

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.

*J'exprime ma profonde reconnaissance au Professeur **Abdelhadi LHASSANI** pour m'avoir admis dans son laboratoire et confié ce sujet de recherche.*

*J'adresse, tout d'abord, mes plus vifs remerciements au Professeur **Amal HAOUDI** et au Professeur **Mohammed Khalid SKALLI** qui ont initié, suivi et dirigé ce travail durant ces quatre années. Je les remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce sujet, pour la confiance qu'ils m'ont accordé ainsi que pour les conseils avisés qu'ils ont su me prodiguer au cours de longues discussions qui ont été toujours fructueuses. Ils ont su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, ont contribué à ma formation scientifique. Je tiens également à remercier Professeur **Youssef KANDRI RODI**, qui n'a cessé de m'aiguiller lors de la synthèse organique relative à ce travail de thèse et aussi pour ses qualités humaines.*

*Je remercie Monsieur le Professeur **El Mestafa EL HADRAMI**, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en me faisant l'honneur de présider ce jury.*

*Que Messieurs les Professeurs **El Mostapha RAKIB** et **Farate GUENOUN** et **Abdeslam BEN TAMA** soient remerciés pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse.*

*Je tiens à remercier chaleureusement Professeur **Belkheir HAMMOUTI** pour avoir accepté d'examiner cette thèse d'un œil critique et pour nos discussions pertinentes nécessaires à l'avancement de ce travail.*

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

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

*J'exprime ma reconnaissance aux Professeurs : **Pr. Rachid Bencheikh** et **Pr. Iraqui Houssani** pour l'aide qu'ils m'ont accordée lors de la réalisation des tests myorelaxants et antibactériens.*

Remerciements

Enfin, je tiens également à associer à ces remerciements à ma famille à toutes les personnes et amis, thésards notamment, qui m'ont soutenu tout au long de ce travail et lors de la phase de rédaction

Liste des abréviations

Δ	Chauffage	J	Constante de couplage
$\Delta G^\circ_{\text{ads}}$	L'énergie libre de Gibbs	K	Degré Kelvin
$\Delta H^\circ_{\text{ads}}$	L'enthalpie d'activation	k	Constante de vitesse
$\Delta S^\circ_{\text{ads}}$	L'entropie d'activation	K	Constante liée à K_{ads}
δ	Déplacement chimique (ppm)	K_{ads}	Constante du processus d'adsorption à l'équilibre
θ	Couverture de surface	LB	Luria-Bertani
β_a	Pente de Tafel anodique	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
β_c	Pente de Tafel cathodique	m	Multiplet
η, E_I	L'efficacité d'inhibition	MEB	Microscopie électronique à balayage
τ	Constante de temps de relaxation	min	minute
$^\circ\text{C}$	Degré Celsius	Mo	micro-ondes
A	Facteur d'Arrhenius	N	Nombre d'Avogadro
AcOEt	Acétate d'éthyle	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
Ar	Aromatique	<i>o</i>	Ortho
BTBA	Bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium	OA	Orbitale atomique
CCM	Chromatographie sur couche mince	OM	Orbitale moléculaire
CDCl_3	Chloroforme deutéré	ppm	Partie par million
C_{dl}	Capacité de double couche	Py	Pyridine
CMI	Concentration minimale inhibitrice	R	Constante universelle des gaz parfait
CPE	Elément de phase constante	R^2	Coefficient de régression
C_R	Vitesse de corrosion	R_{ct}	Résistance de transfert de charge
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur	Rdt	Rendement
Cq	Carbone quaternaire	R_f	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
CTP	Catalyse par transfert de phase	RMN ^{13}C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
d	Doublet	RMN ^1H	Résonance magnétique nucléaire du proton
dd	Doublet dédoublé	RX	Rayon X
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	s	Singulet
DMSO	Diméthylsulfoxyde	SCE	Electrode au calomel saturé
E_a	Energie d'activation apparente	t	triplet
E_{corr}	Potentiel de corrosion	t	Temps
E'OH	Ethanol	T°	Température
EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique	TA	Température ambiante
Et al.	Et autres	THF	Tétrahydrofurane
h	Heure	TMS	triméthylsilyle
h	Constante de plank	VIH	Virus d'immunodéficience humain
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	w	Vitesse de corrosion d'acier
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases	W	Poids de la plaque d'acier
I_{corr}	Densité de courant de corrosion	y	Nombre de molécules inhibitrices occupant un site actif
IR	Infra rouge	Z_{CPE}	Fréquence maximale de l'impédance

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

Publications :

1. **Z. Tribak**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, B. Hammouti (**En soumission**)
The roles of 1-allyl-5-chloro-indoline-2,3-dione on the corrosion inhibition of steel in HCl media.
2. **Z. Tribak**, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane, E.M. Essassi. *J.Mar. Chim. Heterocycl* 16(1)(2016)58-65
CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE DES DERIVES DE LA 5-CHLORO-1H-INDOLE-2,3 DIONE: VERS DE NOUVELLES ISOXAZOLINES ET SPIRODIOXAZOLINES.
3. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (1) (2017) 298-309.
5-Chloro-1H-indole-2,3-dione derivative as corrosion inhibitor for mild steel in 1M H₃PO₄: weight loss, electrochemical and SEM studies.
4. **Z. Tribak**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, I. Abdel-Rahman, A. Haoudi, M. K. Skalli, Y. Kadmi, B. Hammouti, M. Ali Shariati, E. M. Essassi, *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (3) (2017) 1116-1127.
5-chloro-1-octylindoline-2,3-dione as a new corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution.
5. **Z. Tribak**, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (6) (2016) 2006-2020.
Study of new 5-Chloro-Isatin derivatives as efficient organic inhibitors of corrosion in 1M HCl medium: Electrochemical and SEM studies.
6. **Z. Tribak**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, M. K. Skalli, Y. Ouzidan, A. Mazzah, E.M. Essassi, *Mor. J. Chem.* 4(4) (2016) 1157-1163.
Synthesis and reactivity of new heterocyclic systems derived from 5-chloro-1H-indole-2,3-dione.
7. **Z. Tribak**, Y. Kandri Rodi, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane and E.M. Essassi *J.Mar. Chim. Heterocycl* 15(1) (2016)79-84.

SYNTHESIS OF NEW 1H-INDOLE-2,3-DIONE DERIVATIVES USING PHASE-TRANSFER CATALYSIS AND CHARACTERIZATION BY X-RAY CRYSTALLOGRAPHY.

8. **Zineb. Tribak**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160854.
1-Benzyl-5-chloroindoline-2,3-dione.
9. **Zineb. Tribak**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160862.
1-Allyl-5-chloroindoline-2,3-dione.
10. **Zineb. Tribak**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160913.
5-Chloro-1-methylindoline-2,3-dione.
11. **Zineb. Tribak**, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016). 1, x160971.
1-(12-Bromododecyl)-5-chloroindoline-2,3-dione.

Communications orales :

1. **Z. Tribak**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, E.M. Essassi
Etude du comportement inhibiteur d'un composé organique dérivé de 5-Chloro-1H-indole-2,3-dione contre la corrosion de l'acier doux dans le milieu HCl 1M.
2ème Edition du Congrès International «Substances Naturelles et Développement Durable ». Le 19-21 Mai 2016. Rabat, Maroc.
2. **Z. Tribak**, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji
Evaluation of inhibitory potency of derivative chloroisatin against corrosion of steel in acid H₃PO₄.
Conférence Internationale «LES MATÉRIAUX INNOVANTS & LEURS APPLICATIONS ». Le 21 et 22 avril 2016. Oujda, Maroc.
3. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah.
Etude comparative de l'activité anticorrosion de dérivé de 5-chloroisatin et de certaines essences végétales.
Le Forum International Sur Les Plantes Aromatiques et Médicinales : Valorisation et innovation. Le 26-28 novembre 2015. Fès, Maroc.

Communications par affiche:

- 1. Z. Tribak**, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, O. Senhaji, A. Haoudi, A. Mazzah, E.M. Essassi
Synthèse et caractérisation de nouveaux cycloadduits dérivés de 5 Chloroisatin: cycloaddition 1.3 dipolaire par oxyde de nitriles
Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Le 27 Mars 2017. Fst-Fès
- 2. Z. Tribak**, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, O. Senhaji, A. Haoudi, A. Mazzah, E.M. Essassi
Synthesis and Characterization by X-Ray crystallography of new Nalkylchloroisatine
Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Le 27 Mars 2017. Fst-Fès
- 3. Z. Tribak**, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, O. Senhaji, A. Haoudi, A. Mazzah, E.M. Essassi
Synthesis of new inhibitors of corrosion based on 5-Chloroisatin
La 3^{ème} Edition des Journées Scientifiques Nationales (3^eEJSN) de l'association des Etudiants Chercheurs de la Faculté des Sciences d'Agadir (AECFSA). Du 1 au 3 Mars 2017
- 4. Z. Tribak**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E.M. Essassi, O. EL Amin, M. Houssaini. Iraqui
Comparative study and characteristic of novel heterocyclic systems derived from 5-Chloroisatin and evaluation of their antimicrobial activity.
1^{ère} congrès international "Maladies Chroniques et Qualité de Vie". Le 15 et 16 décembre 2016. Fès, Maroc.
- 5. Z. Tribak**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, E.M. Essassi, O. Senhaji
STUDY OF THE REACTION OF ALKYLATION OF 5-CHLORO-1H-INDOLE-2,3-DIONE.
1^{ère} congrès international "Maladies Chroniques et Qualité de Vie". Le 15 et 16 décembre 2016. Fès, Maroc
- 6. Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah., O.Senhaji
Etude de l'effet inhibiteur des dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier dans le milieu acide.

Le 2ème Forum des doctorants: Pôle de santé "Recherche Biomédicale, Biomolécules Et Qualité de Vie" Le 03 Novembre 2016. Fès, Maroc.

7. **Z. Tribak**, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, E.M. Essassi

Etude du pouvoir inhibiteur des dérivés de 5chloroisatine de la corrosion de l'acier doux dans le milieu acide.

VI^{ème} Workshop Euro-méditerranéen "Eau, Sédiments, Catalyse et Environnement" Fès-Maroc, 18 - 19 Avril 2016.

8. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah

Synthèse et propriétés de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de chloroisatin par la réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire

Le Forum International Sur Les Plantes Aromatiques et Médicinales : Valorisation et innovation. Le 26-28 novembre 2015. Fès, Maroc.

9. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah

Synthesis and study of the corrosion activity derivatives chloroisatin "5-Chloro-1H-indole-2, 3-dione.

XIIèmes journées maghrébines des sciences des matériaux (JMSM 2015. Le 19-21 novembre. Fès, Maroc.

10. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah

Comparative study of the inhibitory effect of isatin derivatives on corrosion of steel in the middle H₃PO₄

1^{er} colloque national : Le génie des Procédés au service de l'Environnement. 12 novembre 2015. Fès, Maroc

11. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah., O. Senhaji

Etude de l'effet inhibiteur des dérivés de l'isatine sur la corrosion de l'acier dans le milieu acide.

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

12. **Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah

Synthèse et caractérisation de nouveaux composés hétérocycliques dérivés de chloroisatin « 5-Chloro-1H-indole-2,3-dione » : en appliquant cycloaddition 1.3-dipolaire.

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

- 13. Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, A. Mazzah
New bioactive molecules from 5-chloroisatin "5-Chloro-1H-indole-2,3-dione."
Applying phase transfer catalysis.
Le Congrès international : Biotechnologie au Service de la Société "BioSeS2015".
Le 22-24 Octobre 2015. Fès, Maroc.
- 14. Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi,
Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de l'isatine (1H-indole-2,3-dione).
La Deuxième Journée de l'Environnement. Impact de la Pollution (Eau, Air et
Sol) sur la Population (JEIPP-02). Le 23 Mai 2015. Kenitra Maroc.
- 15. Z. Tribak**, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi.
*Synthesis and reactivity of new derivatives of chloroisatin "5-Chloro-1H-indole-
2,3-dione."*
Journées Scientifiques : Outils d'Innovation pour la Valorisation des Systèmes
Hétérocycliques et des Plantes Médicinales et Aromatiques. Le 5-6 Juin 2015. Fès,
Maroc.

Sommaire

Introduction générale	01
Références bibliographiques	05
 Chapitre I : Mise au point de la synthèse, la réactivité et de l'activité biologique du 1<i>H</i>-indole-2,3-dione	
I. Introduction	07
II. Synthèse des isatines	07
II.1. Méthode de Sandmeyer	07
II.2. Procédure Stolle:	07
II.3. Méthode de Gassman	09
II.4. Autre méthode	09
III. Etude de la réactivité de l'isatine	10
III.1. Réactivité de l'azote amide	10
III.1.1. N-Alkylation:	10
III.1.2. N-Arylation	11
III.1.3 N-Acylation:	11
III.1.4. N-Sulfonylation:	11
III.1.5. Dérivés N-halogénés:	11
III.1.6. Réactivité de l'azote amide : applications dans la synthèse hétérocyclique	12
III.2. Réactivité du groupe cétonique	12
III.2.1 Allylation de l'isatine et de ses dérivés	12
III.2.2. Réaction de Baylis-Hillman:	12
III.2.3. Réaction d'Aldol:	14
III.2.4. Isatine-3-oximes:	15
III.2.5. Isatine-3-semicarbazones/thiosemicarbazones:	16
III.2.6. Isatine-3-Hydrazones:	16
III.2.7. Isatine-3-imines :	17
III.3 Réactions d'oxydation des isatines: Synthèse de l'anhydride isatoïque et des acides anthraniliques	17
III.4 Réduction des isatines: synthèse des indoles et des 2-oxindoles	18
III.5. Synthèse des 2-Oxindoles d'isatines	19
III.6. Synthèse des 2-Oxindoles spiro-fusées:	19
IV. Activités biologiques de l'isatine	20
IV.1. Activité anticonvulsivante	20
IV.2. Activité anti-HIV	21
IV.3. Activité anticancéreuse	21
IV.4. Activité antibactérienne :	22
IV.5. Activité antioxydante	22
IV.6. Activité antipaludique:	23
IV.7. Activité anti-inflammatoire et analgésique	23
IV.8. Activité anxiolytique:	23
V. Conclusion	24
Références bibliographiques	25
 Chapitre II : Réaction d'alkylation de 5-chloro-1<i>H</i>-indole-2,3-dione et d'autres réactions particulières: vers de nouveaux composés	
I. Introduction	30

II.	Alkylation de 5-chloro-1<i>H</i>-indole-2,3-dione, caractérisations spectrales et étude cristallographique.....	30
	II.1. Action des chaines carbonées monohalogénées.....	30
	II.2. Action de l'iodure de méthyle.....	32
	II.3. Action du chlorure de benzyle:.....	35
	II.4. Action de bromure de cinnamyle:.....	38
	II.5. Action du chlorhydrate de 2-chloro-<i>N,N</i>-diethylethylamine et de 2-chloro-<i>N,N</i>-dimethylethylamine.....	39
	II.6. Action du bromure d'allyle:.....	41
	II.7. Action du bromure de propargyle:.....	44
	II.8. Action des chaines carbonées dihalogénées.....	46
III.	Autres réactions particulières.....	49
	III.1. Action de 1,2-bis (2-chloroéthoxy) éthane.....	49
	III.2. Action de Triméthylamine:.....	51
IV.	Conclusion.....	53
	Partie expérimentale.....	54
	Références bibliographiques.....	66
Chapitre III : Synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques par la cycloaddition 1.3-dipolaire et quelques cyclocondensations		
I.	Introduction.....	68
II.	Cycloaddition 1.3-dipolaire par les oxydes de nitriles.....	68
	II.1. Oxyde de nitriles:.....	69
III.	Etude des réactions de cycloaddition 1.3-dipolaire sur 5-Chloro-Isatine.....	69
	III.1. Condensation de la N-allylchloroisatine avec les oximes.....	69
	III.2. Etude théorique.....	73
	III.2.1. Introduction.....	73
	III.2.2. Concepts chimiques globaux dérivant de la DFT.....	73
	III.2.3. Résultats et discussion.....	75
	III.3. Action de 9-anthraldéhyde d'oxime sur la N-allylisatine.....	78
	III.4. Action de la chlorobenzaldehyde sur la N-propargylchloroisatine:.....	81
	III.5. Condensation de la N-alkylchloroisatine avec l'oxyde de nitrile:.....	84
	III.5.1. Action de 4-chlorobenzaldehyde oxime sur les N-alkylchloroisatine.....	84
	III.5.2. Action de benzaldoxime sur 5-chloro-1-méthylindoline-2,3-dione:.....	86
	III.5.3. Action de N,N-diméthylbenzenamine oxime sur les N-alkylchloroisatine:.....	88
	III.5.4. Action de 9-anthraldéhyde sur les N-alkylchloroisatines:.....	89
IV.	Cycloaddition avec les azides.....	91
	IV.1. Introduction:.....	91
	IV.2. Synthèse des azides :.....	91
	IV.3. Cycloaddition d'Azide-Alcyne sans catalyseur.....	92
	IV.4. Cycloaddition d'alcyne-azoture catalysée par le cuivre (CuAAC) :.....	92
V.	Condensation de la N-propargylchloroisatine avec le benzylazide et autres azides.....	93
VI.	Etude théorique.....	94
	VI.1. Etude par la méthode DFT du composé 18 et les azides :.....	94
	VI.2. Etude de la stabilité des cycloadduits 47-52 :.....	97

VII. Cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne (CuAAC):	98
VIII. Cyclocondensations des dérivés de 5-Chloroisatine	102
IX. Conclusion	105
Partie expérimentale	106
Références bibliographiques	126
Chapitre IV : Etude de l'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de 5-Chloroisatine sur la corrosion de l'acier doux dans les milieux acides HCl et H₃PO₄	
I. Introduction	130
II. Mécanisme et principes d'action	130
II.1. Mécanismes d'action électrochimique	130
II.2. Mécanismes d'action interfaciale	131
II.2.1. Adsorption :	131
II.2.2. Formation d'un film protecteur	132
II.2.3. Pouvoir protecteur des films formés:	132
II.3. Isothermes d'adsorption	133
II.3.1. Isotherme de Langmuir	133
II.3.2. Isotherme de Temkin :	133
III. Techniques d'étude et conditions expérimentales	133
III.1. Matériau et solutions	133
III.2. Synthèse du composé inhibiteur	134
III.3. Mesures gravimétriques	134
III.4. Mesures électrochimiques	135
III.4.1. Méthode stationnaire : Les courbes de polarisation.....	135
III.4.2. Méthode de transition : Spectroscopie d'impédance électrochimique	135
III.5. Microscope Electronique à Balayage (MEB):	136
IV. Etude de l'effet du composé 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu acide chlorhydrique 1M	136
IV.1. Mesures gravimétriques	136
IV.1.1. Effet de temps d'immersion.....	136
IV.1.2. Effet de concentration	137
IV.2. Mesures électrochimiques:	139
IV.2.1. Etude de polarisation de Tafel	139
IV.2.2. Etude de l'impédance	140
IV.3. Etude thermodynamique:.....	142
IV.3.1. Effet de température	142
IV.3.2. Isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques:	144
IV.3.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques	148
IV.4. Analyse de surface par microscopie électronique à balayage (MEB) :	151
V. Etude théorique de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione:	152
VI. Etude de l'effet d'inhibition de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux en milieu H₃PO₄ 1M	155
VI.1. Effet de concentration:.....	155
VI.2. Etude électrochimique	156
VI.2.1. Les courbes de polarisation	156
VI.2.2. Les courbes de l'impédance:	158
VI.3. Etude thermodynamique:.....	159

VI.3.1. Effet de température	159
VI.3.2. Isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques	160
VI.3.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques:	163
VI.4. Etude de surface par microscopie électronique à balayage (MEB) :	165
VII Conclusion	166
Références bibliographiques	168
Chapitre V: Evaluation de l'activité antibactérienne et l'activité myorelaxante de quelques dérivés de 5-Chloroisatine	
I. Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de 5-Chloro-1H indole-2,3-dione	172
I.1. Introduction	172
I.2. Rappel bibliographique sur les micro-organismes utilisés	172
I.2.1. Définition d'une bactérie	172
I.2.2. Types de bactéries:	172
I.3. Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne	173
I.3.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque	174
I.3.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	174
I.3.3. Concentration minimale bactéricide (CMB):	175
I.3.4. Produits à testés	175
II. Résultats et discussions	176
III. Activité myorelaxante de quelques dérivés de 5-Chloro-1H indole-2,3-dione	178
III.1. Introduction	178
III.2. Partie expérimentale	178
III.2.1. Animaux	178
III.2.2. Produits testés:	179
III.2.3. Préparation du jéjunum	179
IV. Résultats et discussion	180
V. Conclusion	182
Références bibliographiques	183
Conclusion générale et perspectives	184

Introduction Générale

Le domaine très vaste que représente la chimie organique de synthèse est depuis longtemps une science permettant aux chercheurs d'extérioriser leur intérêt en mettant à profit leur imagination pour développer de nouveaux outils synthétiques [1-4]. Grâce à leur créativité et leur rigueur scientifique, les chimistes organiciens ont su mettre au point de nombreuses méthodes de synthèse [5-8].

Les composés hétérocycliques polyfonctionnalisés comme l'indole et la quinine jouent un rôle très important dans le processus de la découverte des médicaments. D'ailleurs, les dernières statistiques sur les médicaments, mis sur le marché, ont montré que 68% d'entre eux sont des hétérocycles [9].

La synthèse organique des dérivés de l'isatine permet également d'accéder à un grand nombre d'analogues dont les propriétés peuvent se montrer meilleures que celles de la molécule originale (indole) [10-14].

La famille des isatines se présente comme un candidat extrêmement promoteur pour le développement du médicament contre de nombreuses infections bactériennes et parasitaires qui posent un problème récurrent de santé publique, aussi que l'indole peut agir comme signal de communication entre différentes plantes afin de les préparer à une possible attaque [15-17].

Les dérivés de l'isatine constituent une classe de composés hétérocycliques présentant des propriétés pharmacologiques et biologiques intéressantes [18-19]. Ils sont utilisés d'une manière très large, pour leur action anxiolytique, anticonvulsivante, myorelaxante, antivirale [20], anti-inflammatoire, analgésique [21].

Il est à noter que dans un travail antérieur, Sharaf [22] a synthétisé de nouveaux acétamides dérivés de la pyrido-indole. L'étude de l'activité biologique de ces produits a montré des activités anticonvulsivantes et analgésiques importantes.

Par ailleurs, Evanno et coll.[23] ont synthétisé des dérivés de la 4-oxo-3,5-dihydro-4Hpyridazono-[4,5-b]indole-1-acétamide, pouvant être utilisés pour traiter les maladies liées au récepteur GABA aminérgique. Les composés ont également montré des activités hypnotiques.

Chayer [24] a réalisé la réaction d'alkylation du 1,2,4-triazine avec le N-méthyl-N-parachlorophénylbromoacétamide dans le DMF, il a pu isoler la N-phényl-N-acylglycinamide correspondant avec un bon rendement. Ce type de ligand a montré une bonne affinité pour les récepteurs mitochondriaux des benzodiazépines.

En outre les trois séries de dérivés d'isatine [3-hydrazino, 3-thiosemicarbazino et 3-imino carboxylique dérivés de l'acide] qui ont été synthétisés en utilisant une

irradiation par micro-ondes, elles ont été soumises à un dépistage *in vitro* de leurs activités antimicrobiennes contre des représentants de bactéries et de champignons pathologiques Gram-positifs et Gram-négatifs (Schéma 1 et 2) [25].

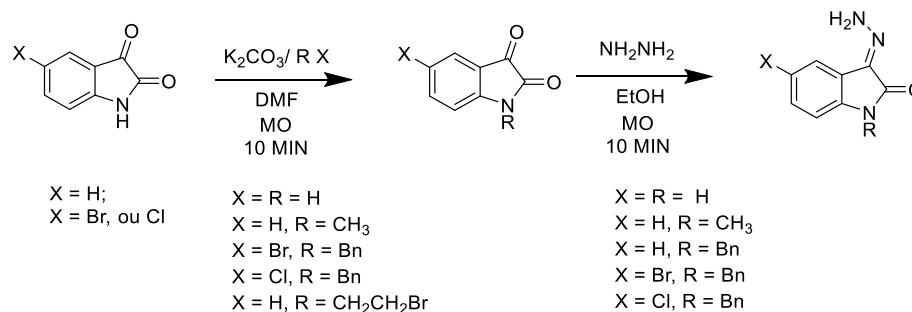


Schéma 1: Synthèse des dérivés de 3-hydrazino et de 3-thiosemicarbazone d'isatine.

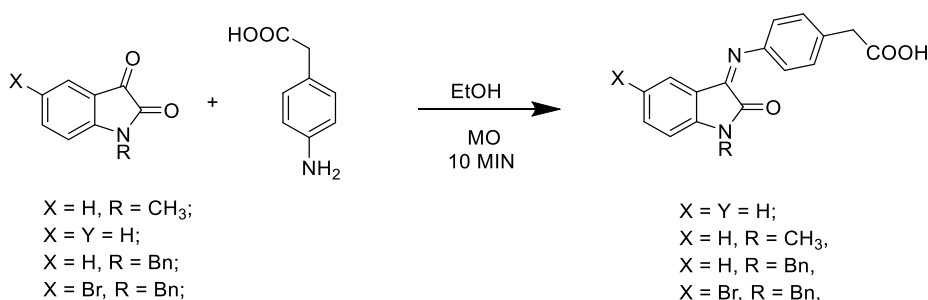


Schéma 2: Synthèse des dérivés d'acide isatin-3-iminocarboxylique.

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés de la famille d'isatine en couplant le motif de 5-chloroisatine à d'autres structures pour améliorer leurs activités biologiques. Cette approche est basée sur des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, et des réactions de cyclocondensation et de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Le manuscrit de cette thèse est divisé en cinq chapitres:

On débutera notre premier chapitre par un rappel bibliographique sur la synthèse, la réactivité de l'isatine par différentes méthodes, ainsi qu'une étude de l'activité biologique des dérivés de l'isatine.

Le deuxième chapitre décrira les procédés de synthèse des dérivés N-alkylés, par l'alkylation de 5-Chloro-Isatine avec différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Des caractéristiques spectroscopiques nous ont permis de confirmer les structures proposées des produits synthétisés.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de type 1,2,3-triazole, isoxazole, isoxazoline et dioxazoline renfermant le noyau 5-Chloro-Isatine via la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Nous effectuerons également des études théoriques qui permettront l'explication des résultats obtenus.

Le quatrième chapitre est focalisé sur l'action inhibitrice de corrosion de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) ethyl) indoline-2,3-dione dans les milieux acides [26], par une étude de type gravimétrique, thermodynamique, électrochimique, analyse de surface (MEB) et une étude théorique.

Le cinquième chapitre a pour objectif d'évaluer des activités myorelaxantes et antibactériennes de quelques dérivés de 5-Chloro-Isatine. Une discussion générale résumera l'ensemble des résultats obtenus et proposera les perspectives générales.

Références bibliographiques:

- [1] G. S Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* (2012), 112, 6104-6155.
- [2] M. Jianshe, C. Jinzhang, Guanyang L, Huilin C, Xianqin W, Xianchuan W, Lufeng H. *J. Chroma B*, 959 (2014), 10–15.
- [3] T. Augustinea, C. Charles, K. Scholastica, M. Vithiyab, V. Ramkumr. *Tetrahedron. Lett.* 50 (2009), 5906–5909.
- [4] C. Sridevi, G. Velraj. *Spectro. chimica. Acta.* 107 (2013), 334–346.
- [5] H. Pellissier. *Tetrahedron. Lett.* 63 (2007), 3235 – 3285
- [6] N. Lashgari, G. Mohammadi Ziarani. *Rev. Accounts* (2012) 277-320.
- [7] G. Cravotto, G.B. Giovenzana, T. Pilati, M. Sisti M, G. Palmisano. *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8447 –8453
- [8] F. Matloubi. Moghaddam, M. R. Khodabakhshi, Z. Ghahremannejad, B. K Foroushani, S. Weng. *Tetrahedron Lett.* 54 (2013). 2520–2524
- [9] P. Pakravan, M M. Soheila Kashanian, F. Khodaei, *Harding J. Pharmacol. Rep.*, 65 (2013) 313-335.
- [10] F. Salahi, M. Javad Taghizadeh, H. Arvinnezhad, M. Moemeni, K. Jadidi, B. Notash. *Tetrahedron Lett.* 55 (2014). 1515–1518.
- [11] Y. Hasnah, O. Raju, S. Kumar, A. Basiri, V. Murugaiyah. *Bio. org. Med. Chem.* 22 (2014). 1318–1328.
- [12] S. N. Pandeyal, S.; Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridhar., *Acta Pharm.* (2005), 55, 27–46.
- [13] R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeeswari, D. Sriram. *Euro. J. Med. Chem.* 44 (2009), 3821–3829.
- [14] K. Attar, M. Benchidmi, E. M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl* (2014) 13, 48-52.
- [15] S. Kasria, A. Kella Bennania, Y. Chapleurb, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* (2010) 9, 44-49
- [16] C. Najera, J. M. Sansano, *Angew. Chem., Int. Ed.* (2005), 44, 6272.
- [17] O. Dogan, H. Koyuncu, P. P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* (2006), 8, 4687.
- [18] Y. Ben Dhia, J. P. Praly, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* (2007) 6, 13-20.
- [19] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Procopio, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.* (2001), 1893.
- [20] G. Pandey, G. P. Bannerjee, S. R. Gadre., *Chem. Rev.* (2006), 106, 4484;
- [21] S. Husinec, V. Savic. *Tetrahedron: Asymmetry* (2005), 16, 2047;
- [22] O. A. Sharaf, *Bull. Fac. Pharm.*, 35, (1997), 79.
- [23] Y. Evanno, L. Dubois, M. Sevrin, F. Marguet, J. Proissant, R. Bartsch. C. Gille, *ref. Chem. Abstr.* 130 (1999) 168385f.
- [24] S. Chayer, *thèse de doctorat d'État Faculté des Sciences de Rabat*, (1998).
- [25] A. El-Faham, W. N. Hozzein, M. A. M. Wadaan, S. N. Khattab, H. A. Ghabbour, H. Kun Fun, M. Rafiq Siddiqui. *Hindawi Publish. Corp. J. Chem* (2015), 1-8
- [26] Z. Tribak, Y. Kharbach, A. Haoudi, M. K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (6) (2016) 2006-2020

Chapitre I :
Mise au point de la synthèse, la
réactivité et de l'activité biologique
du 1*H*-indole-2,3-dione

I. Introduction:

L'isatine ou 1*H*-indole-2,3-dione est un dérivé d'indole contenant un groupe carbonyle en position 2 et 3 du cycle, son système cyclique se compose d'un noyau pyrrole fusionné avec le noyau benzénique.

