.S. (1988), *Journal of the Indian Chemical Society*, 65, 139.
- 263- Bolotov, V. V., Nambelbai, A., Drogovoz, S. M., & Vereitinova, V. P. (1986). Synthesis and biological activity of 2-oxoindolinylidene-3-hydrazides of oxanilic acids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 20(12), 844-846.
- 264- Agarwal, S., Pande, A., Saxena, V. K., & Choudhury, S. R. (1985). Synthesis and pharmacological screening of 1-(substituted acyl/aryloxy/arylsulphonyl)-2-oxo-3-(phenylsulphonylhydrazono)-5-substituted indoles. *Indian Drugs*, 22, 633-639.
- 265- Holzer, W., & Györgydeák, Z. (1996). NMR spectroscopic investigations with isatin guanylhydrazones. *Journal of heterocyclic chemistry*, 33(3), 675-680.
- 266- Kobayashi, M., Kitazawa, M., Akaha, M., Tsukamoto, T., Yamamoto, R., & Nakano, Y. (1987). *Japanese Kokai Tokyo Koho*, 62,294,654
- 267- Varma, R. S., & Singh, A. P. (1991). ADDITION-ELIMINATION REACTIONS OF ISATINS WITH ARYLTHIOSEMICARBAZIDES. *Journal of the Indian Chemical Society*, 68(8), 469-470.
- 268- Badawy, M. A., & Abdel-Hady, S. A. (1991). Reaction of isatin with thiocarbohydrazide: a correction. *Archiv der Pharmazie*, 324(6), 349-351.
- 269- Varma, R.S., & Garg, P.K. (1981), *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 307, 416.
- 270- Foye, W.O., Lemke, T.L., & Williams, D.A. (1995), *Principles of Medicinal Chemistry*, 856.
- 271- Bouhfid, R. (2007). Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques.
- 272- Mamari, K., Zerzouf, A., Zouihri, H., Essassi, E. M., & Ng, S. W. (2010). 1-(1-Nonyl-2-oxoindolin-3-ylidene) thiosemicarbazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 66(6), o1332-o1332.
- 273- Diels, O., & Alder, K. (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122.
- 274- Diels, O., & Alder, K. (1929). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. III. Mitteilung: Synthese von Terpenen, Camphern, hydroaromatischen und

- heterocyclischen Systemen. Mitbearbeitet von den Herren Wolfgang Lübbert, Erich Naujoks, Franz Querberitz, Karl Röhl, Harro Segeberg. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 470(1), 62-103.
- 275- Diels, O., & Alder, K. (1929). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe, IV. Mitteilung: Über die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an arylierte Diene, Triene und Fulvene (Mitbearbeitet von Paul Pries). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 62(8), 2081-2087.
- 276- Jørgensen, K. A. (2002). *Cycloaddition reactions in organic synthesis*. John Wiley & Sons.
- 277- Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T., & Vassilikogiannakis, G. (2002). The Diels–Alder reaction in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10), 1668-1698.
- 278- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms*. Springer Science & Business Media.
- 279- Curtius, T. (1883). Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2230-2231.
- 280- Buchner, E. (1889). Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 22(1), 842-847.
- 281- Buchner, E., Fritsch, M., Papendieck, A., Witter, H., & Buchner, E. (1893). Ueber das Pyrazol. I. Allgemeines über Synthesen von Pyrazolderivaten mittelst Diazoessigester. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 273(2-3), 214-231.
- 282- Beckmann, E. (1890). Zur kenntniss der aldoxime. VII. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 23(2), 3331-3341.
- 283- Houk, K. N., Gonzalez, J., & Li, Y. (1995). Pericyclic reaction transition states: Passions and punctilios, 1935-1995. *Accounts of Chemical Research*, 28(2), 81-90.
- 284- Padwa, A., & Stull, P. D. (1987). Carbonyl ylide formation from the rhodium (II) acetate catalyzed reaction of a  $\alpha$ -diazoketone. *Tetrahedron letters*, 28(45), 5407-5410.
- 285- Weinreb, S. M., Trost, B. M., & Fleming, I. (1991). Comprehensive organic synthesis. *Trost, BM; Fleming, I.(eds.)*, 5.
- 286- Huisgen, R., & Padwa, A. (1984). 1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry. *Wiley, New York*, 1(2), 55-92.
- 287- Wamhoff, H. (1984). Comprehensive heterocyclic chemistry. *by AR Katritzky and CW Rees, Academic Press, New York*, 5, 669