L'isatine a été synthétisé par Erdman et Laurent en 1841 comme étant un produit d'oxydation de l'indigo par l'acide nitrique et l'acide chromique [1-2]. Ce composé se trouve dans les plantes du genre *Isatis tinctoria*, *Calanthe discolor* et *Couroupita guianensis* [3], il est identifié aussi chez l'homme comme dérivé métabolique de l'adrénaline [4].

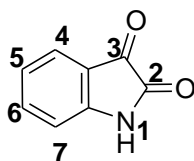


Figure 1

L'isatine est un bloc de construction chimique polyvalent, capable de former un grand nombre de molécules hétérocycliques et de participer à un large éventail de réactions de synthèse, conduisant à son utilisation intensive en tant que molécule précurseur en chimie médicinale [5]. L'isatine et ses dérivés ont montré des diverses propriétés biologiques et pharmacologiques, qui sont plus amplement détaillées dans la partie bibliographique.

II. Synthèse des isatines:

Bien que l'étude des méthodologies de synthèse ne soit pas l'objectif principal de ce chapitre, il serait utile, à titre d'introduction, de donner une brève idée de la synthèse des isatines. Les méthodes classiques pour la synthèse des isatines sont la méthode de Sandmeyer (Schéma 3), la procédure de Stolle (Schéma 4) et la procédure de Gassman (Schéma 5), utilisent l'aniline comme substrat.

II.1. Méthode de Sandmeyer:

Une réaction avec trois réactifs de l'aniline, du chlorhydrate d'hydroxylamine et du 2,2,2-trichloroéthane-1,1-diol (hydrate de chloral) donne l'isonitrosoacétanilide qui, lors du traitement avec de l'acide sulfurique, conduit à la formation de l'isatine (Schéma 3) [6]. Cette méthode est applicable aux anilines portant, à la fois, des groupes donneurs d'électrons et des groupes électro-attracteurs.

Le mécanisme de cette réaction a fait l'objet de nombreuses discussions. Sandmeyer a expliqué la formation de l'isatine à travers l'imine. Plus tard, le mécanisme a été élaboré par Piozzi et Favini qui ont proposé la formation de l'imine à partir de l'isonitrosoacétanilide [7]. Récemment, le mécanisme a été étudié par la spectrométrie de masse à l'ionisation par microréacteur-électrospray [8].

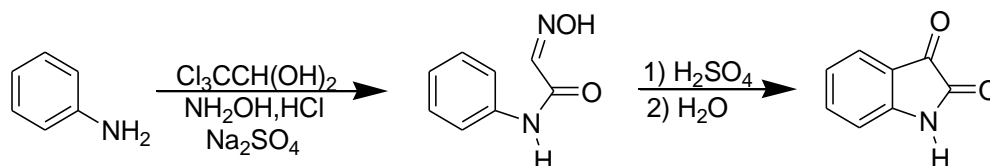


Schéma 3

II.2. Procédure Stolle:

Dans la méthode de Stolle, l'aniline et ses dérivés réagissent avec l'excès de chlorure d'oxalyle pour donner du N-chlorooxalylanilide qui en présence d'acides de Lewis (AlCl₃, BF₃. Et₂O ou TiCl₄) se cyclise en isatine (Schéma 4). Cette réaction, cependant, ne s'applique pas aux substrats contenant des groupes électro-attracteurs [9].

Kurkin et ses collègues ont rapporté des rendements de 30% à 60% d'isatines en utilisant la méthode de Stolle. Ma et ses collègues, cependant, ont rapporté un très mauvais rendement de 5% par cette méthode.

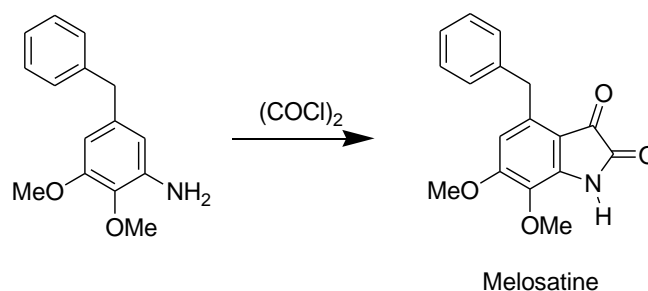


Schéma 4

II.3. Méthode de Gassman :

Cette voie de synthèse constitue la formation de 3-méthylthio-2-oxindole à partir de l'aniline et l'oxydation du carbone méthylique en C-3 avec du N-chlorosuccinimide suivie de l'hydrolyse de l'intermédiaire chloré (Schéma 5) [10]. La réaction est

compatible avec des anilines ayant des groupes électroluminescents et électro-donneurs.

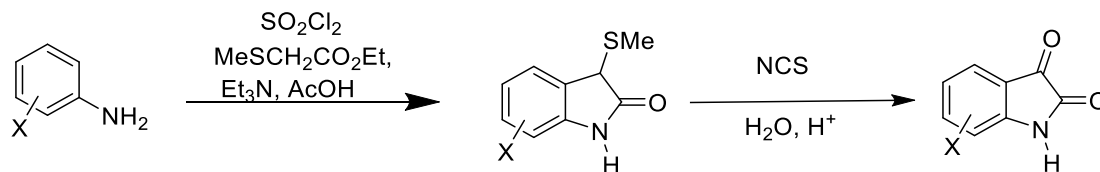


Schéma 5

II.4. .Autre méthode:

Les méthodes précédemment décrites sont les plus générales pour la synthèse d'isatines. Cependant d'autres méthodes ont été employées, mais elles sont moins générales et certaines conduisent au produit désiré avec un faible rendement.

Les N-hétéroannulations de 1- (2-bromoalkyn-1-yl) -2-nitrobenzènes catalysées par le palladium en utilisant le monoxyde de carbone comme agent réducteur final, ont émergé comme une méthode viable pour la synthèse d'une variété d'indoles. Le 1-(2-bromoéthynyl) -2-nitrobenzène réagit avec le monoxyde de carbone en présence d'une quantité catalytique de diacétate de palladium et de triphénylphosphine pour donner l'isatine. Le produit de départ dans cette réaction a été complètement consommé en 1 heure à 70 °C (Schéma 6) [11].

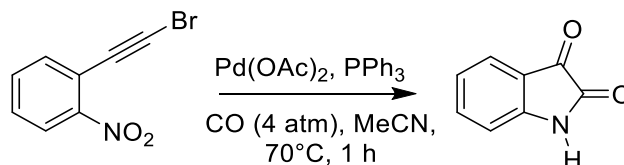


Schéma 6

Un procédé de synthèse de la 6,7-diméthoxyisatine implique la formation des cyanhydrines à partir de 2-nitroveratraldéhyde. La réduction du groupe nitro dans le 2-nitro-3,4-diméthoxymandélonitrile suivie d'une cyclisation donne le produit (Schéma 7) [12].

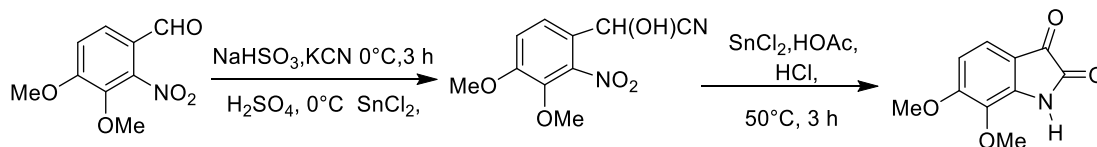


Schéma 7

Une procédure en une seule étape pour la synthèse des isatines à partir des anilines en utilisant le chlorure d'oxalyle comme agent acylant et la zéolite H-β comme catalyseur réutilisable dans des conditions hétérogènes fournit un procédé simple et efficace (Schéma 8) [13].

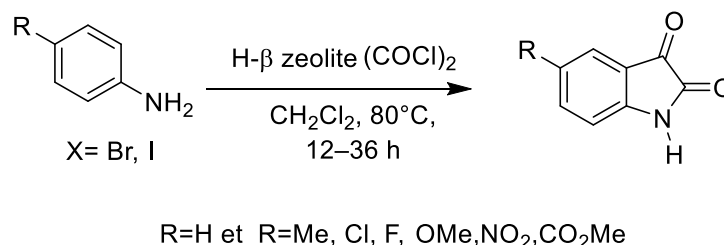


Schéma 8

En 2007, on a décrit un procédé en une seule étape pour la synthèse d'isatines basées sur l'oxydation d'indoles avec de l'iode hypervalent comme oxydant et du chlorure d'indium (III) comme catalyseur. (Schéma 9) [14]

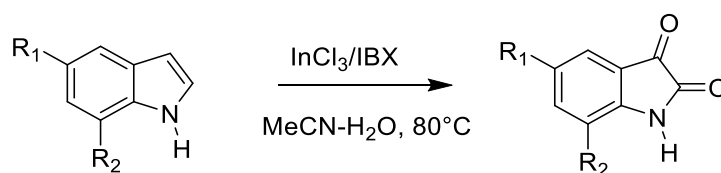


Schéma 9

III. Etude de la réactivité de l'isatine:

III.1 Réactivité de l'azote amide:

III.1.1. N-Alkylation:

La N-alkylation des isatines a été décrite par différents procédés, parmi lesquels les réactions du sel d'isatine avec des halogénures d'alkyle ou des sulfates [15, 16]. Le sel d'isatine sodique a été préparé par réaction d'isatine avec de l'hydrure de sodium dans du DMF [17] ou du toluène à reflux [18]. Certaines autres méthodes utilisent le carbonate de potassium dans le DMF [19, 20] ou dans l'acétone [21] pour la formation de sel de l'isatine.

L'utilisation de CaH₂ dans le DMF a également été rapportée [22] et cette méthode a été proposée pour être utilisée dans la synthèse des mono- et bis-N-alkylisatines. Les dérivés d'isatine N-substitués ont également été synthétisés par des réactions entre l'isatine et l'halogénohydrocarbure, ces réactions ont été réalisées en

présence de NaOEt en utilisant de l'E¹OH comme solvant ou en présence de NaH en utilisant le DMF comme solvant [23].

En 2008, différentes conditions de réaction pour la N-alkylation de l'isatine ont été proposées en utilisant le chloroacétate d'éthyle comme agent alkylant. On a utilisé Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, CaH₂, TEA, LiOH, NaOEt comme bases et DMF, DMA, HMPA (hexaméthylphosphoramidate), MeCN, DMSO et NMP (*N*-méthyl-2-pyrrolidone ou 1-méthyl-2-pyrrolidone) comme solvants polaires aprotiques. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant K₂CO₃ ou Cs₂CO₃ et une quantité de DMF ou de NMP [24].

III.1.2. N-Arylation:

La N-arylisatine a pu être synthétisée à partir d'isatine en rendements quantitatifs par réaction avec Ph₃Bi (OAc)₂ et CuO sous atmosphère inerte [25] ou à partir de bromures d'aryle et d'oxyde cuivrique [26].

III.1.3.N-Acylation:

Les N-acylisatines ont été synthétisées par différents procédés, par exemple en utilisant des chlorures d'acyle ou des anhydrides à reflux, seuls ou en utilisant de l'acide perchlorique dans le benzène, la triéthylamine, la pyridine respectivement dans le benzène [27, 28]. On peut citer également la triéthylamine dans le chloroforme [29, 30] en tant que catalyseurs, ou elle peut également être obtenue par conversion d'isatine en isatide de sodium en utilisant NaH dans du toluène au reflux et réaction avec des chlorures d'acyle. L'utilisation de chlorures de diacyle, comme le chlorure d'oxalyle [31], les chlorures d'octanedioyle ou de nonanediol, conduit à la formation d'une bis-acylisatine.

III.1.4.N-Sulfonylation:

La réaction de l'isatine et des chlorures de sulfonyle permet de synthétiser la N-sulfonylisatine en appliquant les mêmes méthodologies que celles utilisées pour la synthèse des 1-acylisatines. Par exemple, la 1-tosylisatine a été formée avec un rendement de 71-74% en mélangeant le chlorure de tosyle avec de l'isatine en présence d'Et₃N ou avec le sel de sodium d'isatine [32,33].

III.1.5. Dérivés N-halogénés

Le traitement de l'isatine avec de l'hypochlorite de sodium dans l'acide acétique conduit à la 1-chloroisatine, un agent oxydant doux efficace pour la conversion des alcools en aldéhydes, en cétones, en indoles et en 3-chloroindoles sans formation de sous-produits [34, 35]. La N-[phényliodine (III)] bisisatine peut être

obtenue à partir du sel de sodium de l'isatine et du bistrifluoroacétate de phényliodine (III) avec un rendement de 85%. Ce composé fait partie de la famille d'imides d'iode (III), qui possèdent des propriétés d'oxydation douces [36].

III.1.6. Réactivité de l'azote amide: applications dans la synthèse hétérocyclique

La réactivité de l'azote du noyau isatine a été exploitée pour fixer différents types de fractions hétérocycliques au cycle isatine. Par exemple, la N-alkylation de l'isatine avec diverses chlorométhylquinoléines en présence de tert-butoxyde de potassium (KO^tBu) dans du tétrahydrofurane (THF) à 70°C permet de donner les dérivés N-alkylés correspondants (Schéma 10) [37].

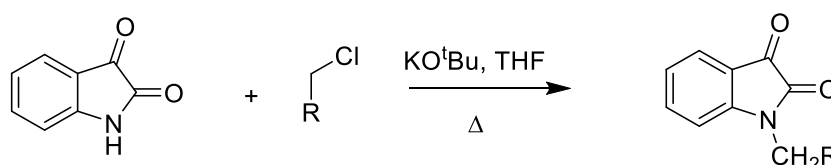


Schéma 10

III.2. Réactivité du groupe cétonique

III.2.1. Alkylation de l'isatine et de ses dérivés

L'alkylation asymétrique énantiosélective catalysée par le palladium de la N-méthylisatine avec de l'alcool allylique en présence de triéthylborane fournit une voie efficace pour former un produit de type 3-allyl-3-hydroxy-2-oxindole. [38] La réaction est applicable à des isatines et alcools allyliques substitués différemment et les produits ont été obtenus avec des rendements excellents (74%-99%) mais une énantiosélectivité modérée (56%-71%).

L'alkylation des N-méthylisatine hydrazones est rapportée dans des milieux aqueux favorisés par l'indium. Le traitement d'une solution du substrat de THF/NH₄Cl (saturée-aqueuse) avec du bromure d'allyle en présence d'indium a donné des oxindoles [39].

III.2.2. Réaction de Baylis-Hillman

La réaction de Baylis-Hillman, une réaction de formation de liaison carbone-carbone, qui implique fondamentalement une réaction entre un aldéhyde ou une cétone et un alcène activé en présence d'une base tertiaire, donne des produits hautement fonctionnalisés [40-42].

Des produits d'addition Baylis-Hillman hautement fonctionnalisés ont été utilisés comme substrats dans la synthèse stéréosélective d'une variété de composés hautement fonctionnalisés et dans la synthèse de produits naturels [43].

L'isatine et ses dérivés sont utilisés comme composants électrophiles pour la réaction de Baylis-Hillman en raison de la présence d'un groupe céto-carbonyle réactif. L'isatine et ses dérivés alkyliques, aryliques et acyliques réagissent avec les alcènes ayant des groupes électro-attracteurs en présence de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (Schéma 11) [44,45].

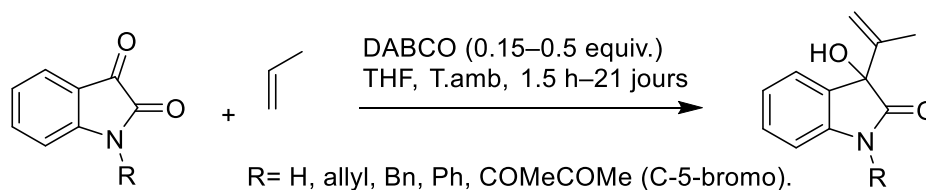


Schéma 11

L'isatine et ses dérivés N-méthyls et N-benzyles subissent également un couplage de Baylis-Hillman avec des dérivés de chromène dans la triméthylamine méthanolique et conduisent à la formation des produits d'addition correspondants [46].

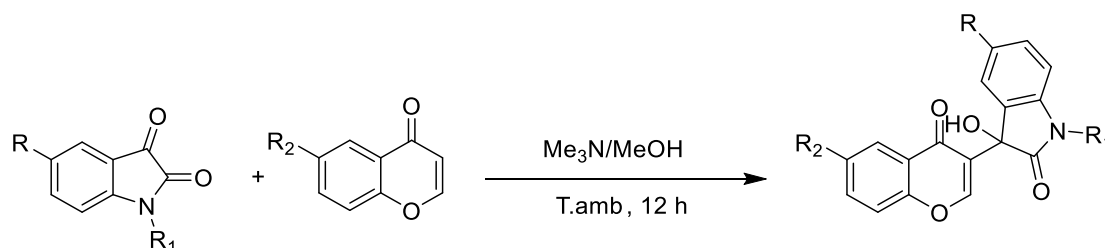


Schéma 12

La N-méthylisatine sert comme un électrophile dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman et réagit avec l'acroléine et avec la méthylvinylcétone en présence de 10% en moles de phosphinothiourés comme catalyseur pour donner des composés nouveaux avec des rendements modérés et élevés, mais avec une faible énantiosélectivité (Schéma 13) [47]

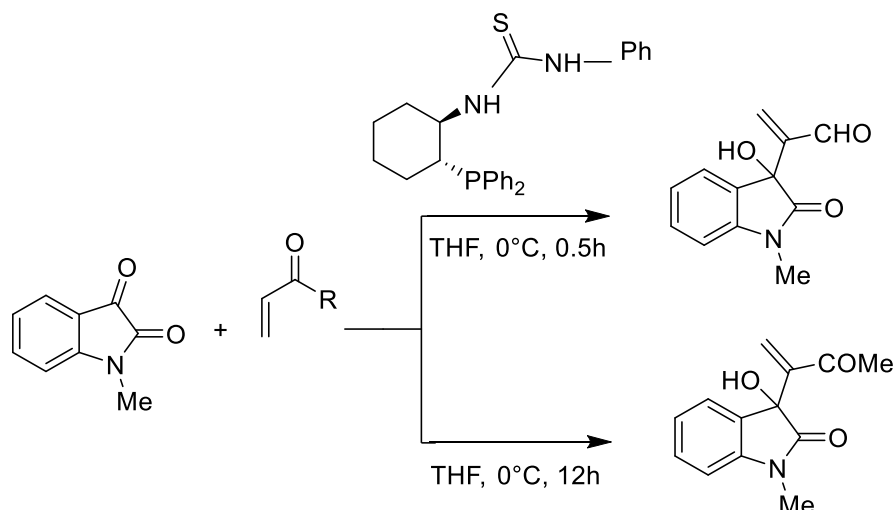


Schéma 13

La réaction de la N-benzylisatine avec la méthylvinylcétone en présence du catalyseur TQO (4-(3-ethyl-4-oxa-1-azatricyclo [4.4.0.0] dec-5-yl) quinoline-6-ol) dans le dichlorométhane a conduit à la formation d'un mélange des composés résultants d'une réaction molaire 1: 1 et 1: 2, respectivement, d'isatine avec la cétone (Schéma 14) [48].

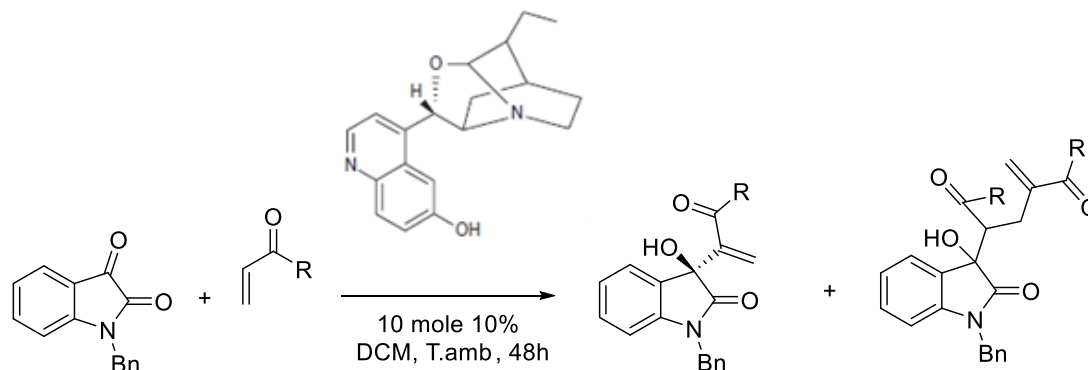


Schéma 14

III.2.3. Réaction d'Aldol:

La réaction d'aldol est une réaction de formation de liaison carbone-carbone bien connue. Les 3-hydroxy-2-oxindoles résultants des réactions aldoliques des isatines sont des intermédiaires de synthèse importants pour une variété d'alcaloïdes biologiquement actifs [49-50].

Une réaction électro-aldolique de l'isatine et de ses dérivés N-méthyle, N-benzyle, N-acyle et N-chloro avec les 1,3-dicétones cycliques dans l'alcool, dans

une cellule non divisée conduit à la formation de 2- (3 -hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-yl) cyclohexane-1,3-diones avec des rendements de 70%-85% (Schéma 15) [51].

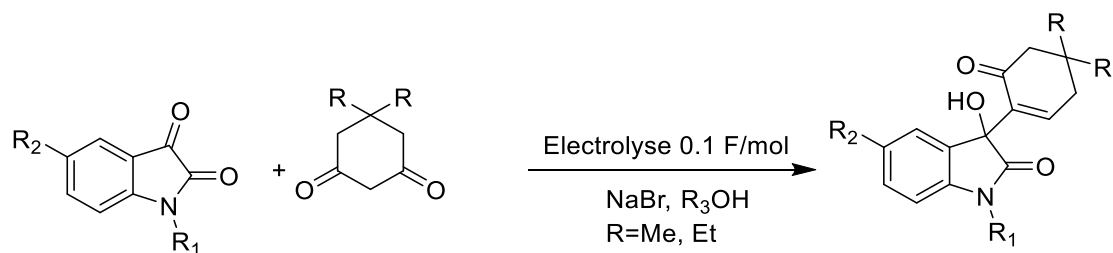


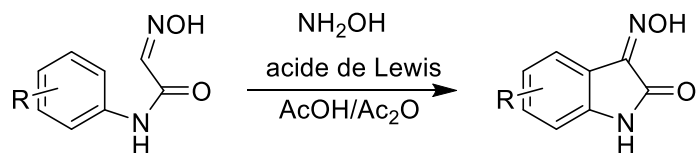
Schéma 15

III.2.4. Isatine-3-oximes:

Les isatines réagissent avec les hydroxylamines pour former des oximes d'isatine. Ces derniers sont des composés d'intérêt biologique [52] et leur synthèse, leur chimie et leur activité biologique ont également été étudiés [53]. Liu et ses collègues ont rapporté les études RMN¹⁵N sur les oximes d'isatine [54].

Dans une méthode classique pour synthétiser des isatines-3-oximes, on fait réagir des isatines avec du chlorhydrate d'hydroxylamine dans NaOH aqueux à 10%, NaOH-E^tOH, NaOAc, n-PrOH-H₂O, NaOAc-dioxane, Na₂CO₃-H₂O, Na₂CO₃-E^tOH et H₂O. Pinto et ses collègues ont développé une méthodologie efficace pour la préparation de 3-oximes d'isatine sous catalyse acide de Lewis ou de Bronsted dans différents solvants liquides ioniques à base d'imidazolium [55].

La réaction des composés schématisés au dessous (Schéma16) avec l'hydroxylamine a donné la 3-oxime correspondante. Cette approche s'est révélée utile même avec le cycle phényle portant un groupe électro-attracteur, sauf lorsque le substituant était le chlore.



R=7-CF₃, 7-Cl, 7-I, 7-OMe, 6-OMe, 5-OMe

Schéma 16

III.2.5. Isatine-3-semicarbazones/thiosemicarbazones:

La réaction des isatines avec les semicarbazides et les thiosemicarbazides favorise la formation des 3-semicarbazones correspondantes et des 3-thiosemicarbazones, respectivement. Les thiosemicarbazones constituent une classe de composés qui se sont avérés présentés de nombreuses activités biologiques [56]. Telles que les activités antitumorales, antibactériennes, antivirales et antipaludiques [57]. On pense que leur activité est due à leur capacité à faire la chélation avec des traces d'ions métalliques présents dans les systèmes biologiques [58]. Les 3-thiosemicarbazones de l'isatine, comme par exemple, la 1-méthylisatine-3-thiosemicarbazone a montré une activité importante dans le traitement de la petite vérole [59]

III.2.6. Isatine-3-Hydrazones:

Les hydrazones d'isatine ont une activité anticonvulsivante [60]. L'isatine réagit avec l'hydrate d'hydrazine dans du méthanol pour donner la 3-hydrazone correspondante (schéma 17) [61-62].

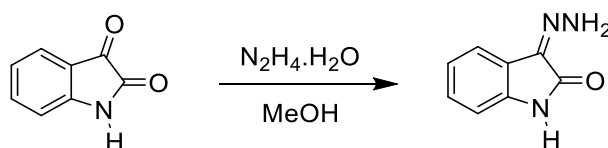


Schéma 17

La réaction de l'isatine avec les hydrazines dans l'éthanol acidifié donne isatine-3- (N-acyl / aroyl) hydrazones (Schéma 18) [63]. Somogyi a rapporté la cyclisation d'isatine-3- (N-acyl) hydrazones formant des 1,3,4-oxadiazolines spiro-fusionnées [64].

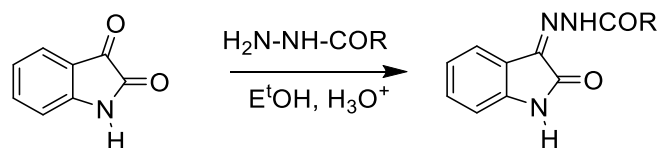


Schéma 18

La réaction de l'isatine et du 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl) propionohydrazide donne l'isatine-3- (N-acyl) hydrazone (schéma 19) [65].

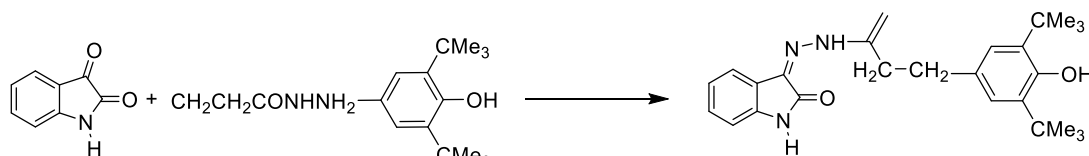


Schéma 19

III.2.7. Isatine-3-imines :

Les imines d'isatine sont bien connues comme une classe de composés importante dans la synthèse organique. La formation d'isatine-3-imines à partir d'isatine et de quelques alkylamines a été rapportée par Piccirilli et Popp par reflux des substrats dans de l'éthanol [66].

De nombreuses isatine-imines ont été synthétisées depuis lors et évaluées pour différents types d'activités biologiques [67-68]. Bari et al ont utilisé de l'acide acétique glacial dans l'éthanol pour la synthèse d'isatines imines à partir de la réaction d'isatine et d'amines aromatiques [69]. Sharma et ses collaborateurs ont également utilisé ce protocole dans la synthèse d'imines ayant une activité anticonvulsivante de l'isatine et des 2-aminobenzothiazoles [70].

III.3. Réactions d'oxydation des isatines: Synthèse de l'anhydride isatoïque et des acides anthraniliques

L'oxydation de l'isatine en utilisant soit du peroxyde d'hydrogène, soit de l'anhydride chromique donne l'anhydride isatoïque (Schéma 20). Dans l'oxydation de l'isatine en anhydride isatoïque, l'agent oxydant choisi doit pouvoir introduire un atome d'oxygène entre les deux groupes carbonyle adjacents sans décomposition substantielle du système cyclique [71].

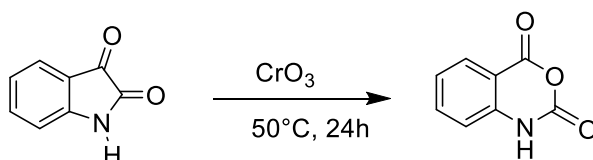


Schéma 20

Un mélange de peroxyde d'hydrogène aqueux dans l'acide acétique ou formique en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique est également utilisé pour l'oxydation de l'isatine en anhydride isatoïque. Une autre procédure économique et respectueuse de l'environnement pour l'oxydation des isatines est l'utilisation du complexe urée-péroxyde d'hydrogène (percarbamide, H₂NCONH₂ H₂O₂).

L'isatine est oxydée en acides anthraniliques avec le N-bromo-p-toluènesulfonamide ou la bromamine-T comme oxydant et le chlorure de ruthénium (III) comme catalyseur en milieu acide (Schéma 21) [72].

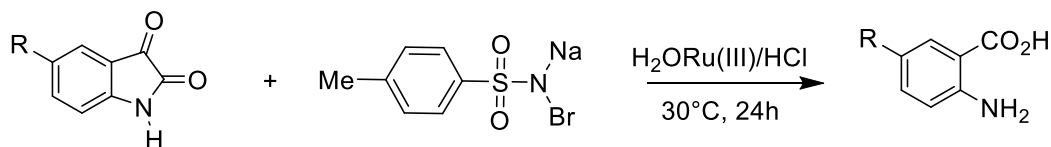


Schéma 21

III.4. Réduction des isatines: synthèse des indoles et des 2-oxindoles

Les réactions de réduction de l'isatine dans des conditions différentes conduisent à la formation d'indoles et d'oxindoles. La réduction de l'isatine avec l'hydruure de lithium et d'aluminium dans la pyridine donne des indoles avec des rendements modérés. L'utilisation de THF comme solvant sous atmosphère inerte donne cependant de meilleurs rendements. L'alkylation chimiosélective de l'isatine en C-3 ou N-1 accompagnée d'une réduction utilisant des hydrures métalliques conduit à la formation de 1- ou 3- alkylindoles (Schéma 22) [73].

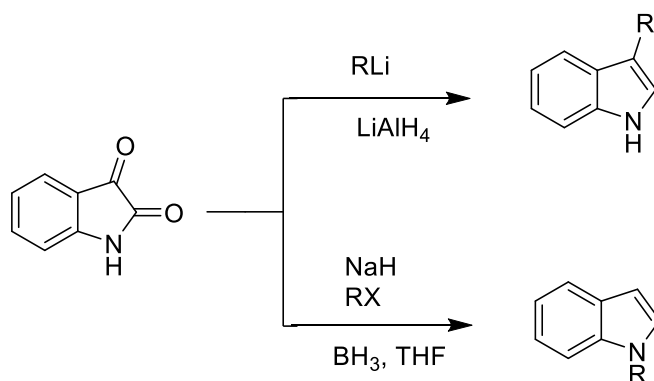


Schéma 22

La réduction de la 5,6-dibromoisatine en utilisant une solution de BH_3 dans du THF fournit du 5,6-dibromoindole avec 68% de rendement (Schéma 23) [74].

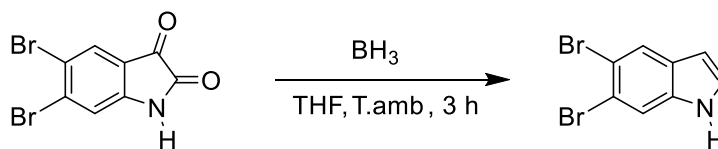


Schéma 23

La N- (3-chloropropyl) -5-nitroisatine subit une réduction par traitement avec du $NaBH_4$ en présence de $ZrCl_4$ pour donner le N- (3-chloropropyl) -5-nitroindole (Schéma 24) [75].

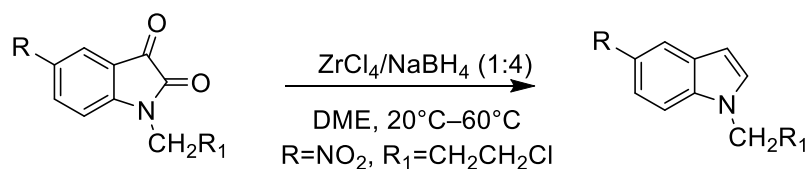


Schéma 24

III.5. Synthèse des 2-Oxindoles d'isatines

Les oxindoles sont bien connus parmi les différents dérivés d'isatine et présentent un intérêt biologique potentiel comme les antibactériens, les inhibiteurs de la kinase [76], les antagonistes des récepteurs de la progestérone [77], les inhibiteurs de la CDK₂ (kinases dépendantes des cyclines) [78], les inhibiteurs de la PDE4 (enzyme phosphodiesterase) [79], les agents anti-VIH [80] et les agents antitumoraux [81]. Les oxindoles constituent un motif structural commun dans divers produits naturels et des composés biologiquement actifs tels que les alcaloïdes [82-83], les 3-hydroxy-2-oxindoles substitués sont également des structures centrales importantes dans de nombreux produits naturels et composés pharmaceutiques [84]. Bien que la réduction des isatines constitue la principale méthode de synthèse des oxindoles, il existe plusieurs autres procédés de conversion des isatines en oxindoles, par exemple la N-benzoylation de l'isatine suivie d'un traitement avec de l'hydrazine à 140°C donne le N-benzyloxindole (Schéma 25) [85].

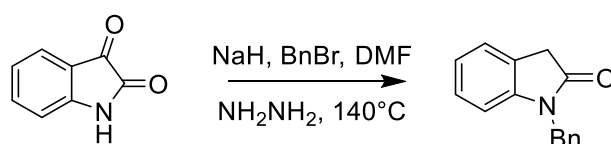


Schéma 25

III.6. Synthèse des 2-Oxindoles spiro-fusées:

Les composés à armatures cycliques spiro-fusionnées sont des cibles synthétiques attrayantes en raison de leur large application dans le domaine de la chimie médicinale, de leur valeur thérapeutique. L'application des isatines dans la synthèse de ces composés a été récemment examinée [86]. Étant donné qu'un traitement détaillé du sujet dépasse le cadre de ce chapitre, des exemples représentatifs d'applications de l'isatine et de ses dérivés dans la synthèse des spiro-oxindoles sont décrits dans cette section.

La condensation des isatines avec les 1,3-diamines et les 1,2-diamines conduit à la formation de 2-oxindoles spiro-condensés. Par exemple, la condensation des isatines avec la 2-aminobenzylamine dans le méthanol a été rapportée pour produire les 2-oxindoles spiro-fusionnés à la tétrahydroquinazoline (Schéma 26) [87].

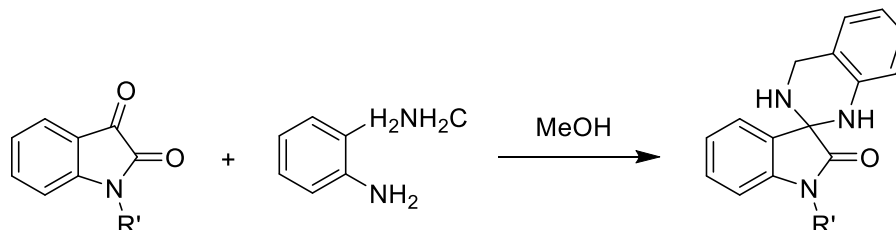


Schéma 26

Cependant, cette réaction dans l'acide acétique au reflux a donné les dérivés de quinolinone en tant que produit principal. La réaction de l'isatine et d'une o-diamine 3,4-diaminofurazane donne un produit ayant un anneau de 2-oxindole spiro-condensé à la 1,2,5-oxadiazoloimidazolidine (Schéma 27) [88].

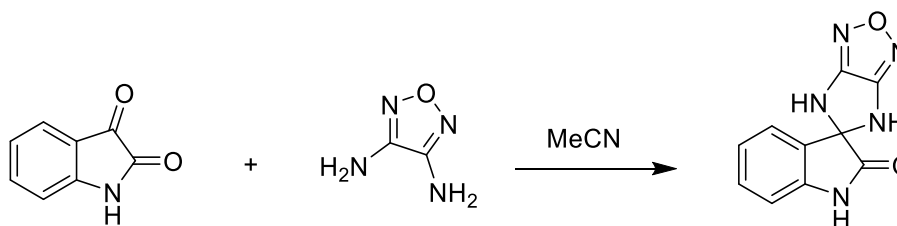


Schéma 27

IV. Activités biologiques de l'isatines:

On découvre chaque année de nouvelles molécules comportant le noyau l'isatine, parmi ces molécules, nombreuses sont celles qui possèdent un intérêt en chimie médicinale. La recherche d'analogues plus actifs pour la conception de nouveaux médicaments a accru considérablement l'intérêt porté par les chimistes à ces structures.

IV.1. Activité anticonvulsivante:

Les dérivés d'isatine ont été rapportés comme possédant une activité anticonvulsivante [89], les oxindoles 3-hydroxy-3-substitués dérivés de l'isatine, la 3-(4-thiazolidone-2-hydrazono) -isatine, la 1-morpholinométhyl-3- (aryloxy arylthioacétylhydrazono) - isatine et les spiroazétidinones à base d'isatine ont montré une activité importante.

Par conséquent, on peut s'attendre à ce que les hydrazones, les bases de Schiff et de Mannich d'isatine présentent également une activité anticonvulsivante significative [90]. Le composé (Figure 2) est un exemple d'anticonvulsivant puissant, avec 87% de protection à 100 mg / kg.

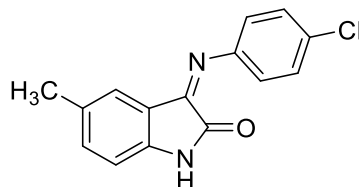


Figure 2

La N-méthyl-5-bromo-3-(p-chlorophenylimino) isatine présentait une meilleure activité que les médicaments classiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine et l'acide valproïque [91].

IV.2. Activité anti-HIV :

Depuis l'émergence du SIDA associé au HIV (human immunodeficiency virus), la découverte de nouveaux composés antiviraux est devenue une priorité pour la recherche. Dans ce cadre, il a été démontré que les dérivés d'isatine N-méthylisatin-beta-4':4'Diethylthiosemicarbazone (figure3) et les dérivés d'isatine N-allylisatin-beta-4':4'Diallylthiosemicarbazone (Figure 4) possèdent une bonne capacité d'inhiber la réplication du virus de SIDA (HIV-1) dans les cellules infectées chroniquement. [92].

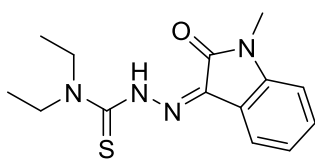


Figure 3

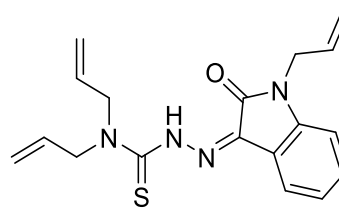


Figure 4

IV.3. Activité anticancéreuse :

L'isatine peut être utilisé en tant qu'agent prophylactique pour prévenir le cancer induit par les radicaux libres et comme agent chimiothérapeutique pour tuer les cellules cancéreuses [93].

Des dérivés halogénés d'hydrazine ont également été rapportés comme présentant une activité anticancéreuse. Par exemple, le composé 5-bromo-3-o-nitrophénylisatine hydrazone était actif par voie intramusculaire contre le carcinoma de Walker-256 et la

série de 5-bromo- (2-oxo-3-indoliny) thiazolidine-2,4-diones substituées par différentes bases de Mannich ont montré qu'elles présentaient une activité antileucémique contre la leucémie lymphocytaire P388 chez la souris [94].

IV.4 Activité antibactérienne :

Plusieurs agents antibactériens à base d'isatine ont été cités dans la littérature, notamment isatin-3-isonicotinyldiazone, isatinazine et ses bases de Mannich qui ont été synthétisés.

Ces composés ont été criblés pour leur activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives [95]

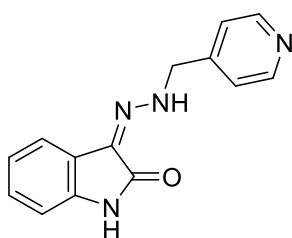


Figure 5

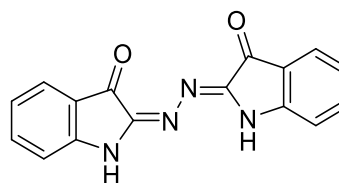


Figure 6

IV.5. Activité antioxydante:

George et al. ont étudié l'activité antioxydante des oxadiazolypyrimidinones dérivés indole [96].

Ils ont révélé que le composé 3-((5-(4-(4-isopropylphenyl)-6 methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) imino) indolin-2-one avec substitution isopropyle présentait la meilleure activité de piégeage de radicaux libres, comparable à celle de l'acide ascorbique.

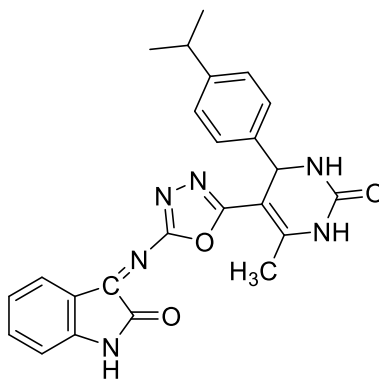


Figure 7

IV.6. Activité antipaludique:

Certains chimistes ont synthétisé une nouvelle série d'hybrides thiolactone-isatine conduit à la découverte des sous-produits tétracycliques qui présentaient une activité antiplasmodium supérieure. Cette série a signalé une activité antipaludique contre la souche résistante à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* [97]. Une nouvelle série de 1*H*-1,2,3-triazole attaché 7- hybrides chloroquinoléine-isatine a été synthétisé et évalué pour l'activité antipaludique.[98].

IV.7. Activité anti-inflammatoire et analgésique

Un grand nombre de dérivés d'isatine, dans la littérature récente, ont été signalés pour présenter une activité analgésique et anti-inflammatoire [99].

Une série de nouvelles bases de Schiff de l'isatine a été synthétisée par condensation d'imesatin avec différents aldéhydes aromatiques et criblés pour l'activité analgésique par le procédé d'immersion de queue. Les composés contenant des groupes donneurs d'électrons présentent une meilleure activité analgésique que les groupes attracteurs d'électrons [100].

Une autre série de dérivés d'isatine, tels qu'isatin-3-[N2-(2-benzalaminothiazol-4-yl)] hydrazones ont été prélevés et leur activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique a été évaluée en utilisant l'indométhacine comme standard [101].

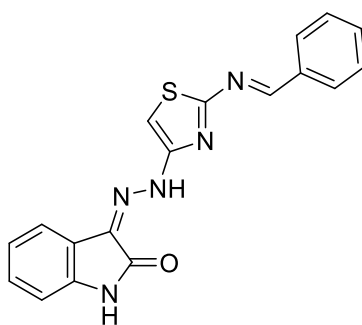


Figure 8

IV.8. Activité anxiolytique:

Les dérivés de l'isatine comme les bases de Schiff de N-méthyl, N-acetyl isatine, 5-hydroxy-isatine et l'acide isatinic agissent comme des agents anxiolytiques. Une nouvelle série de dérivés de 5-hydroxy-isatine a été synthétisée par hydroxylation du cycle aromatique a montré un effet anxiolytique doux [102].

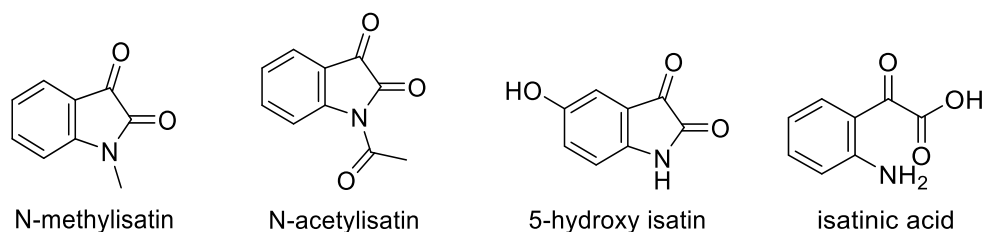


Figure 9

V. Conclusion :

Dans cette première partie, nous avons donné un aperçu bibliographique sur l'intérêt de l'isatine et ses dérivés utilisés aussi bien dans le domaine médical que thérapeutique. Nous avons également décrit les méthodes de préparation classiques et quelques autres, parmi les plus significatives, rapportées dans la littérature.

L'isatine et ses dérivés possèdent de nombreuses propriétés anticonvulsivantes, anti-VIH, anticancéreuses, antibactériennes, antioxydantes, antipaludiques, anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques.

L'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux composés dérivés de 5-Chloroisatine, ainsi qu'à l'étude de leurs activités anticorrosives et biologiques.

Références bibliographiques:

- [1] J.F.M. Da Silva, S.J Garden, AC Pinto, *J. Brazilian Chem. Society.* 200112(3): 273-324.
- [2] B Bhrigu, D. Pathak, N Siddiqui, M.S Alam, W Ahsan, *Inter. J. Pharmaceut. Sci. Drug. Res.*, 2010; 2(4): 229-235.
- [3] J Bergman., J.O. Lindström; U. Tilstam, *Tetrahedron* 1985, 41, 2879.
- [4] P. Ratnamala, RP Sonawane, R Rahul. RR, Tripathi, *Inter Lett Chem Phy Astronomy*, 2013; 7(1): 30-36.
- [5] N Lashgari, GM Ziarani, *Rev. Accounts ARKIVOC*, 2012 (1): 277-300.
- [6] T. Sandmeyer, 1919. Über Isonitrosoacetanilide und deren Kondensation zu Isatinen. *Helv. Chim. Acta* 2: 234–242.
- [7] B.V Silva, P.M. Esteves, A.C. Pinto. 2011a.. *J. Braz. Chem. Soc.* 22: 257–263.
- [8] B.V., Silva, F.A. Violante, A.C. Pinto, L.S. Santos. 2011b. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 25: 423–428
- [9] A.A. Kurkin., Bernovskaya, and M.A. Yurovskaya. 2011. *Chem. Heterocycl. Compd.* 46: 1497–1504..
- [10] P.G. Gassman., B.W. Cue Jr., and T.-Y. Juh. 1977. *J. Org. Chem.* 42: 1344–1348.
- [11] B.C.G., Soderberg, S.P. Gorugantula, C.R. Howerton, J.L. Petersen, S.W. Dantale. 2009. *Tetrahedron* 65: 7357–7363.
- [12] Ma, H.M., Z.Z. Liu, and S.Z. Chen. 2003. *Chin. Chem. Lett.* 14: 468–470.
- [13] I.V.P . Raj., T.M. Shaikh, , A. Sudalai. 2010. *Acta Chim. Slov.* 57: 466–469.
- [14] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, Ch. Suresh Reddy, A. D. Krishna, *Indian Inst ChemTech, Syn* 2007(5): 693-696
- [15] B.R Boar, *Cross AJ* (1993) *Int Appl* 70.
- [16] J Tatsugi, K Ikuma, Y Izawa (1996) *Heterocycl* 43: 7-10.
- [17] J. M Muchowski, P. H Nelson (1980) *Tetrahedron Lett* 21: 4585.
- [18] O.M Radul, GI Zhungietu, MA Rekhter, S.M Bukhanyuk (1980). *Khim Geterotsikl Soedin*: 1562.
- [19] O.M Radul, G.I Zhungietu, M.A Rekhter, S.M Bukhanyuk (1983) *Khim Geterotsikl Soedin* 19: 353.
- [20] K.C Majumdar, AK Kundu, P Chatterjee (1996) *J Chem Res* 460.
- [21] S. J Garden, J.C Torres, L.E da Silva, A.C Pinto (1998) *Synth Commun* 28:1679-1689.
- [22] S.E Webber, J. Tikhe, S.T Worland, S.A Fuhrman, T.F Hendrickson., (1996) *J Med Chem* 39: 5072-5082.
- [23] J.T Nguyen, J.A Wells (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 7533-7538.
- [24] J.E Dombrowski, PG Mattingly (1990) *Eur Pat Appl*: 11.
- [25] G.M.J. Coppola (1987) *J Heterocyclic Chem* 24: 1249-1251.
- [26] A.C Pinto, FSQ Silva, RB Silva (1994) *Tetrahedron Lett* 35: 8923-8926.
- [27] D.S.C,Black , M. C Bowyer, M.M Catalano, A.J Ivory, P.A Keller, (1994) *Tetrahedron* 50: 10497-10508.
- [28] S. Nishigashi , M Sakae, S Takamatsu (1986) *Jpn. KokaiTokkyoKoho*.
- [29] S. Nishigashi , M Sakae, S Takamatsu (1986) *Jpn. KokaiTokkyoKoho* 2.
- [30] D.S.C Black, G.I Moss (1987) *Aust J Chem* 40: 129.
- [31] F Collino, S Volpe (1982) *Boll Chim Farm* 121: 408-420.
- [32] C Berti, L Greci (1981). *Synth Commun* 11(9): 681.
- [33] C Berti, L Greci, R Andruzzi, A.J Trazza (1982). *Org Chem* 47: 4895-4899.
- [34] M Papadopoulou, A.J Varvoglis (1983) *Chem Res*: 66.

- [35] A. B Tomchin, I.V Tumanova (1990) *Zh Org Khim* 26: 1327.
- [36] J Gasparic, T Vontor, A Lycka, D Snobl (1990) *Collect Czech Chem Commun* 55: 2963-2966
- [37] S.M .Roopan,.F.R.N. Khan, and N.T. Selven. 2010.. *J. Pharm. Res.* 3: 950–952.
- [38] X.-C., Qiao, S.-F. Zhu,, Q.-L. Zhou. 2009. *Tetrahedron Asymmetry* 20: 1254–1261.
- [39] B., P. Alcaide, Almendros, C. Aragoncillo. 2010. *Eur. J. Org. Chem.* 2010: 2845–2848.
- [40] P. Shanmugam, V. Vaithiyanathan. 2008.. *Tetrahedron* 64: 3322–3330.
- [41] P., V. Shanmugam, Vaithiyanathan, and B. Viswambharan. 2006. *Tetrahedron* 62: 4342–4348.
- [42] V. Singh, S. Batra. 2008.. *Tetrahedron* 64: 4511–4574.
- [43] D. Basavaiah, A.J. Rao. 2003. *Tetrahedron Lett.* 44: 4365–4368.
- [44] Y.M., Chung, Y.J. Im, and J.N. Kim. 2002.. *Bull. Korean Chem. Soc.* 23: 1651–1654.
- [45] S.J. Garden, J.M.S. Skakle. 2002. *Tetrahedron Lett.* 43: 1969–1972.
- [46] D., Basavaiah, A.J. Rao, and T. Satyanarayana. 2003. *Chem. Rev.* 103: 811–891.
- [47] F. Zhong, X. Han, Y. Wang, Y. Lu, *Angewandte Chemie*, 2011 132(34) 7983–7987
- [48] X.-Y., Guan, Y. Wei, and M. Shi. 2010 *Chem. Eur. J.* 16: 13617–13621.
- [49] K., S. Aikawa, Mimura, Y. Numata, and K. Mikami. 2011. *Eur. J. Org. Chem.* 62–65.
- [50] L., S. Liu, Zhang, F. Xue, G. Lou, H. Zhang, S. Ma, and W. Duan 2011. *Chem. Eur. J.* 17: 1791–1795.
- [51] M.N., Elinson, V.M. Merkulova, A.I. Ilovaisky, A.O. Chizhov, P.A. Belyakov, F. Barba, and B. Batanero. 2010. *Electrochim. Acta* 55: 2129–2133.
- [52] M.N.S., Rad, A. Khalafi-Nezhad, S. Babamohammadi, and S. Behrouz. 2010.. *Helv. Chim. Acta* 93: 2454–2466
- [53] E., Abele, R. Abele, O. Dzenitis, and E. Lukevics. 2003. *Chem. Heterocycl. Compd.* 39: 3–35
- [54] X., Liu, X.S. Huang, N. Sin, B.L. Venables, and V. Roongta. 2010. *Magn. Reson. Chem.* 48: 873–876.
- [55] A.C., Pinto, A.A.M. Lapis, B.V. da Silva, R.A. Bastos, J. Dupont, and B.A.D. Neto. 2008.. *Tetrahedron Lett.* 49: 5639–5641
- [56] H., Pervez, M.S. Iqbal, M.Y. Tahir, M.I. Choudhary, K.M. Khan. 2007.. *Natl. Prod. Res.* 21: 1178–1186.
- [57] S.S., Konstantinovic B.C. Radovanović, S.P. Sovilj, and S. Stanojević. 2008. *J. Serb. Chem. Soc.* 73: 7–13.
- [58] S.S., Konstantinovic, B.C. Radovanović, Z.B. Todorovic, and S.B. Ilic. 2007. *J. Serb. Chem. Soc.* 72: 975–981.
- [59] A., Rai, S.K. Sengupta, and O.P. Pandey. 2005. *Spectrochim. Acta Part A* 61: 2761–2765.
- [60] S.K., Sridhar, S.N. Pandeya, J.P. Stables, and A. Ramesh. 2002.. *Eur. J. Pharm. Sci.* 16: 129–132.
- [61] S.K. Sridhar, A. Ramesh. 2001. *Biol. Pharm. Bull.* 24: 1149–1152.
- [62] B., Srinivas, V.R. Priya, G.S. Babu et al. 2010. *Der. Pharm. Chem.* 2: 378–384.
- [63] H., Adibi, M.M. Khodaei, P. Pakravan, R. Abiri. 2010.. *Pharm. Chem. J.* 44: 219–227.
- [64] L. Somogyi, 2001. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 74: 873–881

- [65] G.N., Nugumanova, , R.G. Tagasheva, S.V. Bukharov, D.B. Krivolapov, I.A. Lativinov, V.V. Syakaev, and N.A. Mukmeneva. 2009. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 58: 1934–1938.
- [66] R.M. Piccirilli, F.D. Popp. 1973. *J. Heterocycl. Chem.* 10: 671–673.
- [67] G.S., Singh, N. Siddiqui, and S.N. Pandeya. 1993a. *Arch. Pharm. Res.* 15: 272–274.
- [68] G.S., Singh, N. Siddiqui, and S.N. Pandeya. 1993b. *Asian J. Chem.* 4: 788–791.
- [69] S.B., Bari, A.O. Agrawal, and U.K. Patil. 2008. *J. Sci. Islam. Rep. Iran.* 19: 217–221.
- [70] P.P., Sharma, S.N. Pandeya, R.K. Roy, Anurag, K. Verma, S. Gupta. 2009.. *Int. J. Chem. Technol. Res.* 1: 758–763
- [71] T., Deligeorgiev, A. Vasilev, J.J. Vaquero, and J. Alvarez-Bulla. 2007. *Ultrasonics Sonochem.* 14: 497–501.
- [72] R. Jagadeesh, V., Puttaswamy, N. Vaz, N.M.M. Gowda. 2008.. *AIChE J.* 54: 756–765.
- [73] J.F.M., da Silva, S.J. Garden, and A.C. Pinto. 2001. *J. Braz. Chem. Soc.* 12: 273–324 and references there in.
- [74] A., Mollica, A. Stefanucci, F. Feliciani, G. Lucente, and F. Pinnen. 2011.. *Tetrahedron Lett.* 52: 2583–2585.
- [75] Y., Torisawa, T. Nishi, and J.-I. Minamikawa. 2001. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 829–832.
- [76] S., Messaoudi, M. Sancelme, V. Polard-Housset, B. Aboab, P. Moreau, M. Prudhomme. 2004. *Eur. J. Med. Chem.* 39: 453–458.
- [77] A., Fensome, R. Bender, J. Cohen, M.A. Collins, V.A. Mackner, L.L. Miller, and J.W. Ullrich. 2002.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 3487–3490.
- [78] A., Dermatakis, K.-C. Luk, and W. De Pinto. 2003 *Bioorg. Med. Chem.* 11: 1873–1881.
- [79] C., Hulme, G.B. Poli, F.-C. Huang, J.E. Souness, and S.W. Djuric. 1998. Quaternary substituted PDE4 inhibitors I: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8: 175–178.
- [80] G., Kumari, M. Nutan, M. Modi, S.K. Gupta, and R.K. Singh. 2011. *Eur. J. Med. Chem.* 46: 1181–1188
- [81] A.S. Girgis, 2009.. *Eur. J. Med. Chem.* 44: 1257–1264.
- [82] R., Shintani, M. Inoue, and T. Hayashi. 2006.. *Angew. Chem. Int. Ed.* 118: 3431–3434
- [83] P. Chauhan, S. Chimni. 2010. *Chem. Eur. J.* 16: 7709–7713
- [84] N.V., Hanhan, A.H. Sahin, T.W. Chang, J.C. Fettinger, A.K. Franz. 2010. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49: 744–747.
- [85] B.M. Trost, Y. Zhang. 2011.. *Chem. Eur. J.* 17: 2916–2922.
- [86] G.S. Singh, Z.Y. Desta. 2012.. *Chem. Rev.* 112: 6104–6155.
- [87] J., Bergman, R. Engqvist, C. Stalhandsk, H. Wallberg. 2003. *Tetrahedron* 59: 1033–1048
- [88] P.G., Gurevich, L.F. Sattarova, A.S. Petrovskiy, N.A. Frolova, B.P. Strunin, R.Z. Musin. 2010. *Chem. Heterocycl. Compd.* 46: 1527–1530.
- [89] B Malawska, *Curr Top Med. Chem*, 2005; 5(1): 69-85.
- [90] SK Sridhar, SN Pandeya, JP Stables, A Ramesh. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 16,129–132.
- [91] M Verma, SN Pandeya, KN Singh, JP Stables, *Acta Pharmaceutica*, 2004; 54(1): 49-56.
- [92] Y Teitz, D Ronen, A Vansover, T Stematsky, JL Riggs, *Antivir Res*, 1994; 24(4): 305-314.