- 288- Huisgen, R. (1976). 1, 3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1, 3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(3), 403-419.
- 289- Wallace, R. H., Liu, J., Zong, K. K., & Eddings, A. (1997). An efficient method for the preparation of optically active 4-hydroxy- $\Delta^2$ -isoxazolines. *Tetrahedron letters*, 38(39), 6791-6794.
- 290- Basel, Y., & Hassner, A. (1997). An improved method for preparation of nitrile oxides from nitroalkanes for in situ dipolar cycloadditions. *Synthesis*, 1997(03), 309-312.
- 291- Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., & Raimondi, L. (1998). The importance of electrostatic interactions in the stereoselective 1, 3-dipolar cycloadditions of nitrones to chiral allyl ethers : An experimental and force field approach. *European Journal of Organic Chemistry*, 1998(9), 1823-1832.
- 292- Kumar, R. S., & Perumal, S. (2007). Novel three-component tandem reactions of cyclic mono ketones, isatin and sarcosine: formation of dispiropyrolidines. *Tetrahedron Letters*, 48(40), 7164-7168.
- 293- Abboud, J. L. M., Foces-Foces, C., Notario, R., Trifonov, R. E., Volovodenko, A. P., Ostrovskii, V. A., & Elguero, J. (2001). Basicity of N-H-and N-Methyl-1, 2, 3-triazoles in the Gas Phase, in Solution, and in the Solid State— An Experimental and Theoretical Study. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001(16), 3013-3024.
- 294- Schofield, K., Grimmet, M. R., & Keene, B. R. T. (1976), *Hetero-Atomic Nitrogen Compounds: The azoles*, 437.
- 295- Isloor, M., Kalluraya, B., Shetty, P. (2009), *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44, 3784-3787.
- 296- Kumar, R., Nair, R. R., Dhiman, S. S., Sharma, J., & Prakash, O. (2009). Organoiodine (III)-mediated synthesis of 3-aryl/heteroaryl-5, 7-dimethyl-1, 2, 4-triazolo [4, 3-c] pyrimidines as antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 44(5), 2260-2264.
- 297- Chabchoub, F., Messaâd, M., Mansour, H. B., Chekir-Ghedira, L., & Salem, M. (2007). Synthesis and antigenotoxic activity of some naphtho [2, 1-b] pyrano [3, 2-e][1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 42(5), 715-718.

- 298- Savini, L., Chiasserini, L., Pellerano, C., Filippelli, W., & Falcone, G. (2001). Synthesis and pharmacological activity of 1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] quinolines. *II Farmaco*, 56(12), 939-945.
- 299- Johnson, T. C., Martin, T. P., Mann, R. K., & Pobanz, M. A. (2009). Penoxsulam—Structure–activity relationships of triazolopyrimidine sulfonamides. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(12), 4230-4240.
- 300- (a) Dehne, H. (1994). In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. E8d, edited by E. Schumann. (b) Abu-Orabi, S. T., Atfah, M. A., Jibril, I., Mari'i, F. M., & Ali, A. A. S. (1989). Dipolar cycloaddition reactions of organic azides with some acetylenic compounds. *Journal of heterocyclic chemistry*, 26(5), 1461-1468.
- 301- Benson, F.R., & Savell, W.L. (1950). *Chemical Reviews*, 46.
- 302- Wiley, R. H., Hussung K.F., & Moffat, J., (1950). *Journal of Organic Chemistry*. 2. 190
- 303- L'abbé, G. (1969). Decomposition and addition reactions of organic azides. *Chemical Reviews*, 69(3), 345-363.
- 304- Hill, M. D. 5.2 Dimroth Triazole Synthesis. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*, 269.
- 305- L'abbé, G., & Hassner, A. (1970). Reactions of vinyl azides and  $\beta$ -haloalkyl azides with active methylene compounds. Synthesis of 1-vinyl-1, 2, 3-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(2), 361-366.
- 306- Huisgen, R., (1961). *Proceedings of the Chemical Society*. 357.
- 307- Gothelf, K. V., & Jørgensen, K. A. (1998). Asymmetric 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 98(2), 863-910.
- 308- Ahabchane, N. H., Essassi, E. M., Lopez, L., Bellan, J., & Lamandé, L. (2000). Synthèse de 2-pyrazolinyll, isoxazolinyll, 1, 2, 3-triazolyll et 1, 3, 4-oxadiazolyll methylmercapto-1-pyrazolyll benzimidazole. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series IIC-Chemistry*, 3(4), 313-319.
- 309- Sebbar, N. K., Zerzouf, A., Essassi, E. M., Saadi, M., & El Ammari, L. (2014). Ethyl 2-{5-[(3-oxo-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzothiazin-4-yl) methyl]-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl} acetate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 70(2), o116-o116.
- 310- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of

- azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596-2599.
- 311- Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.
- 312- Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210-216.
- 313- Loubinoux, B., Colin, J. L., & Tabbache, S. (1984). Préparation d'aryloxyméthyl-1 triazoles-1, 2, 3. *Journal of heterocyclic chemistry*, 21(6), 1669-1672.
- 314- Ellouz, M., Sebbar, N. K., Fichtali, I., Ouzidan, Y., Mennane, Z., Charof, R., ... & Essassi, E. M. (2018). Synthesis and antibacterial activity of new 1, 2, 3-triazolylmethyl-2 H-1, 4-benzothiazin-3 (4 H)-one derivatives. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 1-12.
- 315- Sebbar, N. K., Mekhzoum, M. E. M., Essassi, E. M., Zerzouf, A., Talbaoui, A., Bakri, Y., ... & El Ammari, L. (2016). Novel 1, 4-benzothiazine derivatives: synthesis, crystal structure, and anti-bacterial properties. *Research on Chemical Intermediates*, 42(9), 6845-6862.
- 316- Liu, K. C., Shelton, B. R., & Howe, R. K. (1980). A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *The Journal of Organic Chemistry*, 45(19), 3916-3918.
- 317- WAYNE, W., & SONALD, G. (2004). Green inhibitors—development and applications for aqueous systems. *Corrosion 2004, Paper n 04407, Schlumberger, Nace International, Houston, TX*.
- 318- Le Xuan, Q., Rondot, B., & Belo, M. D. C. (1998, April). Relations entre la structure électronique des films de passivation formés sur les aciers inoxydables et la susceptibilité de ces derniers à la corrosion par piqûres. In *Annales de Chimie Science des Matériaux* (Vol. 23, No. 4, pp. 607-615). No longer published by Elsevier.
- 319- Nada Kheira, S., Mohamed Labd, T., Mohamed, E., El Mokhtar, E., Abdelfettah, Z., Khalid, K., & Joel, T. M. (2020). Synthesis, DFT Study and Antibacterial Activity of some Isoxazoline Derivatives Containing 1, 4-benzothiazin-3-one Nucleus Obtained

- Using 1, 3-dipolar Cycloaddition Reaction. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, 39(4), 53-67.
- 320- Putilova, I. N., Balezin, S. A., & Barannik, V. P. (1960). *Metallic corrosion inhibitors*. Pergamon Press.
- 321- Ammar, I. A., & El Khorafi, F. M. (1973). Adsorbability of thiourea on iron cathodes. *Materials and corrosion*, 24(8), 702-707.
- 322- Nancollas, G. H. (1983). Phosphate precipitation in corrosion protection: Reaction mechanisms. *Corrosion*, 39(3), 77-82.
- 323- Bommersbach, P., Alemany-Dumont, C., Millet, J. P., & Normand, B. (2006). Hydrodynamic effect on the behaviour of a corrosion inhibitor film: characterization by electrochemical impedance spectroscopy. *Electrochimica Acta*, 51(19), 4011-4018.
- 324- Gartland, P. O. (1998, January). Choosing the Right Positions for FSM Corrosion Monitoring on Oil and Gas Pipelines. In *Corrosion 98*.
- 325- TrabANELLI, G., & Carassiti, V. (1970). Mechanism and phenomenology of organic inhibitors. In *Advances in Corrosion Science and Technology*, 147-228.
- 326- Chakib, I., Elmsellem, H., Sebbar, N. K., Lahmidi, S., Nadeem, A., Essassi, E. M., & Hammouti, B. (2016). Electrochemical, gravimetric and theoretical evaluation of (4Z)-2, 5-dimethyl-4-(4-methylpyrimido [1, 2-a] benzimidazol-2 (1H)-ylidene)-2, 4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (P1) as a corrosion inhibitor for mild steel in 1 M HCl solution. *Journal of Materials and Environmental Science*, 7(6), 1866-1881.
- 327- Fiaud, C., Lemaitre, C., & Pébère, N. (2002).
- 328- Ahamad, I., & Quraishi, M. A. (2010). Mebendazole: new and efficient corrosion inhibitor for mild steel in acid medium. *Corrosion science*, 52(2), 651-656.
- 329- Tan, Y. J., Bailey, S., & Kinsella, B. (1996). An investigation of the formation and destruction of corrosion inhibitor films using electrochemical impedance spectroscopy (EIS). *Corrosion science*, 38(9), 1545-1561.
- 330- El-Sherbini, E. F. (2006). Perchlorate pitting corrosion of tin in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solutions and effect of some inorganic inhibitors. *Corrosion science*, 48(5), 1093-1105.
- 331- Koudelka, M., Sanchez, J., & Augustyński, J. (1982). On the nature of surface films formed on iron in aggressive and inhibiting polyphosphate solutions. *Journal of the Electrochemical Society*, 129(6), 1186.
- 332- Nancollas, G. H. (1983). Phosphate precipitation in corrosion protection: Reaction mechanisms. *Corrosion*, 39(3), 77-82.