- [93] M Premanathan, S Radhakrishnan, K Kulangiappar,, *Indian J. Med Res*, 2012; 136(5): 822-826.
- [94] K L Vine, JM Locke, M Ranson, SG Pyne, JB Bremner. *J Med Chem*, 2007, 50, 5109–5117.
- [95] S Ali, M Alam, *Arch Pharm Res*, 1994; 17(2): 131-133.
- [96] S. George , MK Parameswaran, AR Chakraborty, TK Ravi. *Acta Pharm*, 2008, 58, 119–129.
- [97] R. H Hans, IJ Wiid, PD van Helden, *Bioorg Med Chem Lett*, 2011; 21(7): 2055-2058.
- [98] R Raj, P Singh, P Singh, J Gut, PJ Rosenthal, V Kumar, *Eur J Med Chem*, 2013; 62:590-596.
- [99] E Abele, R Abele, O Dzenitis, E Lukevics, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2003; 39(1): 3-35.
- [100] RP Chinnasamy, R Sundararajan, S Govindaraj, *J Adv PharmaceutTech Res*, 2010; 1(3): 342-347..
- [101] E Venkateshwarlu, RJ Venkateshwar, K Umasankar, G Dheeraj, *J Pharmaceut Clinical Res*, 2012; 5(4): 187-190.
- [102] M Pal, Sharma, N. K Priyanka, K. K Jha, *J. Adv. Sci .Res*,2011;2(2):

Chapitre II :
**Réaction d'alkylation de 5-chloro-1*H*-
indole-2,3-dione et quelques réactions
particulières : vers de nouveaux
composés**

I. Introduction:

L'isatine et ses dérivés comme 5-Chloro-Isatine ont pris un essor important dans la recherche fondamentale et appliquée en raison de leur potentiel d'application dans la chimie médicinale. Ils renferment un vaste éventail des propriétés pharmaceutiques et biologiques et aussi comme des agents thérapeutiques pour certaines maladies dégénératives [1,2].

La 5-Chloro-isatine, chimiquement connue sous le nom de «5-Chloro-1*H*-indole-2,3-dione», est un composé polyvalent [3,4] qualifié de former un grand nombre de molécules hétérocycliques, qui jouent un rôle important dans le processus de la découverte des médicaments, ils présentent des propriétés antiépileptiques, anti-HIV, antifongiques [5], antimicrobiennes [6]. En effet, la littérature montre un nombre important de composés hétérocycliques susceptibles d'être utilisés dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire formant ainsi des composés hautement fonctionnalisés [7], ayant des activités anticonvulsantes [8], antioxydantes [9], anticancéreuses [10] et anti-inflammatoires [11].

Dans le but de synthétiser des nouveaux dérivés de 5-chloro-isatine qui à leur tour seront utilisés comme réactifs de départ dans un grand nombre de réactions chimiques, nous avons étudié l'action entre 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione et les halogénures d'alkyle, le chlorure de benzyle, l'iodure de méthyle et d'autres agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide/liquide, qui fait intervenir une base moins forte telle que le carbonate de potassium dans le DMF, en présence d'un catalyseur [12-14].

II. Alkylation de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione, caractérisations spectrales et étude cristallographique:

II.1. Action des chaînes carbonées monohalogénées:

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes concentrés sur la formation des nouveaux composés hétérocycliques à longues chaînes par l'intermédiaire de la N-alkylation entre 5-Chloroisatine et les différents halogénures d'alkyle à température ambiante en appliquant la méthode de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, en présence du carbonate de potassium, du bromure de tétra-*n*-butylammonium

(BTBA), dans le N,N-diméthylformamide. Dans tous les cas, la réaction conduit aux N-alkylchloroisatines **2-11** correspondantes avec un bon rendement (Schéma 29).

Les structures des composés alkylés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C).

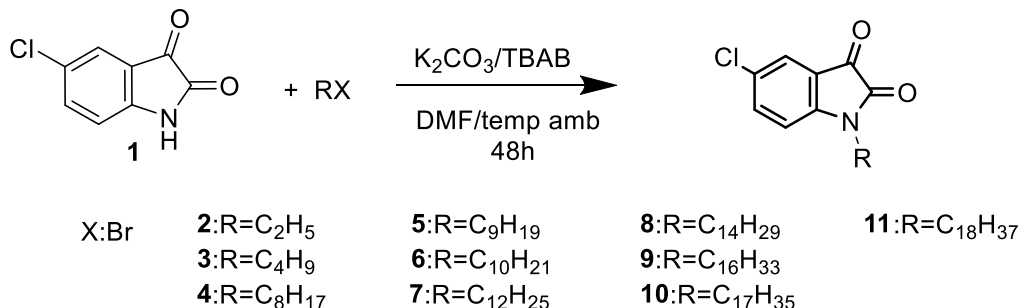


Schéma 29

II.1.1. Caractérisations spectrales du composé **2**:

Le spectre RMN ^1H du composé N-alkylé **2** dans CDCl_3 montre en particulier, les signaux relatifs aux groupes alkyles, un quadruplet à 3.72 ppm relatif aux protons de CH_2 adjacents aux atomes d'azote, un triplet à 1.28 ppm correspondant au groupement CH_3 , mettant en évidence la disparition du singulet relatif au proton NH.

Le spectre RMN ^{13}C montre les signaux relatifs aux carbones des groupes alkyles portés par l'atome d'azote à 3.72, les deux déplacement chimiques de 163.38 et 186.65 ppm correspondent aux carbones des carbonyles en position 2 et 3.

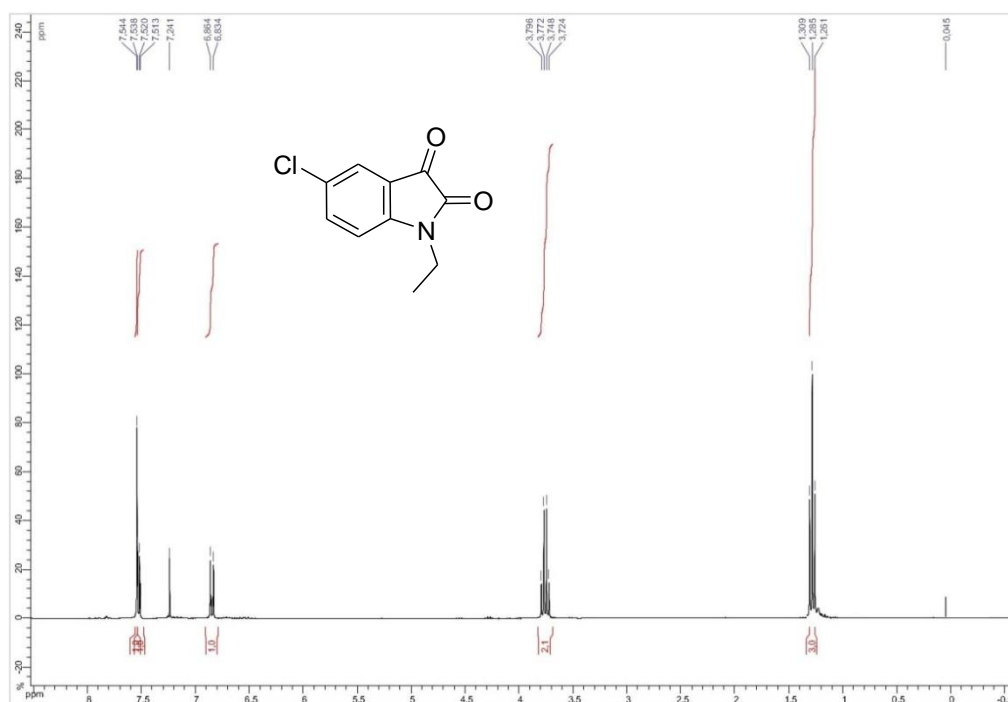


Figure 10: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **2**.

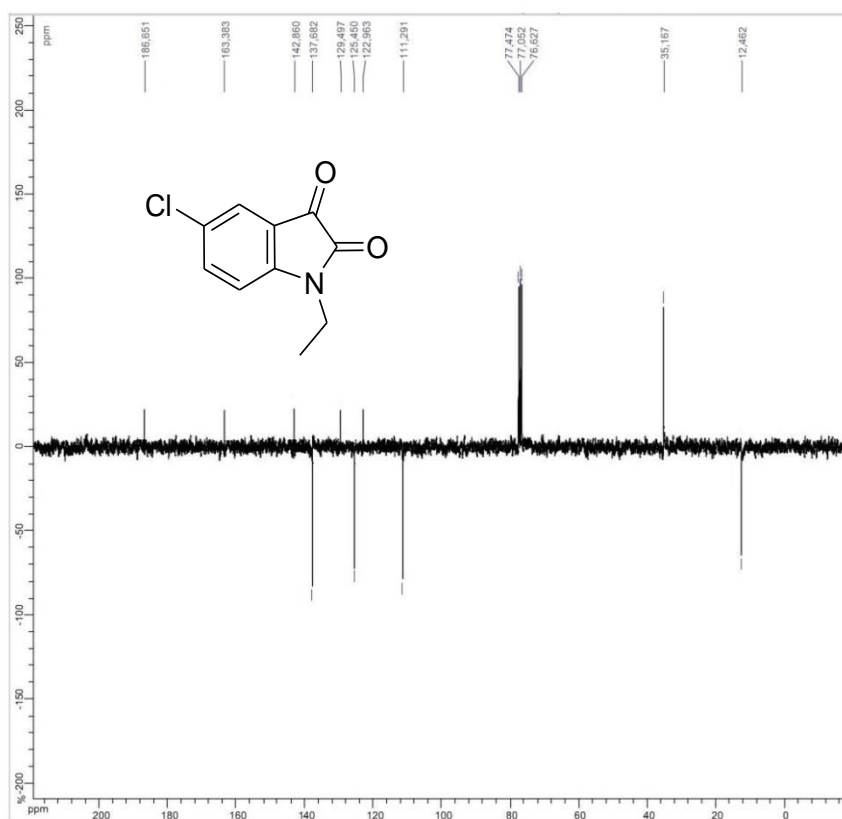


Figure 11 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 2

II.2. Action de l'iodure de méthyle:

Dans le but de valoriser d'autres composés issus de la 5-Chloro-Isatine qui peuvent présenter des activités potentielles, nous avons étudié l'action de l'iodure de méthyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide dans le diméthylformamide en présence de K_2CO_3 et un catalyseur (Schéma 30).

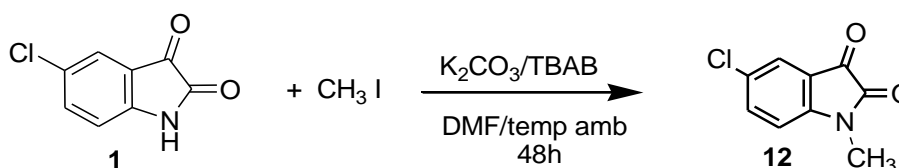


Schéma 30

II.2.1. Caractéristiques spectrales du composé 12:

On observe sur le spectre RMN ^1H , la présence d'un singulet à 3.23 ppm attribué au groupement CH_3 . On peut noter également la présence de trois doublets dédoublés relatifs aux protons aromatiques à 7.56 ppm, 7.54 ppm, 6.82 ppm. La RMN ^{13}C révèle d'un signal à 35.16 ppm attribuable au groupe méthyle. On observe également que les

trois carbones quaternaires du cycle aromatique résonnent à 143.69, 130.95 et 121.63 ppm.

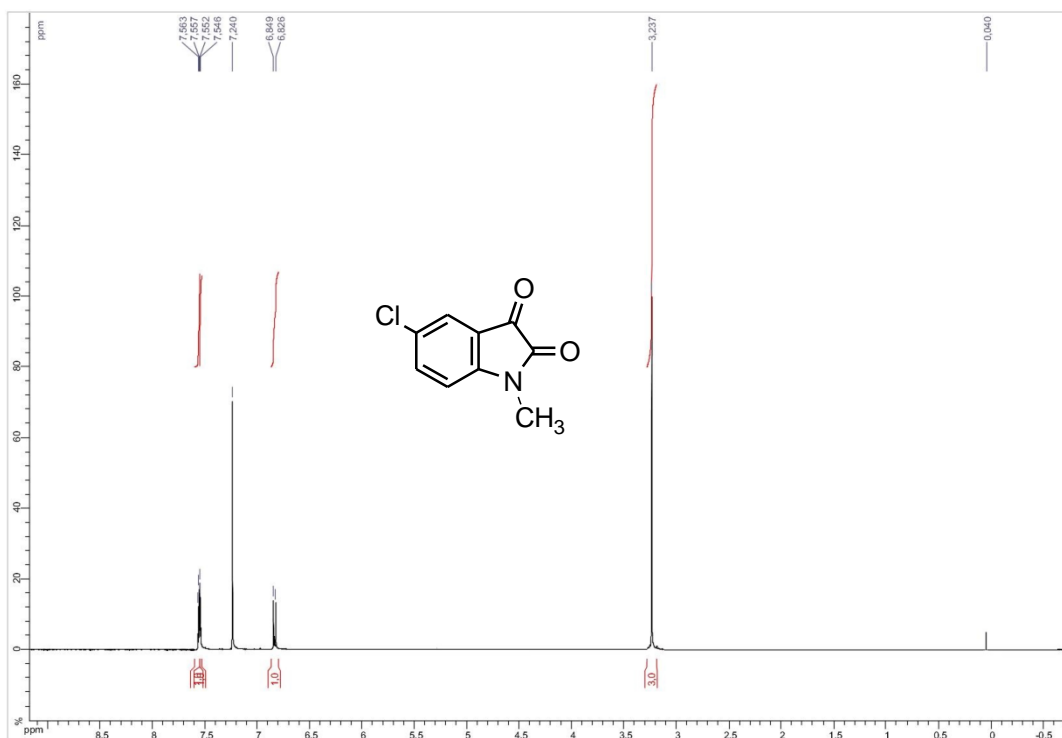


Figure 12 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 12.

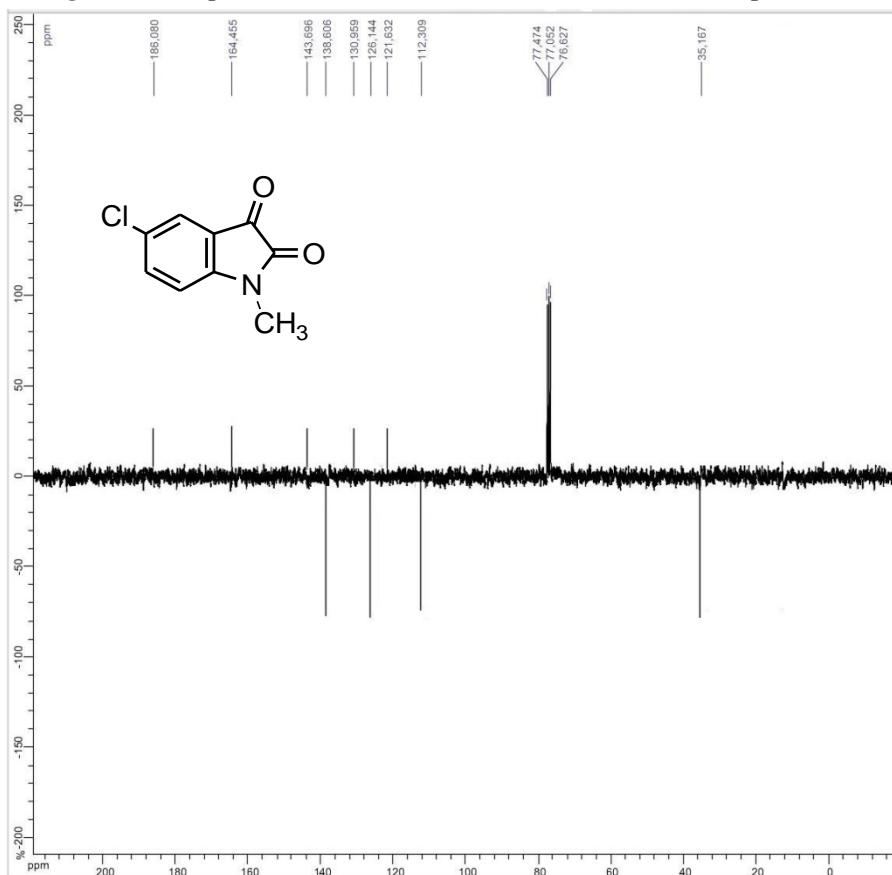


Figure 13 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 12

II.2.2. Etude cristallographique du composé 12:

L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il se cristallise dans le système monoclinique.

La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *P2₁/c*. La structure moléculaire du composé **12** est présentée dans la figure 14. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 1.

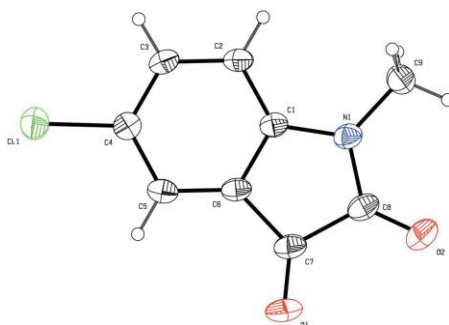


Figure 14 : Représentation ORTEP du composé 12.

Tableau 1: Données cristallographiques du composé 12

$C_9H_6ClNO_2$	$F(000) = 400$
$Mr = 195.60$	$D_x = 1.532 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinique, <i>P2₁/c</i>	Radiation type : Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 3.9766 (4) (\text{\AA})$	Cell parameters from 4975 reflections
$b = 11.9503 (13) (\text{\AA})$	$\theta = 2.9\text{--}25.6^\circ$
$c = 17.947 (2) (\text{\AA})$	$\mu = 0.41 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 96.163 (3)^\circ$	$T = 300 \text{ K}$
$V = 847.94 (16) (\text{\AA}^3)$	Prism, red
$Z = 4$	$0.29 \times 0.11 \times 0.11 \text{ mm}$
Bruker APEXII CCD diffractometer	2080 independent reflections
φ et ω scans	1705 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Absorption correction: multi-scan (<i>SADABS</i> ; Bruker, 2009)	$R_{\text{int}} = 0.027$
$T_{\text{min}} = 0.697$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.7^\circ$
12975 measured reflections	$h = -5 \rightarrow 5$
Refinement on F^2	$k = -15 \rightarrow 15$
Least-squares matrix: full	$l = -22 \rightarrow 23$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
$wR(F^2) = 0.103$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$S = 1.05$	H-atom parameters constrained
2080 reflections	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0449P)^2 + 0.264P]$ where $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$
120 parameters	$(\Delta/\sigma) \text{ max} < 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.25 \text{ e \AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.23 \text{ e \AA}^{-3}$

II.3. Action du chlorure de benzyle:

L'action de 1.2 équivalents du chlorure de benzyle sur le 5-chloroisatine permet l'alkylation d'azotes dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, dans le DMF pendant 48 heures conduit, par la suite, à la formation du produit N-alkylé **13** avec un bon rendement (72%).

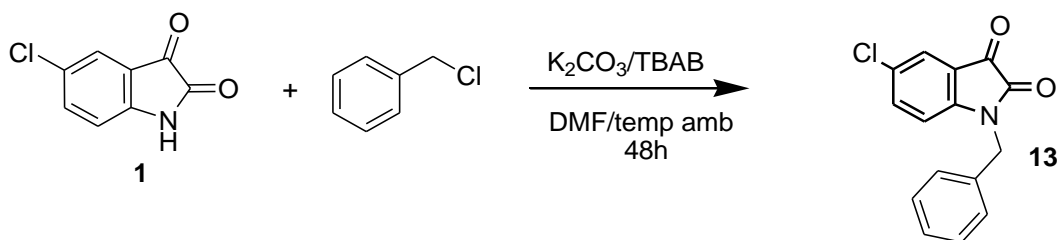


Schéma 31

II.3.1. Caractéristiques spectrales du composé 13:

Le spectre RMN¹H, représente un singulet superposé à 4.90 ppm correspondant au CH₂ de groupement benzyle et d'un multiplet entre 7.26 et 7.37 ppm représentant les protons benzéniques. De même, le spectre RMN¹³C du composé **13** présente en particulier, un signal à 164.45 ppm associé au groupe carbonyle en position 2, le carbone de la fonction cétone (C=O) est mis en évidence par un signal à 183.24 ppm.

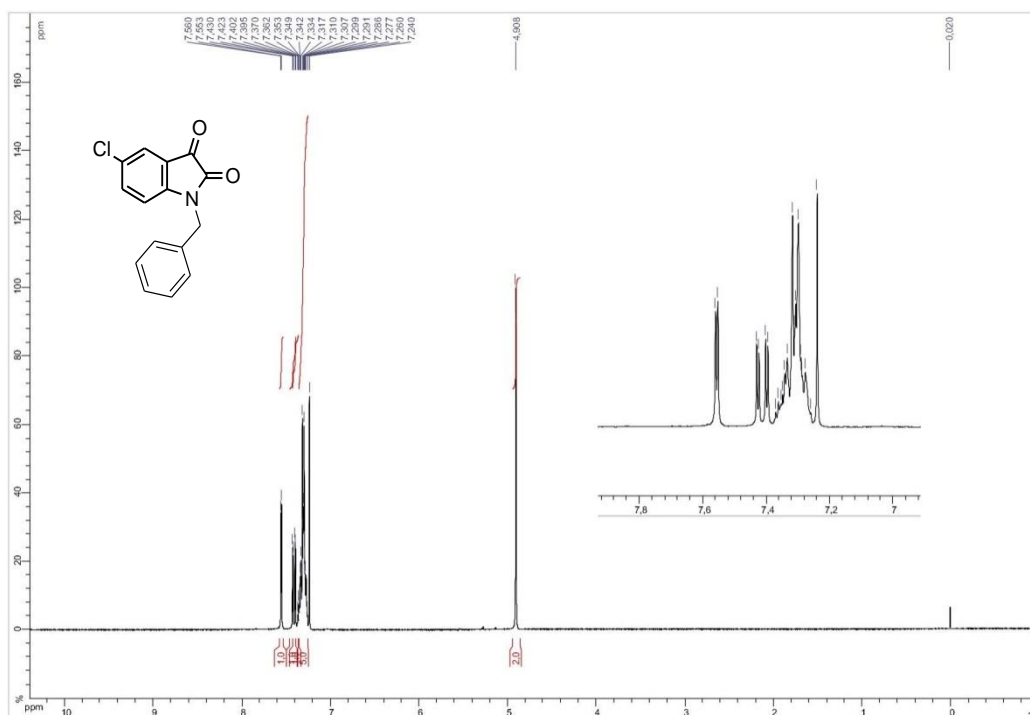


Figure 15 : Spectre RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **13**

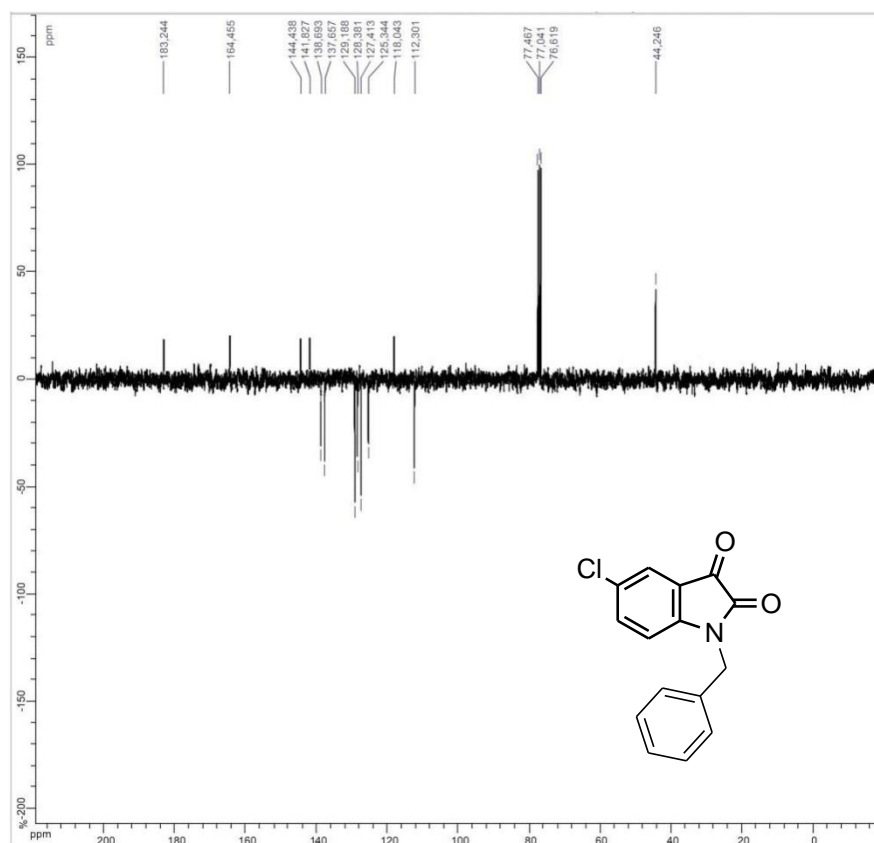


Figure 16 Spectre RMN ^{13}C du ($CDCl_3$; 75MHz) composé 13.

II.3.2. Etude cristallographique du composé 13 :

La cristallisation du composé 13 dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux oranges, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction aux rayons X afin de confirmer la structure proposée.

L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il se cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées dans le tableau 2.

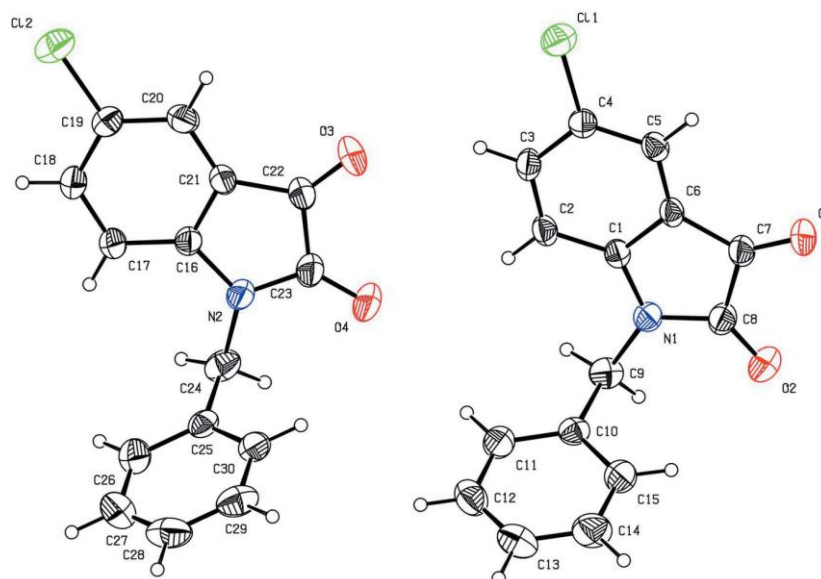


Figure17: Représentation ORTEP du composé 13

Tableau 2: Données cristallographiques du composé 13

$C_{15}H_{10}ClNO_2$	$Mr = 271.69$
Monoclinique, $P2_1/n$	$a = 4.4576 (2) (\text{Å})$
$b = 27.6646 (11) (\text{Å})$	$c = 20.9530 (8) (\text{Å})$
$\beta = 93.870 (2)^\circ$	$V = 2577.98 (18) (\text{Å}^3)$
$Z = 8$	$F(000) = 1120$
$D_x = 1.400 \text{ Mg m}^{-3}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ Å}$
Cell parameters from 9947 reflections	$\theta = 2.4\text{--}25.1^\circ$
$\mu = 0.29 \text{ mm}^{-1}$	$T = 296 \text{ K}$
Block, red	$0.32 \times 0.26 \times 0.19 \text{ mm}$
Bruker APEXII CCD diffractometer	6252 independent reflections
φ et ω scans	4206 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)	$R_{\text{int}} = 0.034$
$T_{\text{min}} = 0.694$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.4^\circ$
44717 measured reflections	$h = -5 \rightarrow 5$
Refinement on F^2	$k = -36 \rightarrow 36$
Least-squares matrix: full	$l = -27 \rightarrow 27$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
$wR(F^2) = 0.118$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$S = 1.02$	H-atom parameters constrained
6252 reflections	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0466P)^2 + 0.6966P]$ where $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$
343 parameters	$\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.22 \text{ e Å}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.29 \text{ e Å}^{-3}$

II.4. Action de bromure de cinnamyle:

Dans le cadre de synthétiser des dérivés associant le motif 5-Chloroisatine, nous avons étudié l'action de bromure de cinnamyle sur le composé **1** dans les conditions CTP en présence de K_2CO_3 comme base.

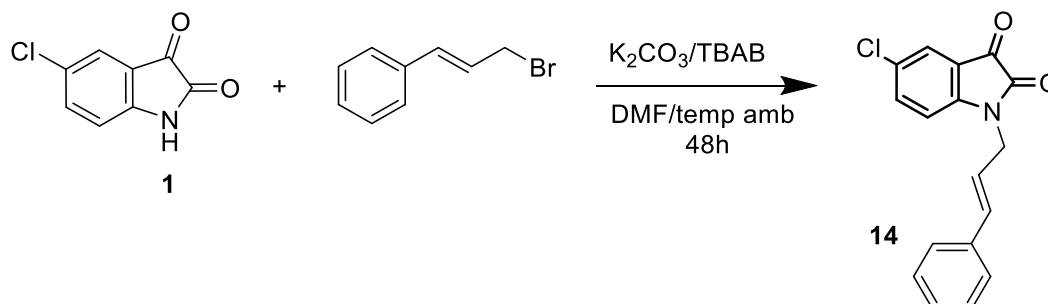


Schéma 32

II.4.1. Caractéristiques spectrales du composé 14:

La structure du composé alkylé **14** a été déterminée par la méthode de la résonance magnétique nucléaire RMN, le spectre RMN¹H (Figure 18) présente un multiple relatif aux protons aromatiques dans l'intervalle de 7.81 à 7.73.

Quant à la RMN¹³C (Figure 19), on note les signaux caractéristiques des carbonyles à 188.20 et 165.09 ainsi que le carbone méthylénique à 46.36ppm.

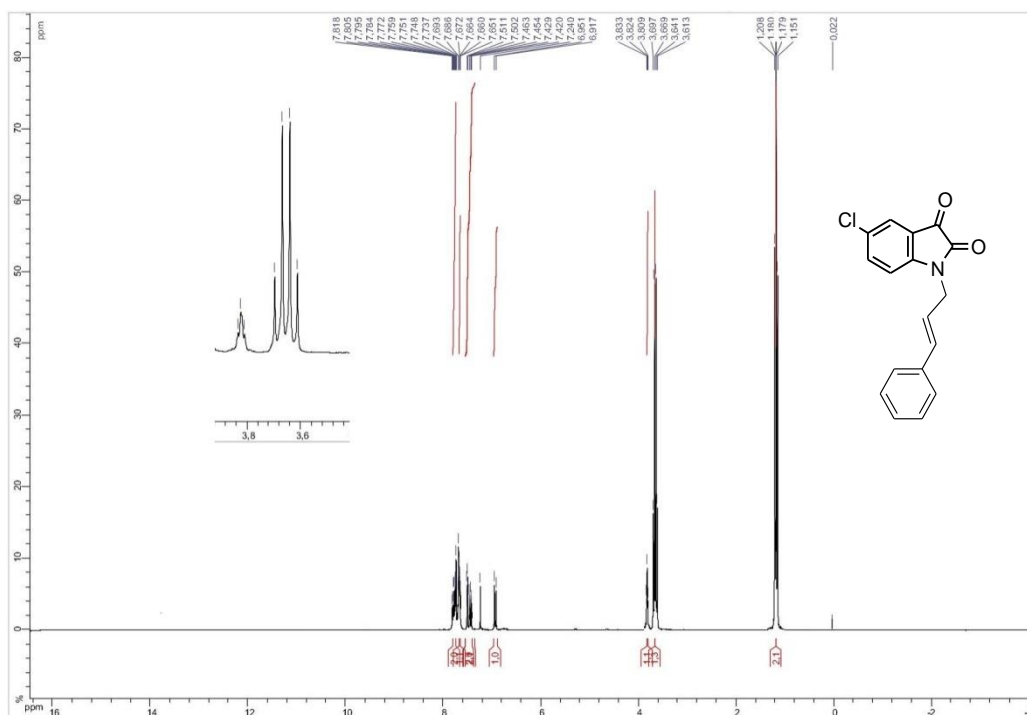


Figure 18 : Spectre RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **14**

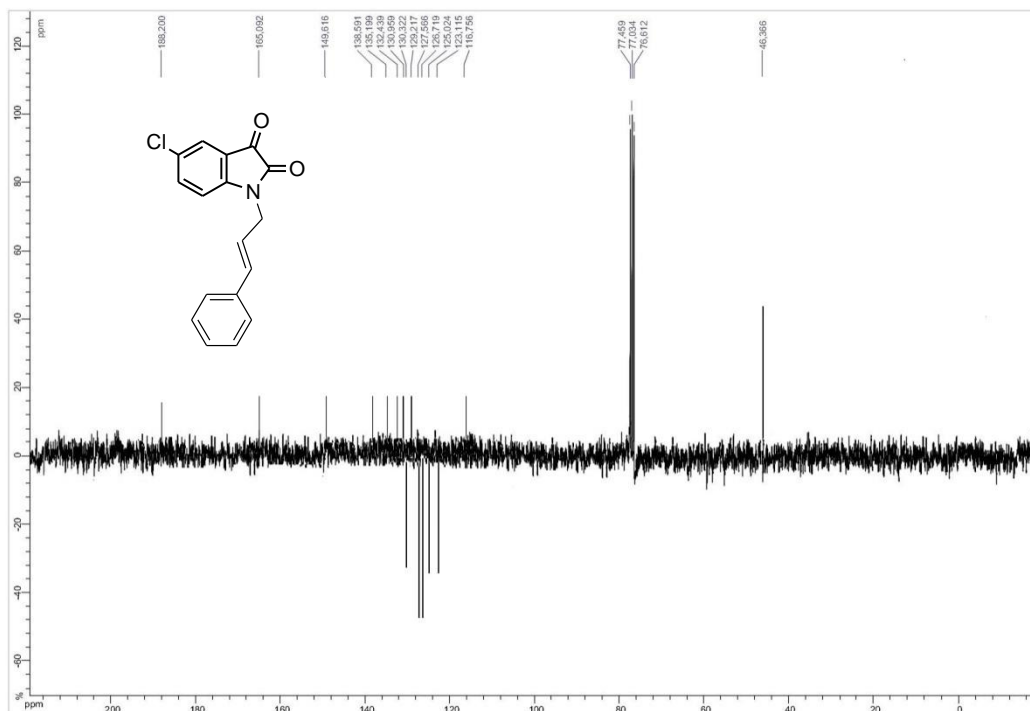


Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 14

II.5. Action du chlorhydrate de 2-chloro-*N,N*-diethylethylamine et de 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine

Nous avons étudié la réaction de N-alkylation de 5-Chloroisatin par les deux agents alkylants 2-chloro-*N,N*-diethylethylamine et 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide. Nous avons utilisé le carbonate de sodium comme base K_2CO_3 dans le diméthylformamide (Schéma 33 et Schéma 34).

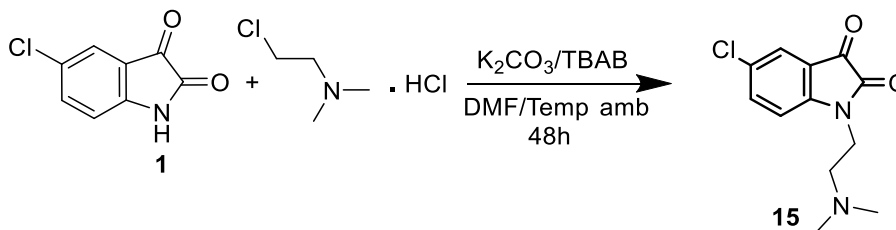


Schéma 33

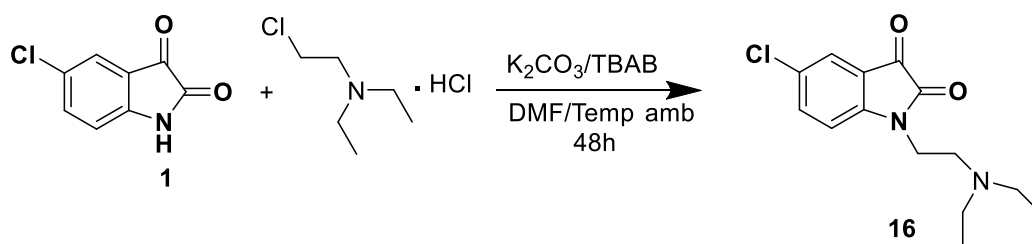


Schéma 34

II.5.1. Caractéristiques spectrales du composé 15:

Les structures des composés obtenus, ont été établies sur la base des données spectrales: RMN ^1H , ^{13}C .

L'analyse du spectre RMN ^1H du composé **15** met en évidence, en particulier, des deux triplets à 3.85 et 2.75 ppm intégrant deux protons du groupe méthylène, ainsi qu'un singulet à 2.15 ppm correspondant aux protons du group méthyle et un multiple entre 7.53-7.54 attribuable au proton aromatique.

De plus, le spectre RMN ^{13}C du composé **15** montre, un signal à 45.09 ppm relative au carbone du groupe méthyle et deux signaux à 184.59; 164.45 dû aux carbones des deux fonctions cétone(C=O) et amide (N-C=O) successivement.

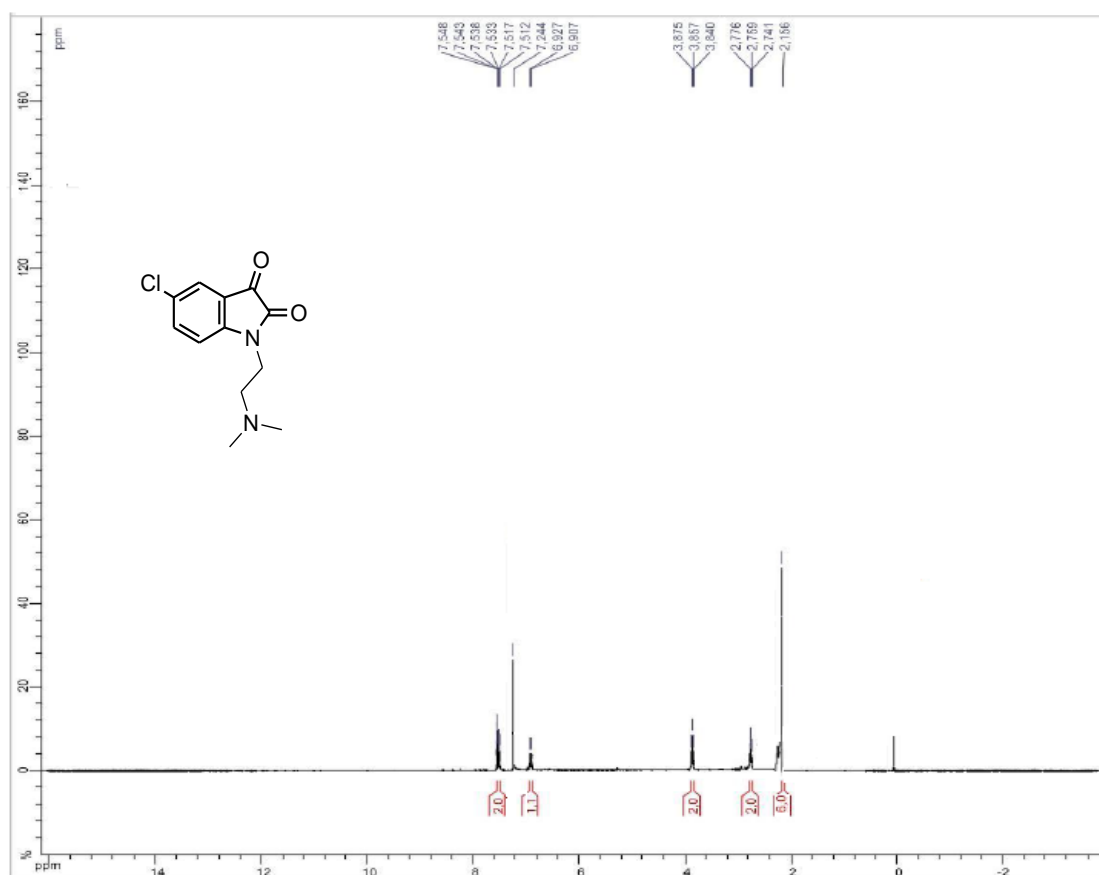


Figure 20 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 15

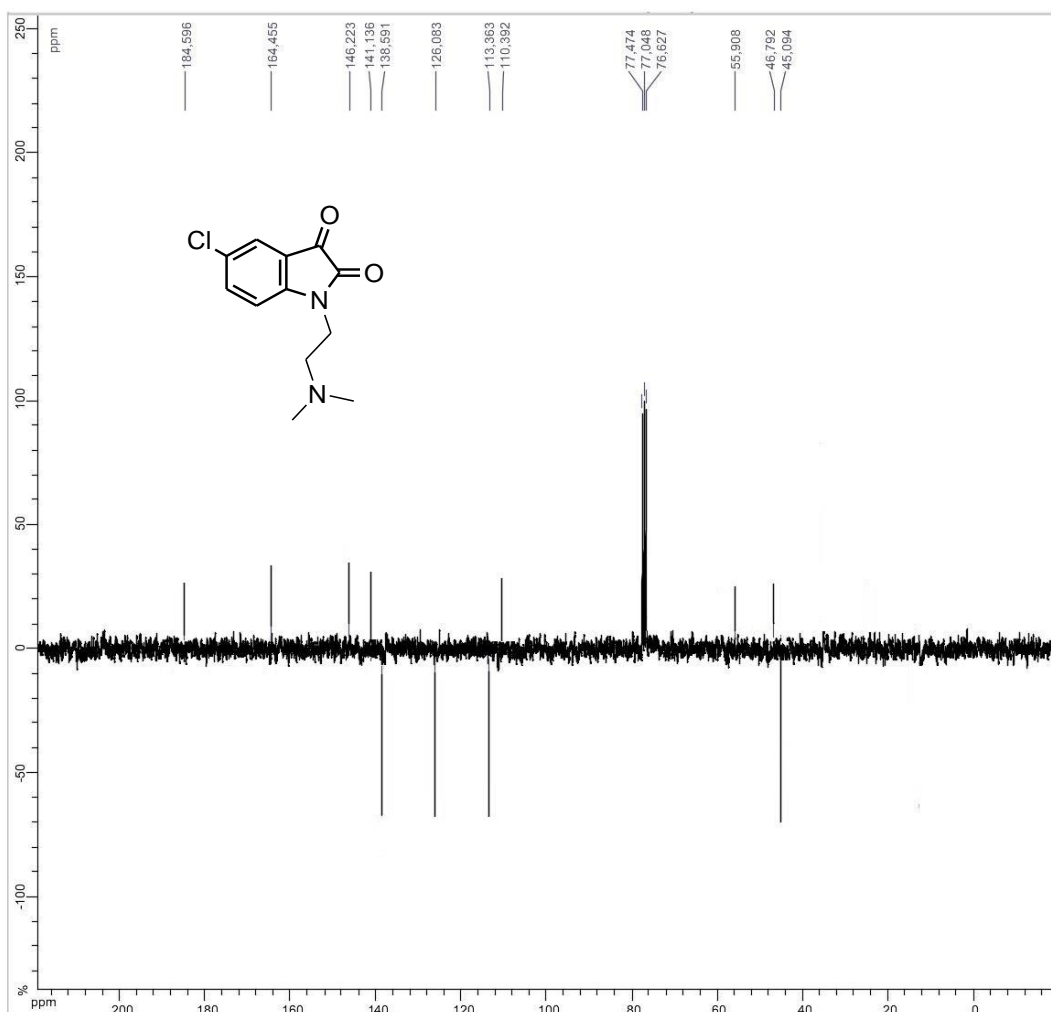


Figure 21 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé 15

II.6. Action du bromure d'allyle:

Dans le but de synthétiser de nouveaux dipôlarophiles dérivés de 5-Chloro-Isatine, qui peuvent être utilisés, comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition 1.3-dipolaire (Chapitre III) nous avons mis au point la réaction entre 5-Chloro-Isatine, et le bromure d'allyle à température ambiante dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant, en utilisant le K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur, pour préparer le composé 17 (Schéma 35).

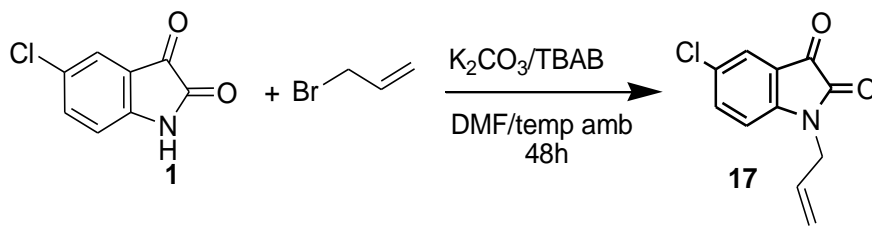


Schéma35

II.6.1 Caractérisations spectrales du composé 17 :

Le spectre RMN¹H illustre un signal attribué au proton allylique à 5,90 ppm et un multiplet correspondant aux deux protons du groupement méthylène entre 5.30 et 5.35 ppm (Figure 22).

Le spectre RMN¹³C nous a aussi confirmé la formation du composé 17 (Figure 23). Le carbone allylique est situé à 125.25 ppm. Les signaux des deux groupements méthylènes apparaissent respectivement à 118.41, 42.63 ppm. Le signal vers 182.18 ppm est celui du carbone du carbonyl et le signal vers 157.34 représente le carbone (NC=O) de la fonction amide.

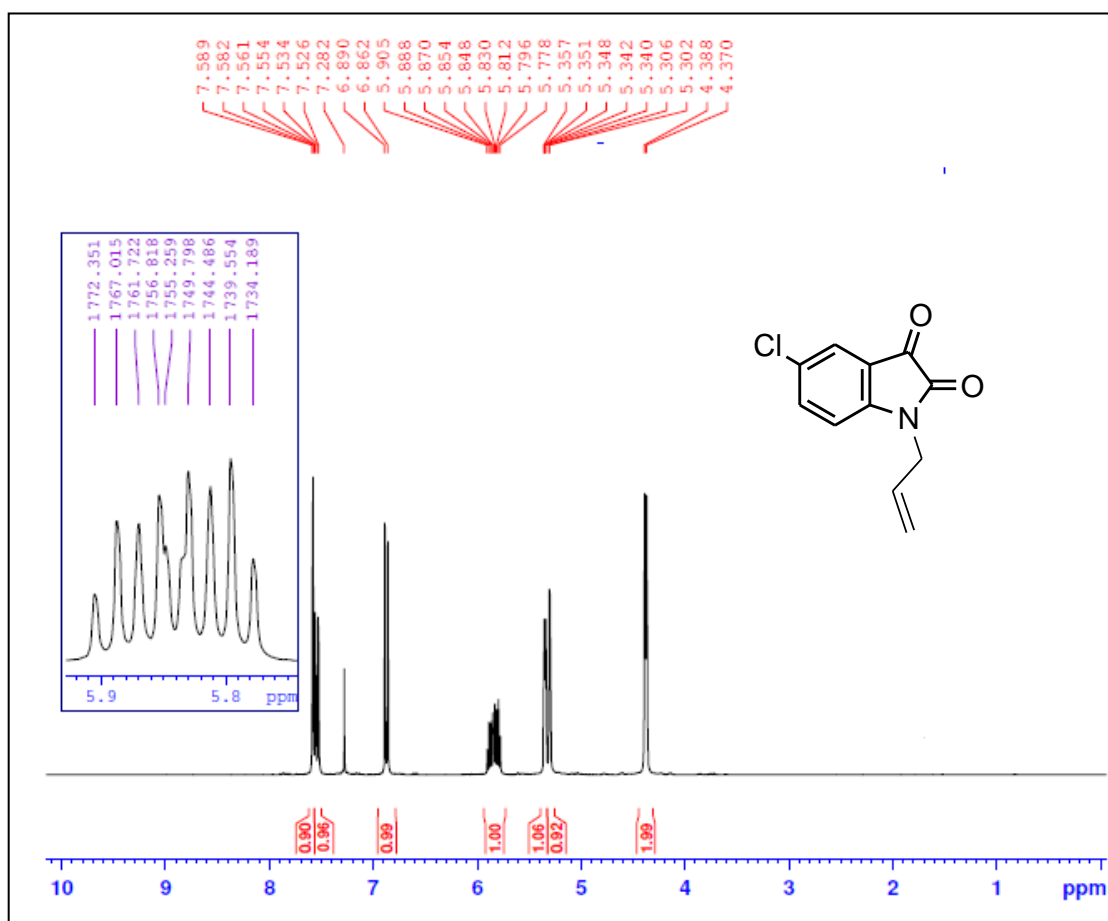


Figure 22: Spectre RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) du composé 17

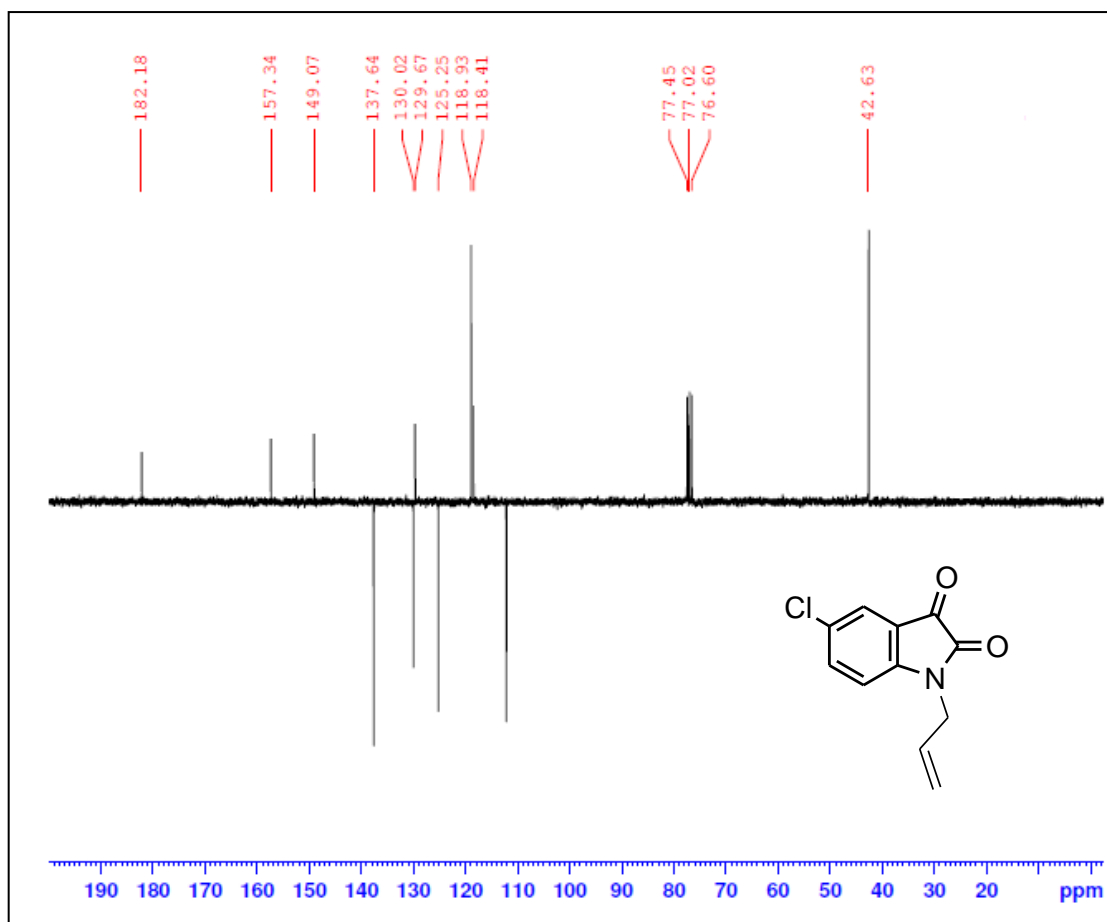


Figure 23 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 17

II.6.2 Etude cristallographique du composé 17:

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé dans l'hexane. Ils se présentent sous forme de cristaux rouges.

L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il se cristallise dans le système monoclinique.

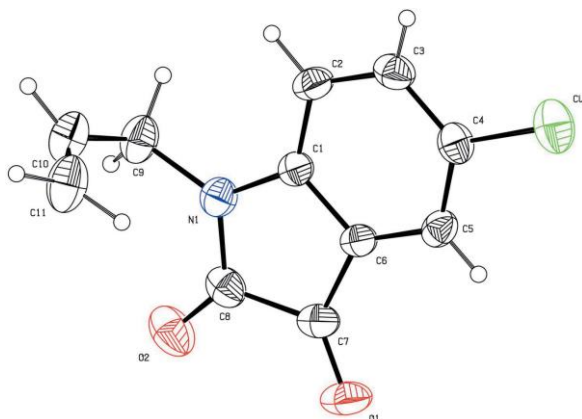


Figure 24: Représentation ORTEP du composé 17

Tableau 3: Données cristallographiques du composé **17**

$C_{11}H_8ClNO_2$	$D_x = 1.430 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 221.63$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Orthorhombique, $Pccn$	Cell parameters from 9899 reflections
$a = 31.2222 (6) \text{ \AA}$	$\theta = 2.7\text{--}26.7^\circ$
$b = 7.9107 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.35 \text{ mm}^{-1}$
$c = 8.3373 (2) \text{ \AA}$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 2059.23 (8) (\text{ \AA}^3)$	Block, red
$Z = 8$	$0.53 \times 0.30 \times 0.28 \text{ mm}$
$F(000) = 912$	2554 independent reflections
Bruker APEXII CCD diffractometer	1889 reflections with $I > 2\sigma(I)$
φ et ω scans	$R_{\text{int}} = 0.030$
Absorption correction: multi-scan (SADABS, Bruker, 2015)	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.6^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.705$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$h = -41 \rightarrow 41$
33452 measured reflections	$k = -10 \rightarrow 10$
Refinement on F^2	$l = -11 \rightarrow 11$
Least-squares matrix: full	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.046$	Hydrogen site location: difference Fourier map All H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.146$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0718P)^2 + 0.7243P]$ where $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
2554 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.28 \text{ e \AA}^{-3}$
168 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	

II.7. Action du bromure de propargyle:

L'action du bromure de propargyle, vis-à-vis, de 5-Chloroisatine permet d'obtenir le produit: 5-chloro-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione **18** à température ambiante solubilisé dans le DMF dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

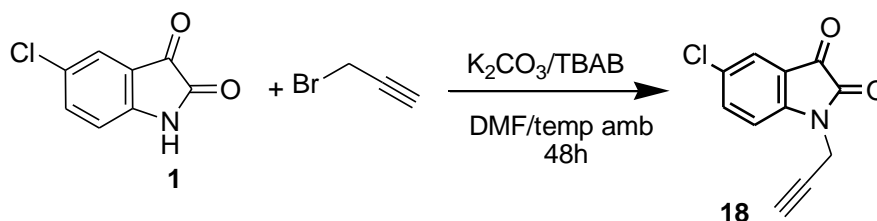


Schéma 36

II.7.1 Caractérisations spectrales du composé 18:

Le spectre RMN¹H du composé **18**, révèle le signal du groupe propargyle à 4.54ppm intégrant les protons méthyléniques et un triplet centré à 2.34 ppm attestant la présence du proton CH de l'alcyne.

En analyse le spectre RMN¹³C (Figure 26), nous avons observé l'apparition d'un signal à 71.21ppm correspondant au carbone propargylique. Le signal du carbone de la fonction C=O est à 18155 ppm. Les signaux de carbones aromatiques apparaissent à 173.80, 125.24, 112.75.