- 333- Allen, R. C. (1984). To Market, To Market-1983. *Annual reports in medicinal chemistry*, 19, 313-326.
- 334- Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., Palmer, K. H., McPhail, A. A., & Sim, G. A. (1966). Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *camptotheca acuminata*, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 88(16), 3888-3890.
- 335- Slichenmyer, W. J., & Von Hoff, D. D. (1990). New natural products in cancer chemotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(9), 770-788.
- 336- Dorvault, F. (1982). L'officine. *Vigot*, 21 éd. 346.
- 337- Liu, Y., Lashuel, H. A., Choi, S., Xing, X., Case, A., Ni, J., & Lansbury Jr, P. T. (2003). Discovery of inhibitors that elucidate the role of UCH-L1 activity in the H1299 lung cancer cell line. *Chemistry & biology*, 10(9), 837-846.
- 338- Broadbent, T. A., & Broadbent, H. S. (1998). The chemistry and pharmacology of indole-3-carbinol (indole-3-methanol) and 3-(methoxymethyl) indole.[Part I]. *Curr. Med. Chem*, 5, 469-491.
- 339- Teitz, Y. A., Ronen, D., Vansover, A., Stematsky, T., & Riggs, J. L. (1994). Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin- $\beta$ 4': 4'-diethylthiosemicarbazone and N-allylisatin- $\beta$ -4': 4'-diallythiosemicarbazone. *Antiviral Research*, 24(4), 305-314.
- 340- Avril, J. L., Dabernat, H., Denis, F., & Monteil, H. (2000). *Bactériologie clinique*. Ellipses Edition Marketing SA.
- 341- Ali-Shtayeh, M. S., Yaghmour, R. M. R., Faidi, Y. R., Salem, K., & Al-Nuri, M. A. (1998). Antimicrobial activity of 20 plants used in folkloric medicine in the Palestinian area. *Journal of Ethnopharmacology*, 60(3), 265-271.

## Résumé

Le présent travail s'insère dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité, l'efficacité inhibitrice de corrosion et l'évaluation biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de l'isatine.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé une nouvelle série de dérivés de l'isatine en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, de condensation et de réduction du carbonyle en position 3 du noyau d'isatine. Nous avons également préparé de nouveaux systèmes hétérocycliques associant le noyau d'isatine à d'autres noyaux : 1,2,3-triazoles et isoxazolines en mettant en jeu des réactions de cyclo-addition 1,3-dipolaire.

Dans un deuxième temps nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de deux dérivés de 1H-indoline-2,3-dione. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés sont des excellents inhibiteurs de corrosion.

Enfin, nous avons évalué l'activité antibactérienne de quatorze dérivés de l'isatine, vis-à-vis des souches bactériennes à Gram positif et négatif. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour nos produits.

**Mots-clés :** oxindole, condensation, indol-2-one, rayon X, isoxazoline, corrosion, activité antibactérienne, 1,2,3-triazole.

## Abstract

This present work is part of the research carried out in the Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry concerning the synthesis, the reactivity, the corrosion inhibitory efficiency and the biological evaluation of new heterocyclic systems derived from isatin.

First, we have synthesized a new series of isatin derivatives using alkylation reactions under the conditions of phase transfer catalysis, condensation and reduction of the carbonyl in position 3 of isatin. We have proposed a new method for the preparation of original isatins associated with 1,2,3-triazoles and isoxazolines rings using 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

Secondly, we studied the corrosion inhibition efficiency of two 1H-indoline-2,3-dione derivatives. The results obtained show that all these compounds are excellent corrosion inhibitors.

Finally, we are interested in the evaluation of the antibacterial activity of fourteen isatin derivatives, with regard to different pathogenic strains. The observed results have proved to be interesting for our products.

**Keywords:** oxindole, condensation, indol-2-one, X-ray, isoxazoline, corrosion, antibacterial activity, 1,2,3-triazole.