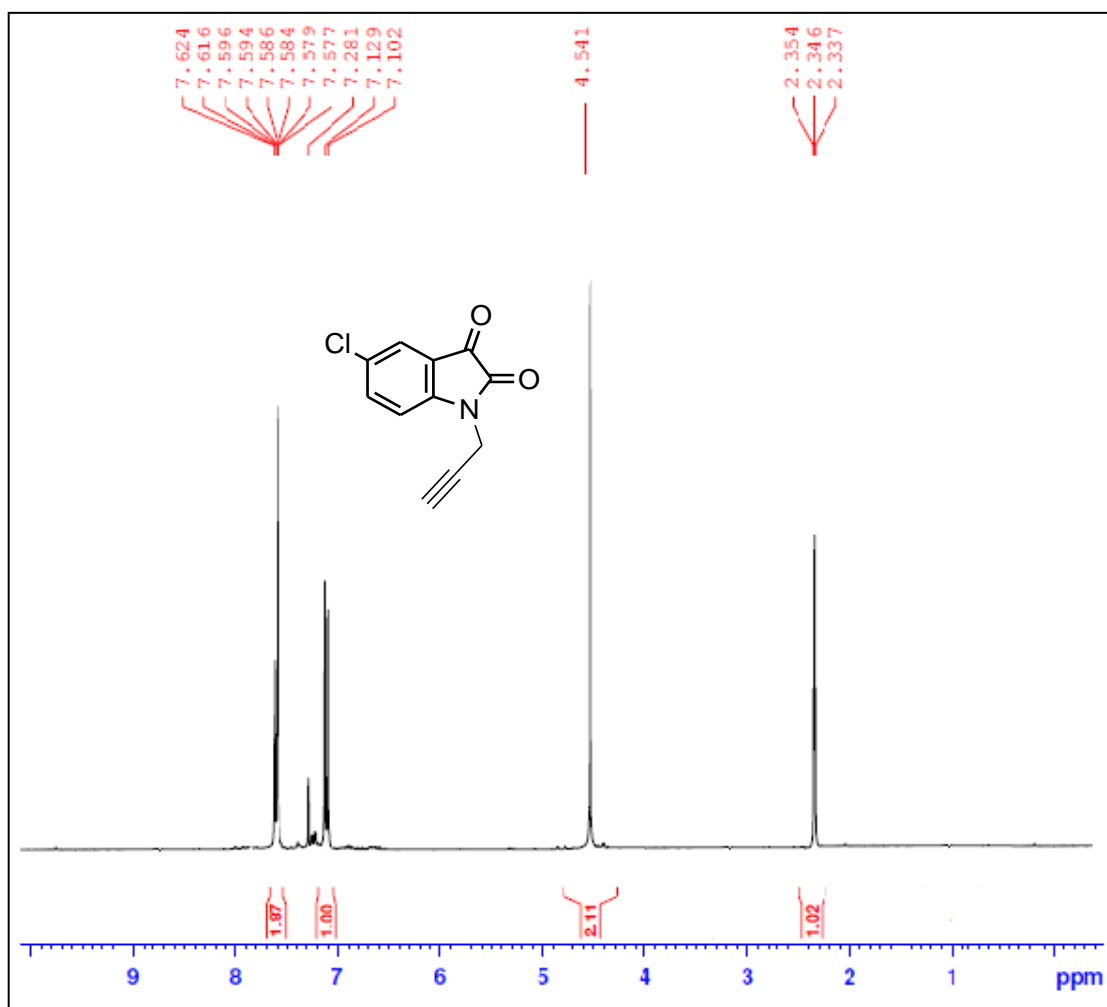


Figure 25 : Spectre RMN¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **18**

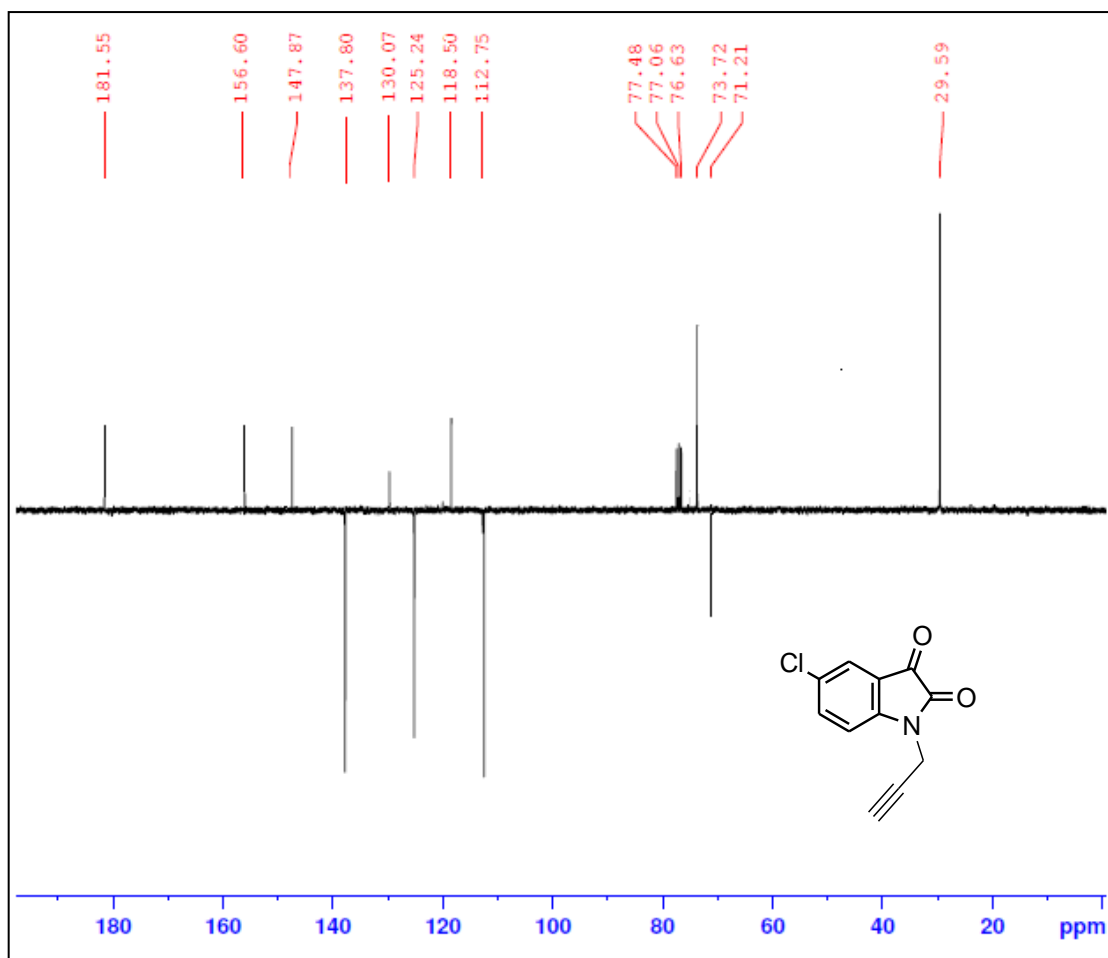


Figure 26 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 18

II.8. Action des chaînes carbonées dihalogénés:

Afin d'obtenir de nouveaux composés hétérocycliques possédant le noyau 5-Chloro-isatine, nous nous sommes intéressés à la condensation de 5-Chloroisatine avec des chaînes dihalogénés. Cette réaction nous a permis d'isoler les composés N-alkylés correspondants, avec de bons rendements dans les conditions de CTP liquide/solide (Schéma 37).

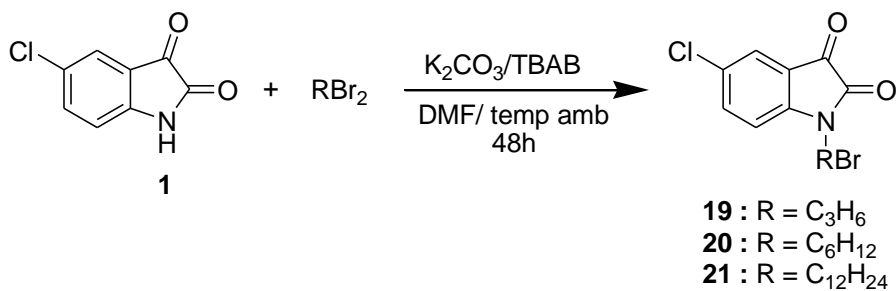


Schéma 37

II.8.1. Caractéristiques spectrales du composé 20 :

Dans le spectre RMN¹H, on note en particulier, la présence des deux triplets à 3.65 ppm et 3.51 ppm attribuables successivement aux protons du groupe méthylène N-CH₂ et Br-CH₂ et d'un signal vers 7.60 ppm correspondant au proton aromatique.

Dans le spectre RMN¹³C, on observe, en particulier, la présence d'un signal à 182.89 ppm dû au carbone de la fonction C=O et des signaux à 35.56, 32.58, 27.67, 27.00, 25.72 correspondants aux groupes méthylènes et la disparition des signaux relatifs au groupement N-H.

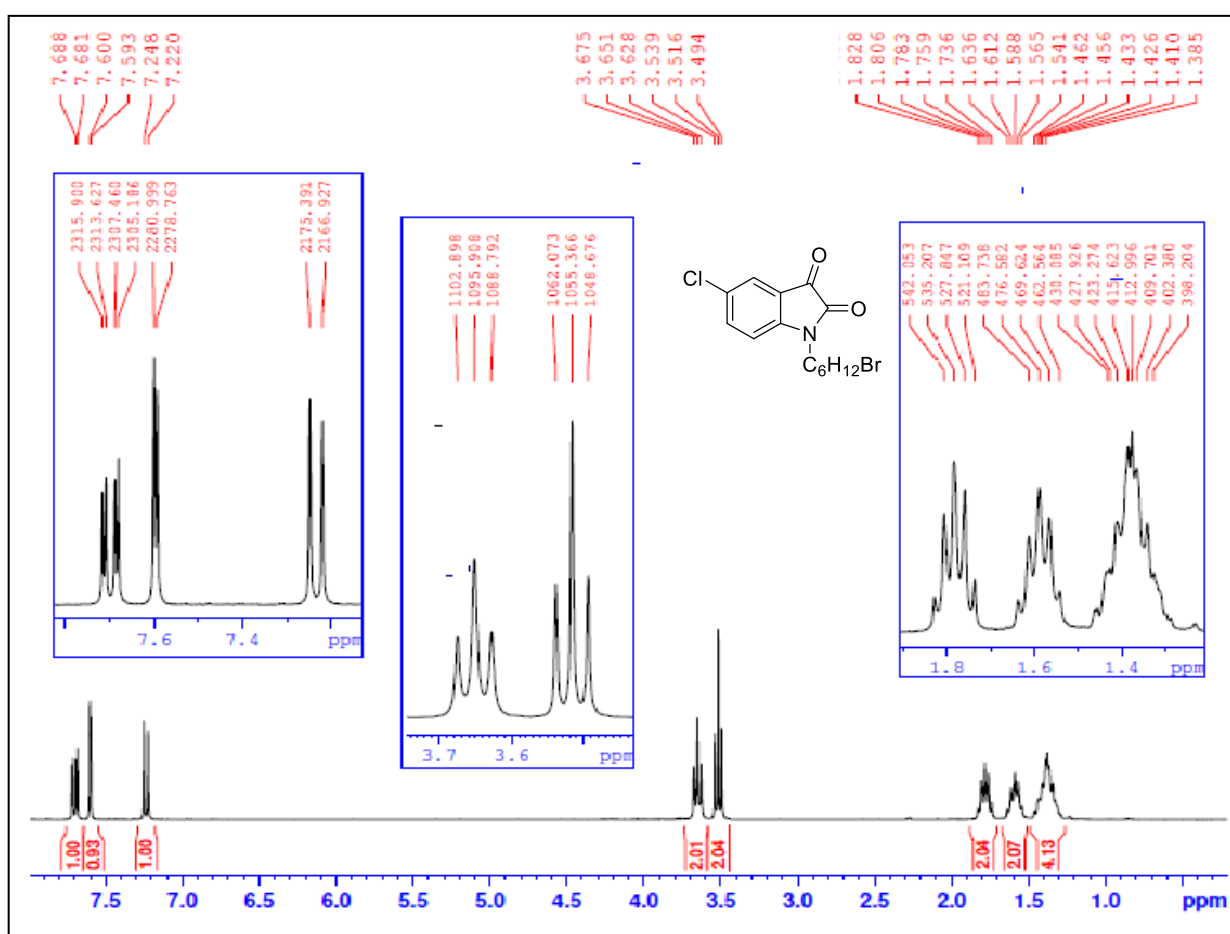


Figure 27 : Spectre RMN¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 20

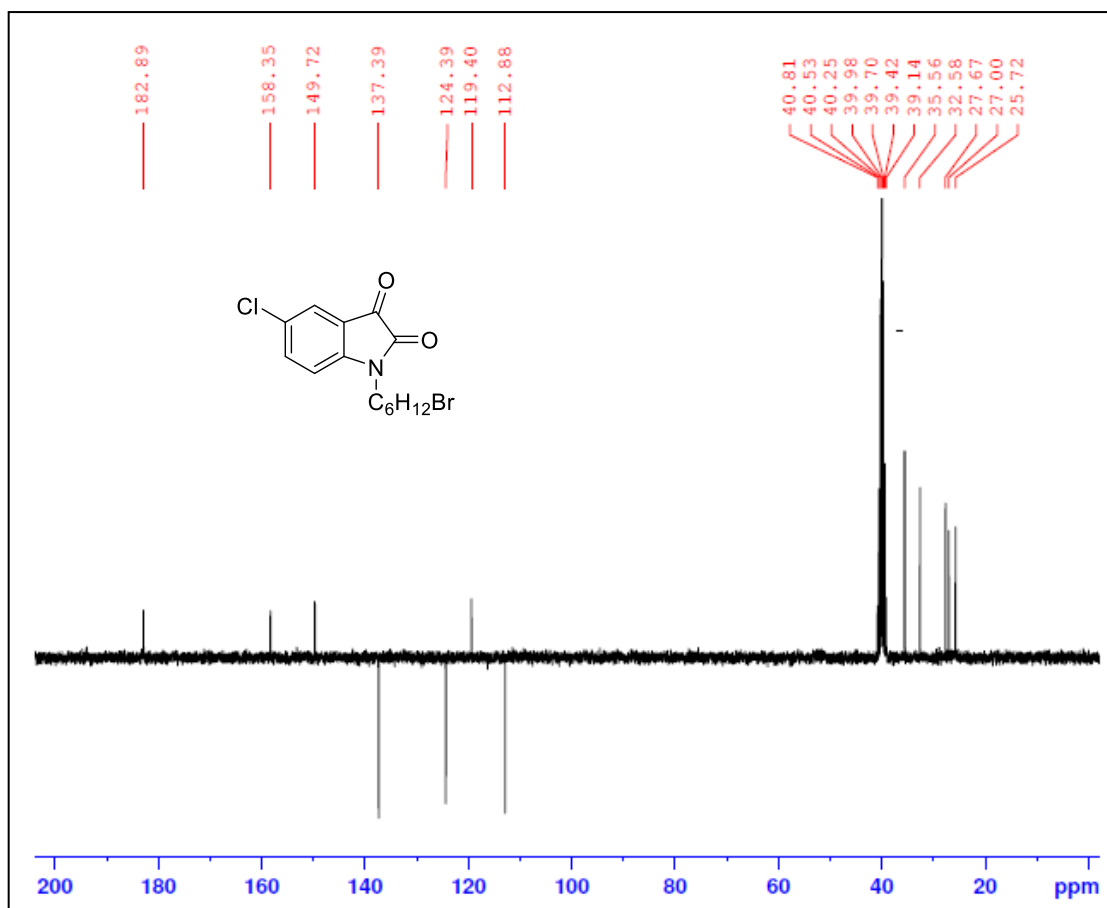


Figure 28 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **20**

II.8.2. Etude cristallographique du composé **21** :

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé **21** dans l'hexane. Les cristaux utilisés pour cette étude se présentent sous forme des cristaux de couleur orange (Figure 29).

L'analyse par diffraction au RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé et il se cristallise dans le système triclinique.

La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P_1^- .

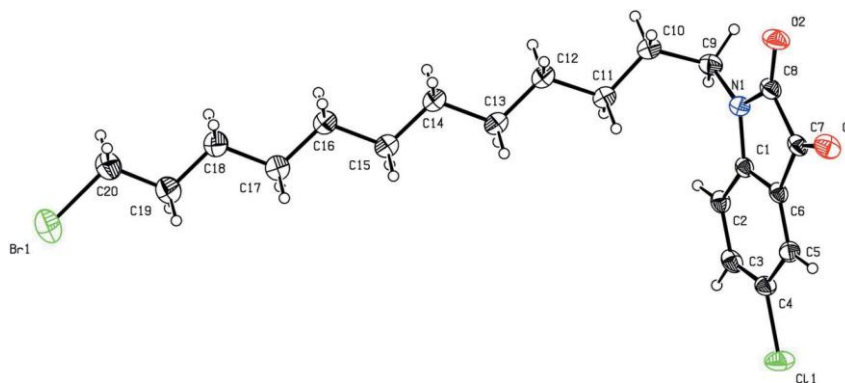


Figure 29: Représentation ORTEP du composé **21**

Tableau 4: Données cristallographiques du composé 21

$C_{20}H_{27}BrClNO_2$	$Z = 2$
$Mr = 428.78$	$F(000) = 444$
Triclinique, $P\bar{1}$	$D_x = 1.398 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 8.0353 (4) \text{ (\AA)}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$b = 8.3496 (5) \text{ (\AA)}$	Cell parameters from 8944 reflections
$c = 17.1096 (11) \text{ (\AA)}$	$\theta = 2.4\text{--}26.1^\circ$
$\alpha = 84.491 (3)^\circ$	$\mu = 2.16 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 78.086 (3)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$\gamma = 65.126 (2)^\circ$	Plate, orange
$V = 1018.94 (10) \text{ (\AA}^3\text{)}$	$0.43 \times 0.42 \times 0.06 \text{ mm}$
Bruker APEXII CCD diffractometer	4137 independent reflections
φ et ω scans	3048 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)	$R_{int} = 0.038$
$T_{min} = 0.616, T_{max} = 0.745$	$\theta_{max} = 26.4^\circ, \theta_{min} = 2.4^\circ$
27898 measured reflections	$h = -10 \rightarrow 9$
Refinement on F^2	$k = -10 \rightarrow 10$
Least-squares matrix: full	$l = -21 \rightarrow 21$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.046$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
$wR(F^2) = 0.121$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$S = 1.04$	H-atom parameters constrained
4137 reflections	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0487P)^2 + 0.8854P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
226 parameters	$(\Delta/\sigma) \text{ max} < 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{max} = 0.80 \text{ e \AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{min} = -0.75 \text{ e \AA}^{-3}$

III. Autres réactions particulières:

III.1. Action de 1,2-bis (2-chloroéthoxy) éthane:

la condensation de 5-Chloroisatine avec 1,2-bis(2-chloroéthoxy)éthane dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide dans le DMF comme solvant et le bicarbonate de potassium comme une base faible à 80°C , nous a permis d'isoler le composé **22** (Schéma 38).

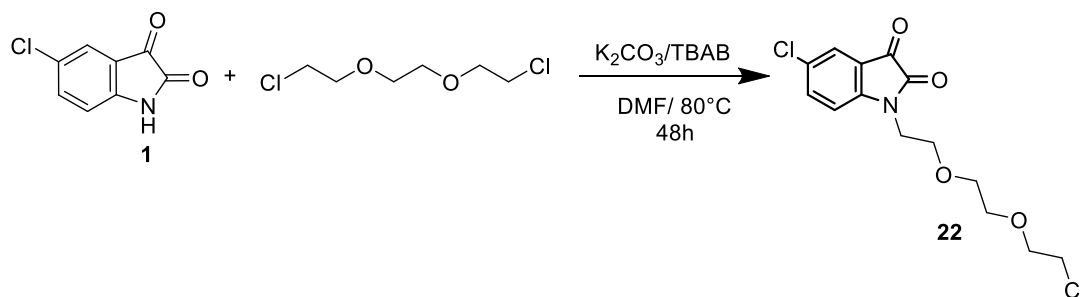


Schéma 38

III.1.1. Caractéristiques spectrales du composé 22:

Le spectre RMN¹H pris dans le CDCl₃ présente des signaux relatifs aux différents groupements méthyléniques, on observe trois triplets enchevêtrés à 3.91, 3.75 ppm, 3.67 ppm et un massif centré à 3.59 ppm.

Sur le spectre RMN¹³C, on peut relever les signaux de tous les carbones du composé 22, parmi eux :

- le signal du groupement méthylénique entre les deux atomes d'oxygène à 63.11 ppm
- le signal du groupe méthylène adjacent à l'atome d'azote à 40.85 ppm.

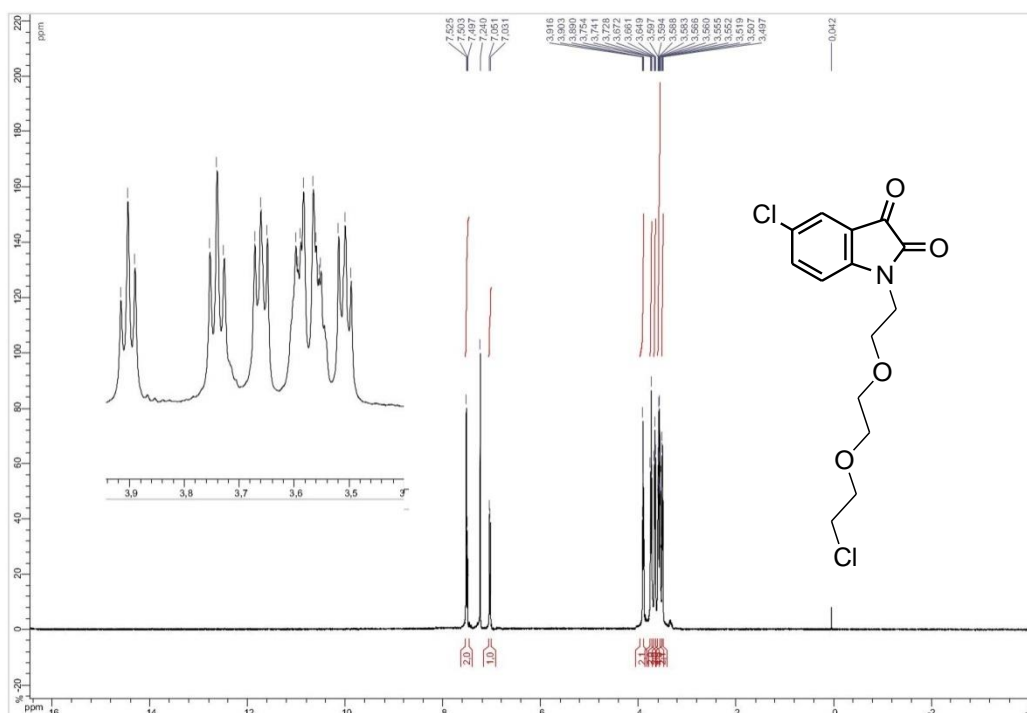


Figure 30: Spectre RMN¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 22

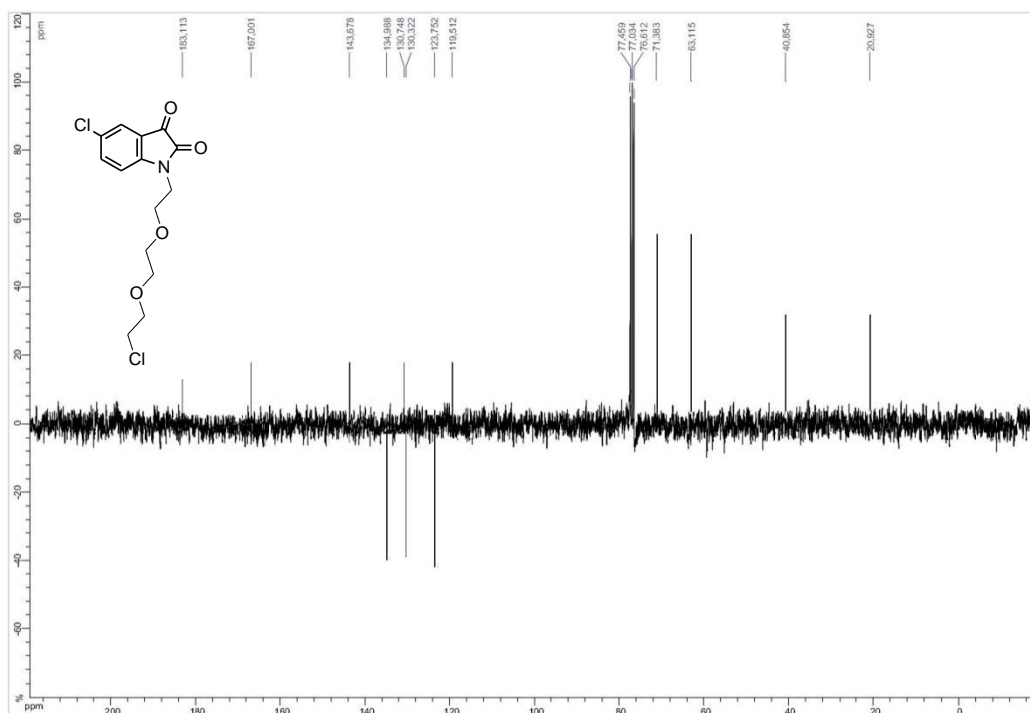


Figure 31: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 22

III.2. Action de Triméthylamine:

Poursuivant nos recherches dans ce domaine, il nous a apparu intéressant de mettre au point la synthèse de nouvelles molécules dérivées de 5-Chloro-isatine, susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles.

Ainsi, nous avons aisément isolé un seul composé par condensation de 1-(6-bromohexyl)-5-chloroindoline-2,3-dione avec Triméthylamine solubilisés dans l'acétone à une température ambiante.

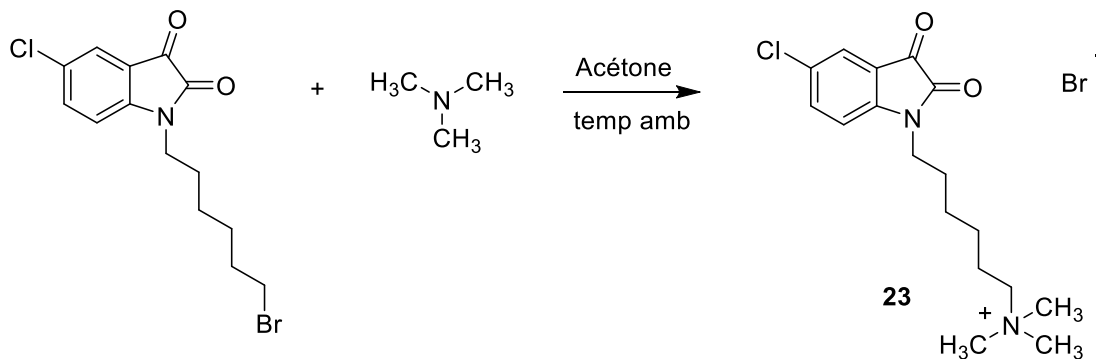


Schéma39

III.2.1. Analyse spectrales du composé 23:

Les figures 32 et 33 présentent les spectres RMN¹H et ¹³C du composé **26** enregistré dans CDCl₃, montrent des signaux bien définis pour tous les protons et les carbones de la molécule.

Le composé **23** a également été analysé par RMN¹H à 300MHz. Nous avons observé, en particulier, le signal attribuable au groupe méthylène lié à l'atome d'azote en position 1 à 3.31ppm. On note aussi la présence d'un signal à 2.97ppm correspondant au groupe méthyle (CH₃).

De même dans le spectre RMN¹³C, on observe à 26.06, 25.45, 25.05, 22.09 les signaux relatifs aux groupements méthyléniques, ainsi que les signaux des carbones en position 3 et ceux de la fonction amide qui sont déblindés par rapport au produit de départ.

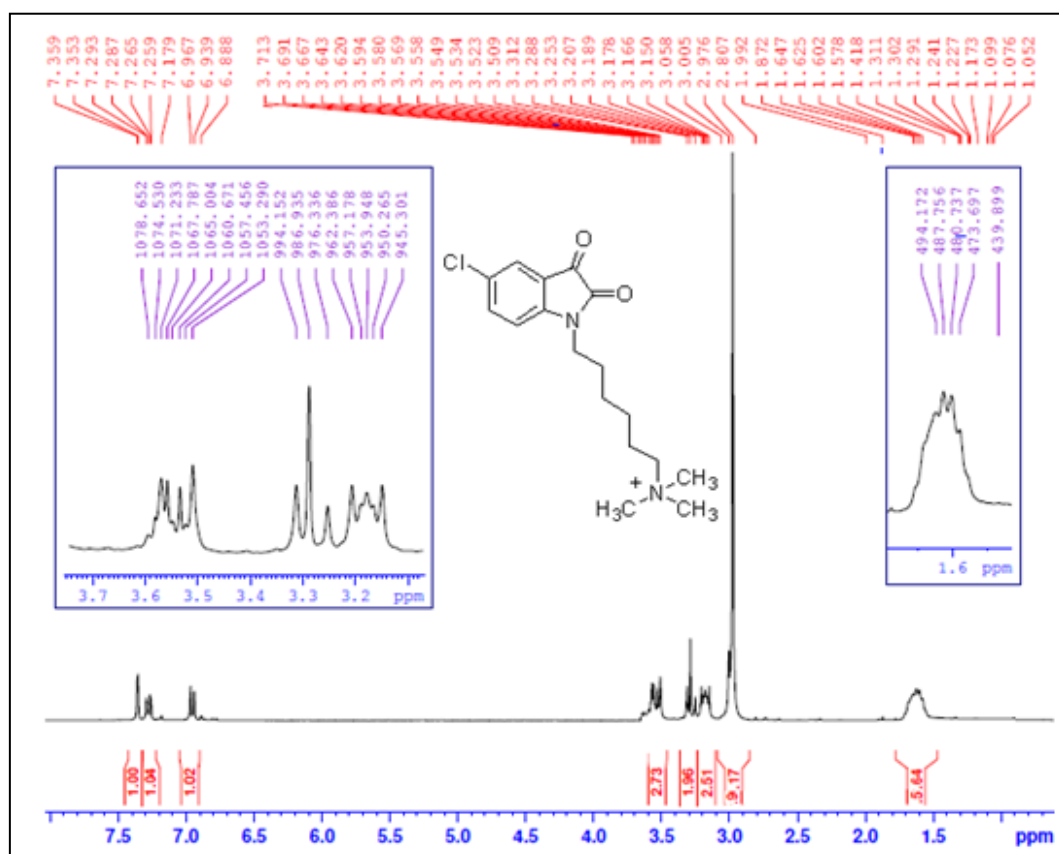


Figure 32: Spectre RMN¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **23**

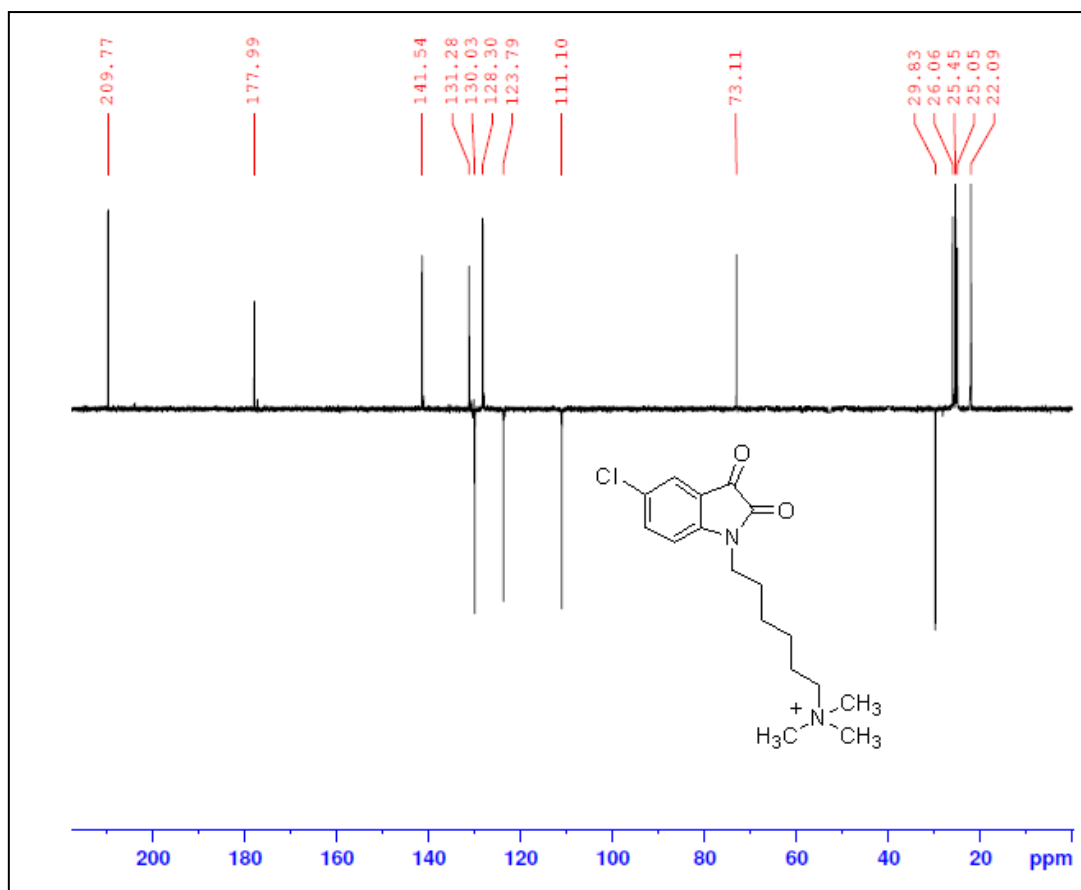


Figure 33: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 23

IV. Conclusion:

Dans ce chapitre, notre travail a été orienté sur l'étude de l'alkylation entre la 5-chloro-isatine et les différents agents alkylants tels que bromoalcanes à longues chaînes, chlorure de benzyle et l'iodure de méthyle, dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide, en présence du carbonate de potassium, du bromure de tétra-n-butylammoium (BTBA) et du N,N-diméthylformamide, permis d'accéder à des nouveaux composés hétérocycliques avec un bon rendement.

Cette réaction est l'une des principales méthodes qui conduit d'une part à des produits organiques qui dominent des propriétés biologiques et pharmaceutiques dans le domaine de la chimie. D'autre part, ces molécules peuvent être des précurseurs de synthèse des autres systèmes hétérocycliques via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les structures des composés synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ^1H et RMN ^{13}C , et sont confirmées pour certains composés par une étude cristallographique aux rayons X.

Partie expérimentale

Notes Techniques:

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

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 254 nm

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

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300 au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à Fès.

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

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

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

Les spectres infrarouges (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713.

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

Les morphologies de la surface de l'acier doux ont été analysées par microscopie électronique à balayage (FEI Quanta 200) équipé de la sonde pour EDAX microanalyse des surfaces. La tension d'accélération utilisée est de 0,5 à 30 kV, avec une résolution de 3,5 nm, au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à Fès.

Les solvants anhydres sont de qualité HPLC et ne sont pas distillés.

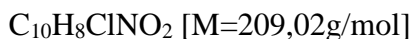
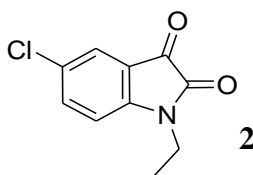
Alkylation de 5-Chloroisatine:

Action des chaînes monohalogénées :

Mode opératoire générale:

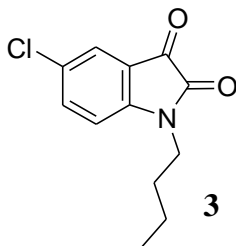
Dans un ballon bicol de 100 ml on introduit 0.2g (1,1mmoles) de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione, (0.23g, 1.16 mmoles) de carbonate de potassium dans 15 ml de N-N-diméthyl formamide (DMF), (0.035g, 0.10mmoles) de BTBA sous agitation magnétique, on ajoute lentement 1.2 equivalent d'agent alkylant, on abandonne le mélange à température ambiante durant 48 heures. Pendant cette période on suit l'avancement de la réaction par CCM (chromatographie sur couche mince). 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.

5-chloro-1-ethylindoline-2,3-dione



- Rdt (%)=86% ; F (°C)=88-90; Rf= 0.88 (Hexane/EtOAc : 2/1);
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.53-7.54 (d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H}$ =3Hz) ;7.51-7.52 (d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H}$ = 3Hz); 6.83-6.86(d, H, H_{Ar}, $^3J_{H-H}$ =9Hz); 3.72-7.79(q, CH₂, $^3J_{H-H}$ =9Hz, $^4J_{H-H}$ =6Hz); 1.28 (t, CH₃, $^3J_{H-H}$ = 6Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 186.65 (C=O); 163.38 (N-C=O); 142.86, 129.49, 122.96 (Cq); 137.68, 125.45, 111.29 (CH_{Ar}); 35.16 (CH₂); 12.46 (CH₃).

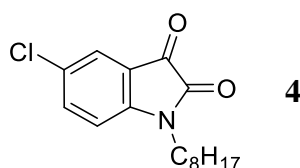
1-butyl-5-chloroindoline-2,3-dione



- Rdt (%)=85%; F(°C) = 80-82 ; Rf= 0.85 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.54-7.55 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) 7.50 7.51 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 6.84 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$) ; 3.72 (t, 2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$) ; 1.60-1.70 (m, 2H, CH_2) ; 1.35-1.42 (m, 2H, CH_2), 0.95 (t, 3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) : δ (ppm) 183.83 (C=O); 163.28 (N-C=O); 142.43, 136.12, 121.06 (Cq) ; 137.61, 125.38, 111.40 (CH_{Ar}); 40.16, 29.24, 20.14 (CH_2) ; 13.67 (CH_3).

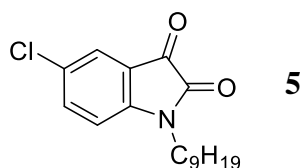
5-chloro-1-octylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ [$M=293,12\text{g/mol}$]

- Rdt (%)=88%; F ($^{\circ}\text{C}$)=68-70 ; $R_f = 0.85$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.54-7.55 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 7.50-7.51 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 6.84 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$) ; 3.68 (t, 2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$) ; 1.71-1.53 (m, 2H, CH_2) ; 1.24-1.31 (m, 10H, CH_2), 0.85 (t, 3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) : δ (ppm) 183.20 (C=O) ; 160.73 (N-C=O) ; 144.60, 137.60, 125.37 (Cq); 129.45, 115.79, 111.42 (CH_{Ar}); 40.47, 31.73, 29.19, 27.20, 26.88, 22.60 (CH_2) ; 14.04 (CH_3).

5-chloro-1-nonylindoline-2,3-dione

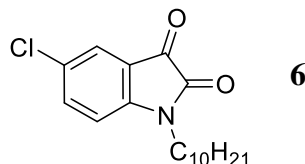


$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ [$M=307,13\text{g/mol}$]

- Rdt (%)=87% ; F ($^{\circ}\text{C}$)= 67-68; $R_f = 0.82$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.58-7.59 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 7.54-7.55 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 6.85 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$) ; 3.70 (t, 2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$) ; 1.65-1.75 (m, 2H, CH_2) ; 1.28 (m, 12H, CH_2), 0.89 (t, 3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$).

- RMN¹³C (CDCl₃;75MHz): δ (ppm) 181.84 (C=O); 167.00 (N-C=O); 147.07, 137.63, 129.39 (Cq) ; 141.28, 116.10, 110.29 (CH_{Ar}); 42.53, 32.42, 29.49, 29.27, 29.21, 27.21, 26.89, 23.18 (CH₂); 15.83 (CH₃).

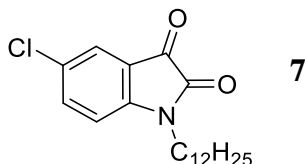
5-chloro-1-decylindoline-2,3-dione



C₁₈H₂₄ClNO₂ [M=321,15g/mol]

- Rdt (%)=86%; F (°C)= 62-64; R_f = 0.77 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.53(d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 7.50 (d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 6.80(d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =9Hz) ; 3.67(t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =6Hz) ; 1.60-1.67(m, 2H, CH₂) ; 1.22(m, 14H, CH₂), 0.84(t, 3H, CH₃, ³J_{H-H} =6Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃;75MHz) : δ (ppm) 183.15(C=O) ; 166.03(N-C=O) ; 145.52, 129.39, 125.39 (Cq) ; 141.28, 115.58, 111.40 (CH_{Ar}) ; 40.49, 31.87, 29.49, 29.27, 29.21, 27.21, 26.89, 22.70 (CH₂) ;14.12(CH₃).

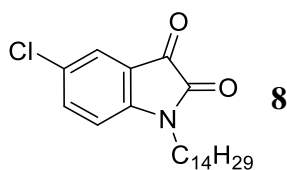
5-chloro-1-dodecylindoline-2,3-dione



C₂₀H₂₈ClNO₂ [M=349,18g/mol]

- Rdt (%)=85%; F (°C)=64-66 ; R_f = 0.75 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.55(d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 7.51(d, H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 6.82(d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =9Hz) ; 3.69(t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =9Hz); 1.61-1.70(m, 2H, CH₂) ; 1.23(s, 18H,CH₂), 0.86(t, 3H, CH₃, ³J_{H-H} =6Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) : δ (ppm) 184.39 (C=O) ; 162.95 (N-C=O); 149.63, 129.47, 118.17 (Cq); 137.64, 125.38, 111.44 (CH_{Ar}) ; 40.49, 31.93, 29.61, 29.45, 29.46, 29.34, 29.21, 27.21, 26.89, 22.70 (CH₂) ; 14.13 (CH₃).

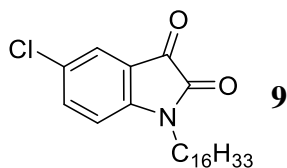
5-chloro-1-tetradecylindoline-2,3-dione



$C_{22}H_{32}ClNO_2$ [M=377,21g/mol]

- Rdt (%)=84% ; F (°C)=65-67 ; $R_f = 0.73$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 7.54(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$) ; 7.50 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 2.1Hz$) ; 6.84 (d, H, H_{Ar} , $^3J_{H-H} = 9Hz$) ; 3.68 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H} = 9Hz$) ; 1.60-1.70 (m, 2H, CH_2) ; 1.22(s, 22H, CH_2) , 0.85(t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H} = 6Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz): δ (ppm) 182.24 (C=O); 161.85 (N-C=O); 137.62, 125.35, 111.41(Cq); 130.45, 129.43, 118.46 (CH_{Ar}); 40.48, 31.94, 29.65, 29.62, 29.61, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 27.20, 26.88, 22.70 (CH_2) ; 14.12 (CH_3).

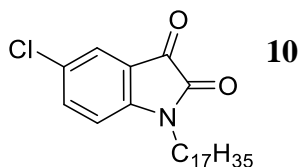
5-chloro-1-hexadecylindoline-2,3-dione



$C_{24}H_{36}ClNO_2$ [M=405,24g/mol]

- Rdt (%)=85% ; F (°C)=66-68 ; $R_f = 0.70$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 7.60(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$) ; 7.56(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 2.1Hz$) ; 6.90(d, H, H_{Ar} , $^3J_{H-H} = 9Hz$) ; 3.74(t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H} = 9Hz$) ; 1.68-1.76(m, 2H, CH_2) ; 1.28(s, 26H, CH_2) , 0.91(t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H} = 6Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) : δ (ppm) 183.66 (C=O) ; 162.36 (N-C=O) ; 138.03, 124.93, 111.01 (Cq) ; 131.31, 128.79, 118.70(CH_{Ar}) ; 40.91, 32.86, 29.66, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 28.20, 27.90, 22.93(CH_2) ; 14.71 (CH_3).

5-chloro-1-heptadecylindoline-2,3-dione

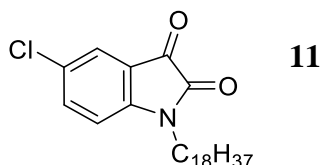


$C_{25}H_{38}ClNO_2$ [M=419,26g/mol]

- Rdt (%)=87% ; F (°C)=69-71 ; $R_f = 0.68$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.58 d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$; 7.54 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=2.1\text{Hz}$); 6.88 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$); 3.72 (t, 2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$); 1.64-1.74 (m, 2H, CH_2); 1.26 (m, 28H, CH_2), 0.89 (t, 3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) : δ (ppm) 184.59 (C=O); 166.15 (N-C=O); 140.28, 126.50, 112.51 (Cq); 130.47, 128.80, 119.33 (CH_{Ar}); 40.92, 34.03, 29.66, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 27.20, 26.88, 21.83 (CH_2); 14.45 (CH_3).

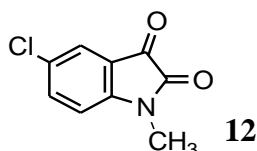
5-chloro-1-octadecylindoline-2,3-dione



$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClNO}_2$ [$M=433,27\text{g/mol}$]

- Rdt (%)=84%; F ($^{\circ}\text{C}$)=70-73; $R_f=0.69$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.61 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$); 7.57 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=2.1\text{Hz}$); 6.91 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$); 3.75 (t, 2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$); 1.67-1.77 (m, 2H, CH_2); 1.29 (s, 30H, CH_2), 0.92 (t, 3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) : δ (ppm) 185.30 (C=O); 164.48 (N-C=O); 136.57, 124.15, 110.60 (Cq); 129.45, 128.20, 117.69 (CH_{Ar}); 40.95, 32.79, 29.65, 29.54, 29.46, 29.36, 29.21, 26.68, 26.55, 21.39 (CH_2); 14.99 (CH_3).

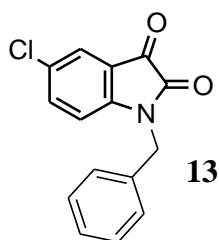
5-chloro-1-methylindoline-2,3-dione



$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_2$ [$M=195,01\text{g/mol}$]

- Rdt (%)=89%; F ($^{\circ}\text{C}$)=88-91; $R_f=0.72$ (Acétate d'éthyle/hexane: 1/1)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 7.56 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$); 7.54 (d, H, H_{Ar} , $^4\text{J}_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$); 6.82 (d, H, H_{Ar} , $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$); 3.23 (s, CH_3).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 186.08 (C=O); 164.45 (N-C=O); 143.69, 130.95, 121.63 (Cq); 138.60, 126.14, 112.30 (CH_{Ar}); 35.16 (CH_3).

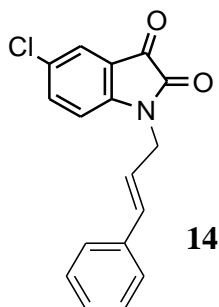
1-benzyl-5-chloroindoline-2,3-dione



$C_{15}H_{10}ClNO_2$ [M=271,04g/mol]

- Rdt (%)=72%; F (°C)=140-143 ; R_f = 0.76 ; (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 7.56 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.43 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.40 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.26-7.37 (m, 5H, H_{Ar}) ; 4.90 (s, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$;75MHz) : δ (ppm) 183.24(C=O) ; 164.45 (N-C=O) ; 144.43, 141.82, 118.04 (Cq) ; 138.69, 137.64, 129.18, 128.38, 127.41, 125.34, 112.30 (CH_{Ar}) ; 44.24 (CH_2).

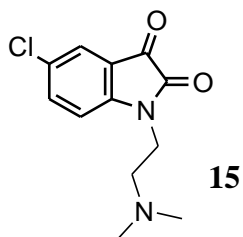
5-chloro-1-cinnamylindoline-2,3-dione



$C_{17}H_{12}ClNO_2$ [M=297,06g/mol]

- Rdt (%)=77% ; F (°C)=140-145 ; R_f = 0.76 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 7.73-7.81(m, 2H, H_{Ar}); 7.65-7.69 (m, H, H_{Ar}); 7.50(d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.42-7.46 (m, 2H, H_{Ar}) ; 6.95(d, H, H_{Ar} , $^3J_{H-H}$ =12Hz); 3.80-3.83(m, H, CH) ; 3.61-3.69 (m, H, CH) ; 1.15-1.20 (m, 2H, CH_2) .
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) : δ (ppm) 188.20 (C=O); 165.09 (N-C=O); 149.67, 138.59, 130.95, 116.75 (Cq); 135.19, 130.32, 127.56, 126.71, 125.02, 123.11 (CH_{Ar}); 132.43, 129.22 (CH) ; 46.36 (CH_2).

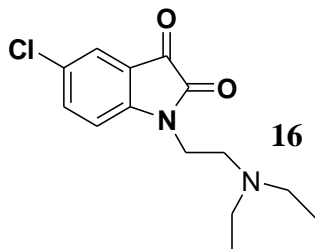
5-chloro-1-(2-(dimethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione



$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ [M=252,07g/mol]

- Rdt (%)=89% ; F (°C)= 114-116 ; R_f = 0.78 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) 7.53-7.54 (m, H, H_{Ar}) ; 7.51 (d, H, H_{Ar}, J=9Hz); 6.90 (d, H, H_{Ar}, J=9Hz); 3.85(t, 2H, CH₂, J=9Hz); 3.75(t, 2H, CH₂, J=9Hz); 2.15(m, 6H, CH₃).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) δ ppm : 184.59(C=O); 164.45 (N-C=O) ; 146.22, 141.13, 110.39(Cq); 138.59, 126.08, 113.36(CH_{Ar}); 55.90, 46.79 (CH₂); 45.09(CH₃).
- Infra Red ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3565, 3174, 3081, 2975, 1720, 1607, 1445, 1123, 701, 461.

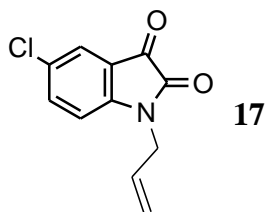
5-chloro-1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione



$C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ [M=280,1g/mol]

- Rdt (%)=88% ; F (°C)= 112-116 ; R_f = 0.75 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/3)
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) 7.45-7.48 (m, 2H, H_{Ar}) ; 6.14 (d, H, H_{Ar}, J=9Hz); 3.76 (t, 2H, CH₂, J=9Hz); 2.66 (t, 2H, CH₂, J=9Hz); 1.39 (q, 2H, CH₂, J=9Hz); 0.90 (m, 6H, 2CH₃).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz): 180.56 (C=O); 161.69 (N-C=O); 145.16, 130.74, 116.33 (Cq); 135.19, 130.53, 123.13 (CH_{Ar}); 47.42, 43.39, 50.39 (CH₂); 13.08 (CH₃).

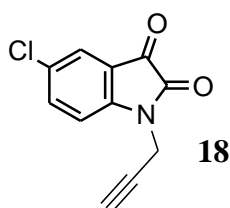
1-allyl-5-chloroindoline-2,3-dione



C₁₁H₈ClNO₂ [M=221,02g/mol]

- Rdt (%)=89%; F (°C)=140-142; R_f=0.78 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.52-7.58 (m, 2H, H_{Ar}); 6.89 (d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H}=9Hz); 5.77-5.90 (m, 1H, CH); 5.30-5.35 (m, 2H, CH₂); 4.38 (d, 2H, CH₂, ⁴J_{H-H}=3Hz).
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 182.18 (C=O); 157.34 (N-C=O); 149.07, 129.67, 118.93 (C_q); 137.64, 130.02, 112.00 (CH_{Ar}); 125.25 (C=CH); 118.41 (C=CH₂); 42.63 (CH₂).

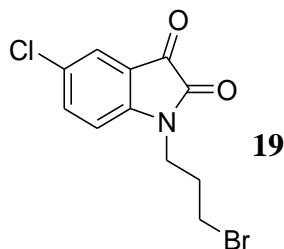
5-chloro-1-(prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione



C₁₁H₆ClNO₂ [M=219,01g/mol]

- Rdt(%)=88%; F(°C)=166-170; R_f= 0.78 (Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)
- RMN¹H (CDCl₃) δppm 7.57-7.62 (m, 2H, H_{Ar}); 7.12 (d, H, H_{Ar}, J=6Hz); 4.54 (s, 2H, CH₂); 2.34 (t, H, J=3Hz) .
- RMN¹³C (CDCl₃) δppm: 181.55(C=O) ; 156.60 (N-C=O); 147.87, 130.07, 118.50 (C_q); 137.80, 125.24, 112.75 (CH_{Ar}); 73.72 (C≡C); 71.21 (CH); 29.59 (CH₂).

1-(3-bromopropyl)-5-chloroindoline-2,3-dione :

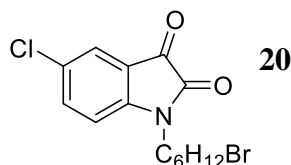


C₁₁H₉BrClNO₂ [M=300,95g/mol]

- Rdt (%)=75% F (°C)=62-66 °C; R_f= 0.8 (Hexane/EtOAc, 1:1)

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 7.57-7.59 (dd, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, $J^3_{\text{H-H}} = 4.2$ Hz) ; 7.56 (d, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz) ; 6.88 (d, H, CH_{Arom} , $J^3_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz) ; 3.74 (t, 2H, CH_2 , $J^3_{\text{H-H}} = 5.4$ Hz) ; 3.41 (t, 2H, CH_2 , $J^3_{\text{H-H}} = 5.1$ Hz) ; 1.84-1.91 (m, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm): 181.38 (C=O) ; 160.42 (N-C=O) ; 145.16, 131.22, 118.94(Cq); 134.35, 130.53, 124.17(CH_{Arom}); 37.88, 32.58, 30.04(CH_2).

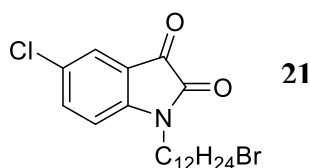
1-(6-bromohexyl)-5-chloroindoline-2,3-dione :



$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$ [M=343g/mol]

- Rdt (%)=74% F ($^\circ\text{C}$)=66-70 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.8$; (Hexane/EtOAc, 2:1)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.68 (m, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, $J^3_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz) ; 7.60 (d, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz) ; 7.24 (d, H, CH_{Arom} , $J^3_{\text{H-H}} = 6$ Hz) ; 3.65 (t, 2H, CH_2 , $J^4_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 3.51 (t, 2H, CH_2 , $J^3_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$) ; 1.73-1.82 (m, 2H, CH_2), 1.54-1.63 (m, 2H, CH_2) , 1.38-1.46(m, 4H, CH_2).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm): 182.89 (C=O); 158.35 (N-C=O); 149.72, 127.72, 119.40(Cq) ; 137.39, 124.39, 112.88 (CH_{Arom}) ; 35.56, 32.58, 27.67, 27.00, 25.72 (CH_2).

1-(12-bromododecyl)-5-chloroindoline-2,3-dione



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrClNO}_2$ [M=427,09g/mol]

- Rdt (%)=76% ; F ($^\circ\text{C}$)=74-80 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.75$ (Hexane/EtOAc, 2:1)
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) : δ (ppm) 7.48-7.50 (dd, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz , $J^3_{\text{H-H}} = 4.2$ Hz) ; 7.76 (d, H, CH_{Arom} , $J^4_{\text{H-H}} = 1.8\text{Hz}$) ; 6.79 (d, H, CH_{Arom} , $J^3_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$) ; 3.63 (t, 2H, CH_2 , $J^3_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 3.33 (t, 2H, CH_2 , $J^3_{\text{H-H}} = 5.4\text{Hz}$) ; 1.74-1.81 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.62 (m, 2H, CH_2) , 1.19 (m, 16H, CH_2).

- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) : δ (ppm): 184.05 (C=O) ; 162.57 (N-C=O) ; 149.85, 132.78, 118.17 (Cq) ; 137.64, 129.05, 125.38 (CH_{Arom}); 40.49, 33.12, 31.93, 29.62, 29.54, 29.46, 29.34, 27.21, 26.89 (CH₂).

Autres réactions particulières:

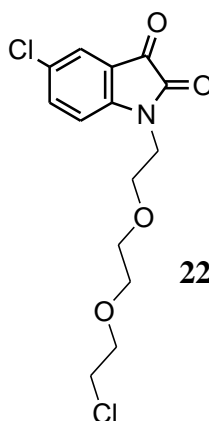
Action de 1,2-bis (2-chloroéthoxy) éthane :

A une solution de (0,4g, 2,20mmoles) 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 20 ml de DMF, 0,5 g, 3,3 mmoles de K₂CO₃ et 0,1 g, 0,3 mmol de Bromure de Tétran-butyle ammonium (BTBA), on ajoute goutte à goutte 0,20ml (1.32 mmol) de 1,2-bis (2-chloroéthoxy) éthane. On porte la réaction au reflux de DMF pendant 48heures.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane, le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/Hexane (4/1)).

La réaction a permis d'isoler le solide **22**.

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

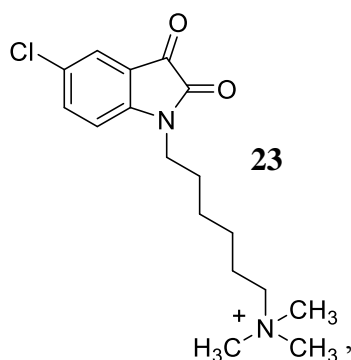


- Rdt (%)=71%; F (°C)=90-120 ; R_f= 0.85 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 7.49-7.52(m, 2H, H_{Ar},) ; 7.05(d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =6Hz,) ; 3.91(t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 6Hz, ⁴J_{H-H} =3Hz,) ; 3.75(t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 6Hz, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 3.67(t, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 6Hz, ⁴J_{H-H} =3Hz) ; 3.59(m, 4H, CH₂,) ; 3.21(t, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 6Hz, ⁴J_{H-H} =3Hz).
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 183.11(C=O); 167.00 (N-C=O); 143.67, 130.74, 119.51 (Cq); 134.98, 130.32, 123.75 (CH_{Ar}); 71.38, 63.11, 40.85, 20.92 (CH₂).

Action de Triméthylamine :

Dans un ballon bicol équipé d'un barreau aimanté, on introduit, 1 équivalent de dérivé de 1-(6-bromohexyl)-5-chloroindoline-2,3-dione dans 15 ml de l'acétone, puis on ajoute une quantité de Triméthylamine. Le mélange est porté sous agitation à température ambiante, la réaction est suivie par CCM toutes les heures pendant environ 24h. A la fin de la manipulation, le solvant est évaporé sous vide et le mélange traité. Le précipité obtenu purifié par l'éther. Le produit est ensuite caractérisé par RMN du proton, et du carbone

5-chloro-1-(6-(triméthyl-azanyl)hexyl)indoline-2,3-dione



- Rdt (%)=88% ; $R_f = 0.6$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (2/1)).
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz): δ (ppm) 7.35 (m, H, H_{Ar}) ; 7.17-7.2 (m, H, H_{Ar}) ; 6.96 (d, H, H_{Ar} , $^3J_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$) ; 3.52-3.71 (m, 4H, CH_2) ; 3.31 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 3\text{Hz}$) ; 3.15-3.25 (m, 2H, CH_2) ; 1.57-1.64 (m, 2H, CH_2) ; 2.97 (s, 9H, CH_3).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz): δ (ppm) 209.77 (C=O); 177.99 (N-C=O); 141.54, 131.28, 128.36 (Cq); 130.03, 123.79, 111.10 (CH_{Ar}); 26.06, 25.45, 25.05, 22.09 (CH_2), 29.83 (CH_3).

Références bibliographiques:

- [1] O.Muraoka, K.Yoshikai; H.Takahashi,; T. Minematsu,; G.X Lu,; G.Tanabe, T.Wang, H. Matsuda, M.Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.* 14, 2006, 500.
- [2] A. Nabil, H. Qerrich, Y. Kandri Rodi, E. M. El Hadrami, M. Pierrot, E.M. Essassi, *Sci Stud Res*, 2, 155, 2005.
- [3] B.Bhriugu, D.Pathak, N.Siddiqui, M.S Alam, W.Ahsan, *Int J. Pharm .Sci .Drug.Res*, (2010), 2, 229–235.
- [4] S.Malhotra, S.Balwani, A.Dhawan, BK Singh, S. Kumar, R.Thimmulappa, Biswal *Med. Chem. Commun*, (2011), 2, 743–751.
- [5] Z. Tribak, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, M. K. Skalli, Y. Ouzidan, A. Mazzah, E.M. Essassi, *Mor. J. Chem.* 4(4) (2016) 1157-1163
- [6] S.Ramachandran, *Int J Res Pharm Chem*, (2011), 1, 289–294.
- [7] Zineb. Tribak, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160854.
- [8] J.Chen, X.Y Sun, K.Y .Chai,; J.S Lee,.; M.S Song,; Z.S. Quan, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6775-6781.
- [9] G. Turan-Zitouni; Z.A Kaplancıklı, M.T. Yıldız, P. Chevallet, D. Kaya, *Eur. J. Med. Chem.* (2005), 40, 607-613.
- [10] O. Bekircan, N.Gumrukcuoglu, *Indian J. Chem.* (2005), 44B, 2107-2113.
- [11] V.Alagarsamy,; .K. Ramseshu,; *Pharmazie* 58 (2003) 233.
- [12] A. Harmaoui, S. Lazar, J. M. Leger, C. Jarry, Y. Kandri Rodi, E. M. Essassi, G. Guillaumet *J.Mar.Chim.Heterocycl* (2013). 12, 39-45.
- [13] S. Bahn, L. Imm, M. Neubert, H. Zhang, M. Neumann, Beller, *Chem. Cat. Chem* (2011), 3, 1853–1864.
- [13] G. Chen, Y.Wang, X.Hao, S. Mu, Q.Sun. *Chem. Cent. J.* (2011), 5, 1–5.
- [14] Zineb. Tribak, Youssef Kandri Rodi, Amal Haoudi, El Mokhtar Essassi, Frédéric Capet et Hafid Zouihri, *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160862

Chapitre III :
**Synthèse de nouveaux systèmes
polyhétérocycliques par la cycloaddition
1.3-dipolaire et quelques
cyclocondensations**

I. Introduction:

Les composés hétérocycliques jouent un rôle important en chimie médicinale permettant de comprendre le fonctionnement biologique au niveau moléculaire et aussi le développement de l'intérêt de nouveaux produits biologiquement actifs qui sont utilisés comme remèdes à de nombreuses maladies [1-4]. Ainsi, il nous a paru intéressant d'exploiter les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire qui permettent de fournir une large gamme de produits hétérocycliques biologiquement et pharmacologiquement actifs [5].

La cycloaddition 1,3-dipolaire est une réaction chimique entre deux composés organiques, un dipolarophile et un 1,3-dipôle qui se combinent pour former des hétérocycles à cinq chaînons contenant de multiples centres stéréogènes [6].

Généralement, les dipolarophiles utilisés dans une cycloaddition 1,3-dipolaire sont des fragments renfermant des liaisons différemment substituées, (alcène, alcyne, carbonyle, thiocarbonyle, nitrile, etc...), susceptibles de réagir avec des 1,3-dipôles (oxydes de nitrile, nitrilimines, azides, etc...), portant une charge positive et une charge négative réparties sur trois atomes [7].

Dans le cadre de nos recherches sur l'isatine et ses dérivés [8-12], il nous a paru intéressant d'utiliser ces composés comme précurseurs de synthèse de divers systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques.

Pour notre part, nous avons utilisé 1-allyl-5-chloro-indole-2,3-dione, 1-propargyl-5 chloro-indole-2,3-dione et les Alkylchloroisatins, qui peuvent être engagés avec des dipôles (oxyde de nitriles ou azides) dans la synthèse de nombreux produits naturels et pharmaceutiques [13]. Aussi que, on se propose d'élucider théoriquement les régiosélectivités et les stéréosélectivités observées expérimentalement dans des réactions de cycloaddition dipolaires 1,3 en utilisant la méthode DFT.

II. Cycloaddition 1.3-dipolaire par les oxydes de nitriles:

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile avec les dipolarophiles (alcène et alcyne) fournit une voie efficace pour la synthèse des isoxazolines, isoxazoles, dioxazoline et de nombreux systèmes hétérocycliques à cinq chaînons [14-17].

II.1. Oxyde de nitriles:

Etant donné que les oxydes de nitrile sont des 1,3-dipôles hautement réactifs, ils sont presque toujours préparés et piégés in situ pour éviter la dimérisation. Générés en présence d'un dipolarophile ils forment directement les cycloadduits. Les oxydes de nitriles sont généralement obtenus par l'action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes au milieu réactionnel basique et biphasique avec de bons rendements [18].

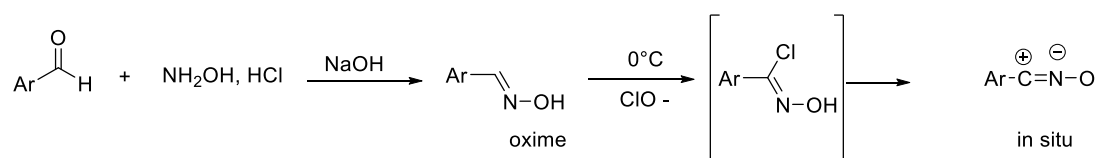


Schéma40

III. Etude des réactions de cycloaddition 1.3-dipolaire sur 5-Chloro-Isatine:

III .1. Condensation de la N-allylchloroisatine avec les oximes:

Au cours de notre travail, nous nous sommes principalement intéressés à la réactivité des oxydes de nitriles avec la N-allylchloroisatine par action d'hypochlorite de sodium (NaClO) dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à 0°C, pendant 4 heures, conduit la séparation des deux cycloadduits, avec de bons rendements.

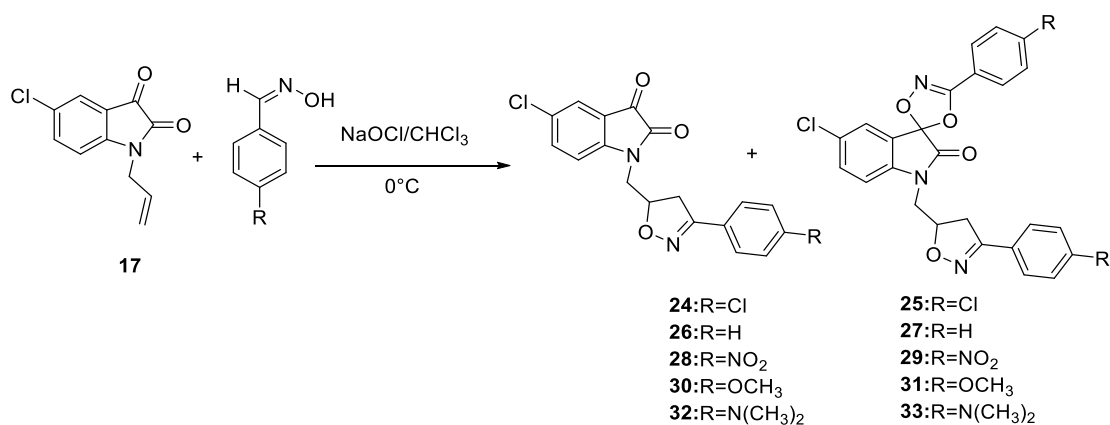


Schéma41

III .1.1. Caractéristiques spectrales des composés 24 et 25:

Les structures des composés **24-25** sont parfaitement caractérisées par les méthodes spectroscopiques RMN ¹H, RMN ¹³C.

Dans un premier cas, seule la double liaison du groupe allyle est affectée, conduisant, ainsi, aux systèmes hétérocycliques **24**, **26**, **28**, **30** et **32**, renfermant les noyaux isatine et isoxazoline.

Le composé **24** résulte d'une cycloaddition 1,3-dipolaire régiosélective sur la double liaison carbone-carbone.

Les signaux des groupes méthylène et méthine du noyau isoxazolinique résonnent successivement sous forme de multiplets à 3.21 ppm et 5.14 ppm. La présence des deux protons du groupe méthylène porté par l'atome d'azote est mise en évidence par un signal centré à 4.09 ppm, qui apparaît sous forme de multiplet. Les protons des groupes phényles sont aussi identifiés dans ce spectre.

L'absence du signal correspondant au groupe carbonyle en position 3 sur le spectre RMN¹³C, montre son implication dans cette réaction. On note aussi, deux signaux à 79.39 ppm et 44.02 ppm relatifs aux carbones en position 4 et 5 du cycle isoxazolinique, alors celui observé à 38.05 ppm est dû à la résonance de groupe méthylène lié à l'atome d'azote en position 1.

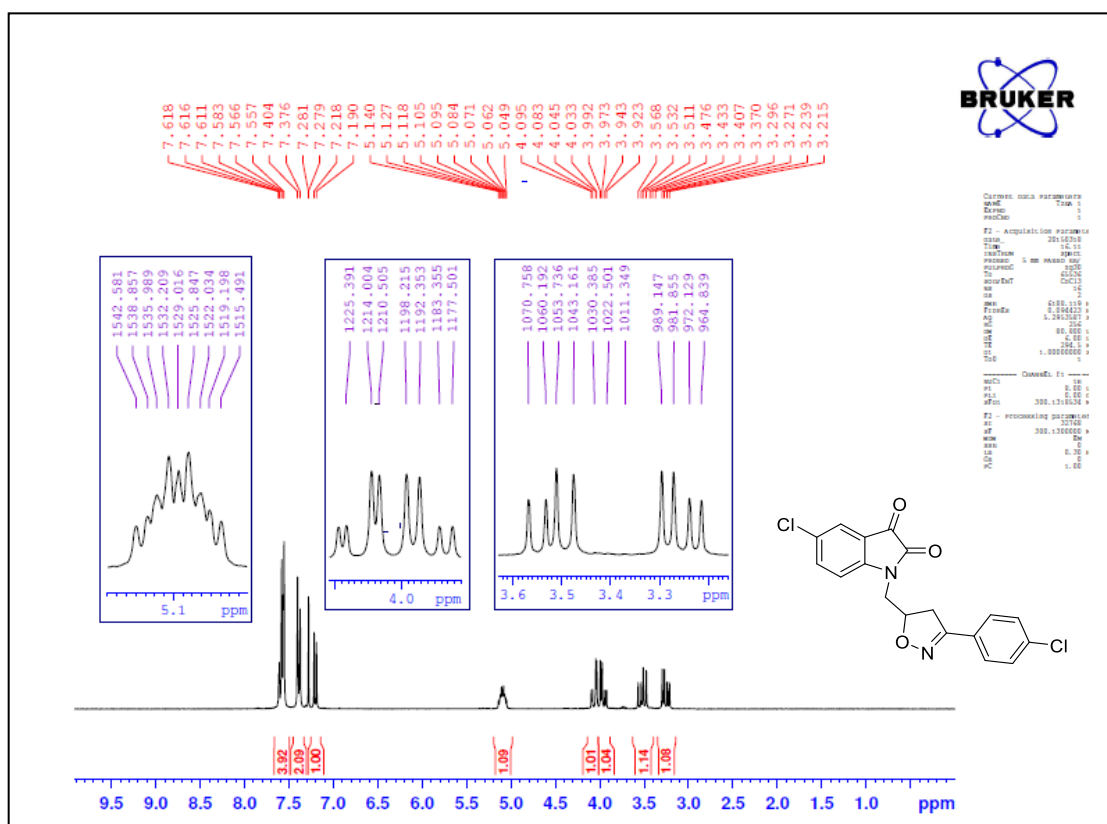


Figure 34: Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **24**

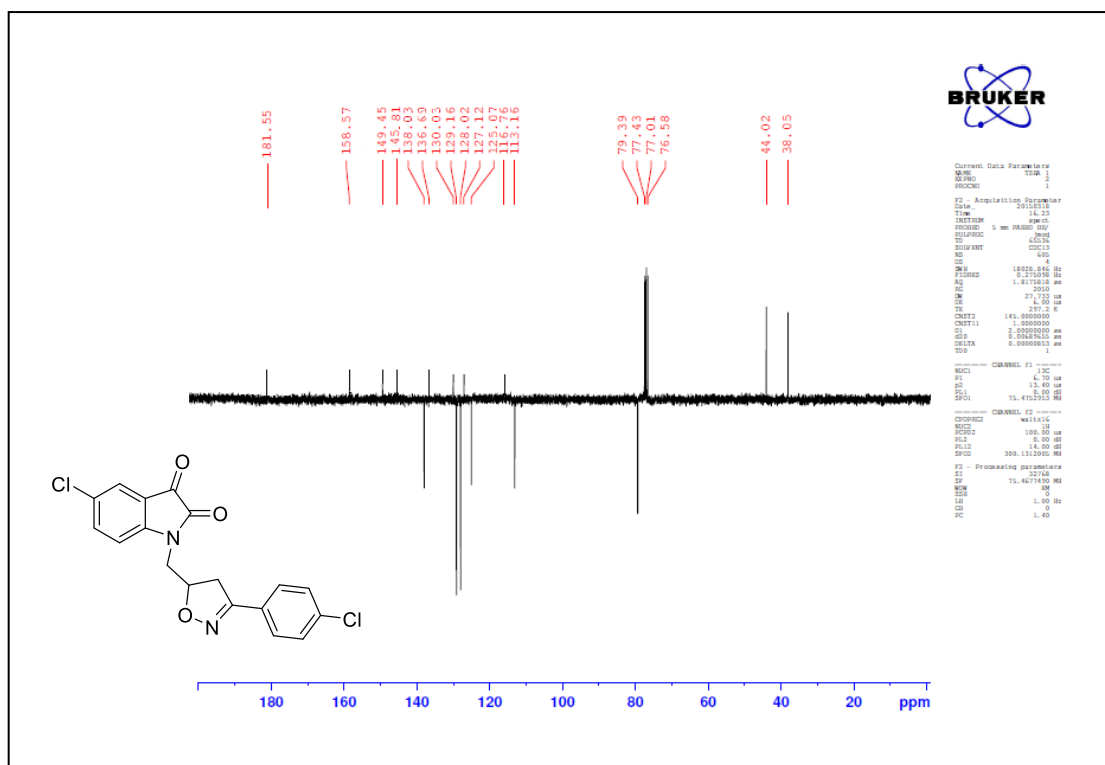


Figure 35: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **24**

Dans un second cas, la double liaison allylique et le groupe carbonyle en position 3 de l'indoline-2,3-dione, sont engagés pour donner de nouveaux composés **25**, **27**, **29**, **31** et **33** contenant, simultanément les noyaux indoline, isoxazoline et dioxazoline.

Le cycloadduit **25** provient à la fois d'une cycloaddition 1,3-dipolaire sur la double liaison carbone-oxygène en position 3 et d'une cycloaddition 1,3-dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5-Chloroisatine.

Le spectre RMN ^1H du composé **25** présente, en particulier, un multiplet entre 7.48 et 7.45 ppm attribuable aux protons aromatiques. On note aussi la présence des signaux des groupes méthylène et méthine du noyau isoxazolinique apparaissent respectivement sous forme des quartes doublets et multiplets à 3.21-3.55 ppm et 5.12-5.05 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C : on note, en particulier, l'absence d'un signal vers 182.18 ppm qui correspond au carbone sp^2 en position 3 qui confirme son engagement dans la réaction. On note aussi, deux signaux à 35.71 ppm et 79.39 ppm relatifs respectivement aux carbones $=\text{CH}_2$ et celui du groupe $=\text{CH}$ du cycle isoxazolinique, alors celui observé à 44.06 ppm est du à la résonance de groupe méthylène lié à l'atome d'azote en position 1.

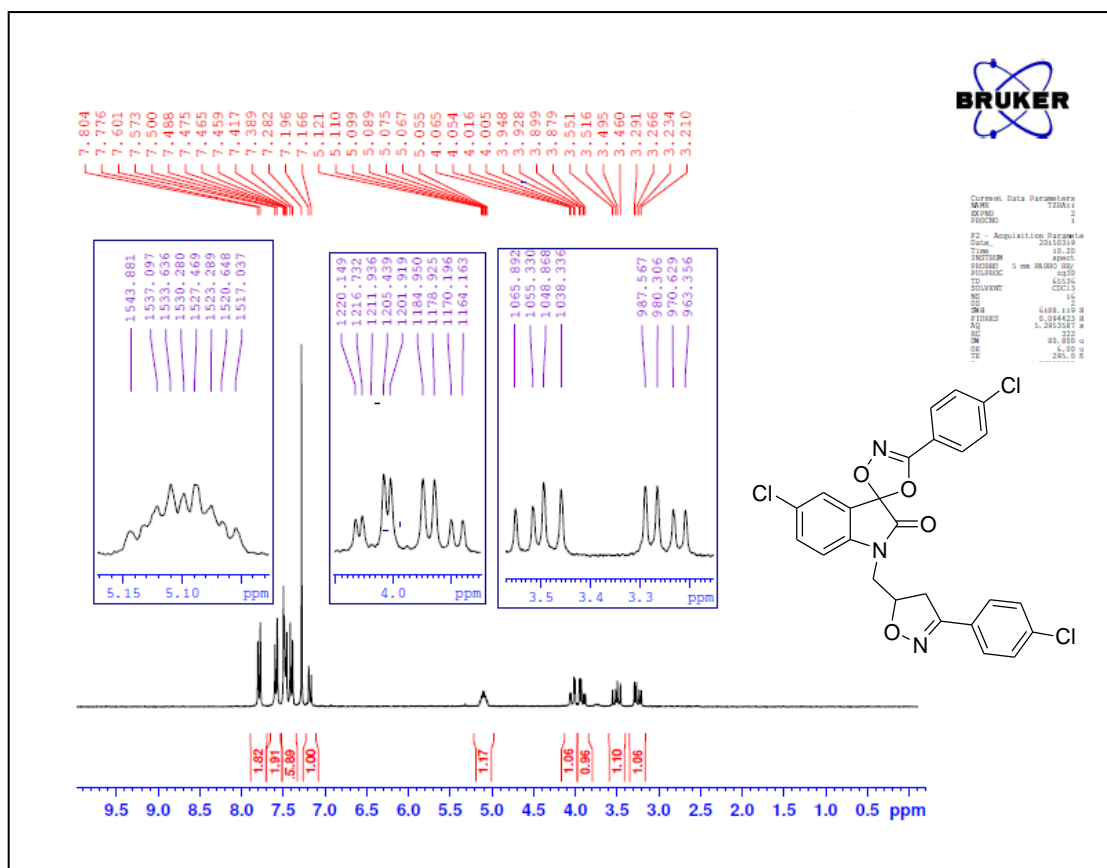


Figure 36: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 25

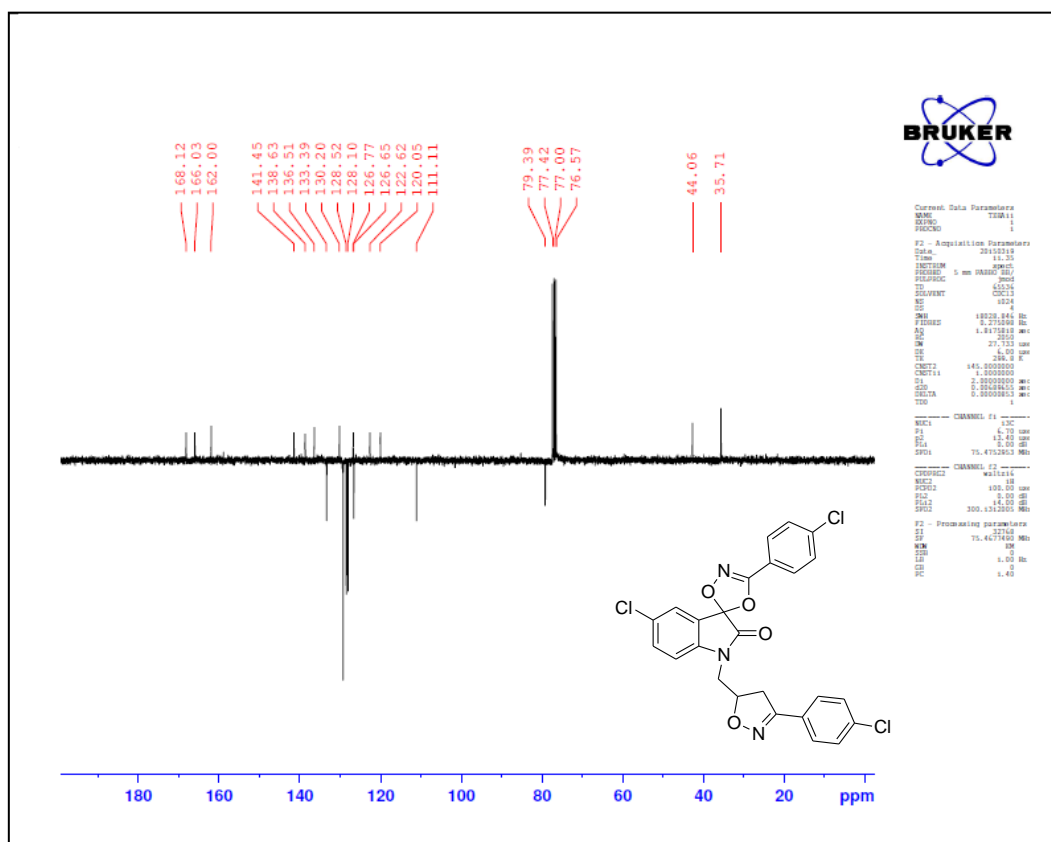


Figure 37: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 25

III .2. Etude théorique :

III .2.1. Introduction

La chimie quantique c'est la discipline qui se consacre au calcul des propriétés structurales (géométries, fréquences de vibrations, etc.), énergétiques (énergies de liaison, énergies d'excitation, etc.) et réactionnelles (barrières d'activation, liaisons chimiques, etc.) des molécules en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons. Une résolution analytique étant impossible, une méthode approchée doit être choisie en fonction du problème posé (propriété étudiée, précision souhaitée, moyens informatiques, etc.).

III .2.2. Concepts chimiques globaux dérivant de la DFT :

Le développement des indices théoriques de réactivité, principalement ceux issus de la DFT conceptuelle relève d'une théorie développée il y a quelques dizaines d'années qui a prouvé son efficacité pour expliquer ou prédire la réactivité des systèmes moléculaires.

L'importance de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) dans les réactions chimiques a été introduite et expliquée par Fukui [19].

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques [20] comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, le moment dipolaire ...etc.

Potentiel d'ionisation PI :

Pour un élément A, le potentiel de (première) ionisation est défini comme l'énergie nécessaire pour arracher un électron à un atome de A isolé à l'état gazeux :

$$IP = -E_{HOMO}$$

Affinité électronique AE

Cette quantité est généralement positive (ΔU négatif) : la fixation d'un électron dégage de l'énergie. Cela est prévisible d'après l'interprétation orbitalaire du phénomène :

$$EA = -E_{LUMO}$$

Potentiel chimique électronique μ :

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

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

Le moment dipolaire :

Ce moment dipolaire μ est une grandeur vectorielle qui possède une direction et un module

Electronégativité :

Ce terme, souvent noté χ , est le résultat d'une intuition de Linus Pauling qui cherchait à quantifier « le pouvoir d'un atome, au sein d'une molécule, d'attirer à lui les électrons ». Des dizaines d'échelle d'électronégativité ont été proposées. [21] Dans tous les cas, l'électronégativité évolue dans le tableau périodique comme le PI et l'AE.

$$\chi = \frac{IP + EA}{2}$$

Dureté globale et mollesse globale :

Dureté absolue η :

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

$$\eta = \frac{IP - EA}{2}$$

Mollesse S:

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

$$\sigma = \frac{1}{\eta}$$

Indice d'électrophilicité globale ω :

L'indice d'électrophilicité ω est lié à l'électronégativité par la relation suivante:

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

Indice de Fukui :

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [22].

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N$$

Pour les molécules isolées à la température zéro, la fonction de Fukui est mal définie en raison de la discontinuité de la dérivée [23]. Pour résoudre cette difficulté,

des fonctions de Fukui positives et négatives sont définies à l'aide des dérivées séparées à gauche et à droite.

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [24] :

- **Pour une attaque nucléophile**

$$f^+ = q_{(N+1)} - q_N$$

- **Pour attaque électrophile**

$$f^- = q_N - q_{(N-1)}$$

- **Pour attaque radicalaire**

$$f^\circ = (q_{N+1} + q_{N-1})/2$$

$q_{k(N)}$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_{k(N+1)}$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_{k(N-1)}$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Mollesses locales S_k :

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

$$S_k^+ = S [q_{k(N+1)} - q_{k(N)}] = S f_k^+$$

$$S_k^- = S [q_{k(N)} - q_{k(N-1)}] = S f_k^-$$

III .2.3. Résultats et discussion:

Les structures optimisées et les énergies HOMO et LUMO du composé **17** et 4-chlorobenzaldehyde oxime sont représentées selon les figures ci-dessous :

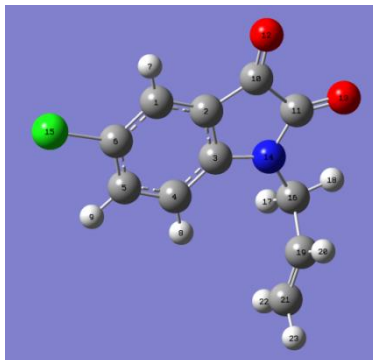


Figure 38 : Structure optimisée du composé 17

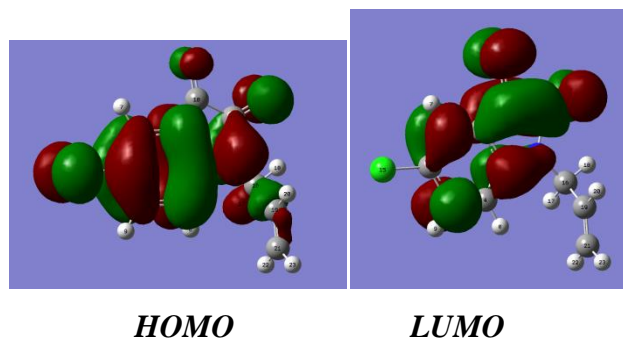


Figure 39 : les orbitales moléculaires du composé **17** par DFT/B3LYP/6-31G.

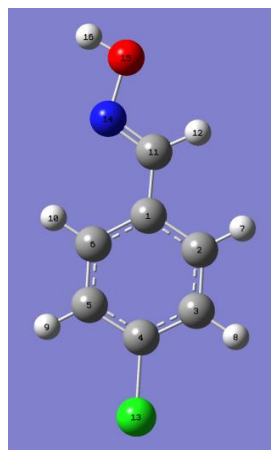


Figure 40 : Structure optimisée de 4-chlorobenzaldehyde oxime

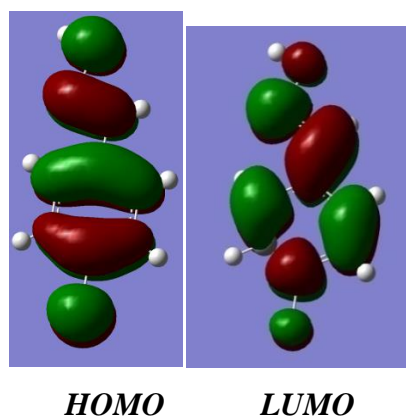


Figure 41: les orbitales moléculaires de 4-chlorobenzaldehyde oxime par DFT

- **Prédiction du caractère (NED ou IED) de la réaction :**

Nous avons calculé les gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possibles ainsi que le potentiel chimique électronique et l'indice d'électrophilicité ω des réactifs afin de mettre en évidence le caractère NED (Demande Electronique Normale) ou IED (Demande Electronique Inverse) de la réaction.

Dans notre cas et accordant à l'analyse des orbitales moléculaires frontières FMO [25], les différences d'énergie **HOMO oxime – LUMO Alcène** et **HOMO Alcène – LUMO oxime** sont respectivement de 3,32 eV et de 5,02 eV. Ces résultats suggèrent

que la réaction est contrôlée par l'interaction **HOMO oxime – LUMO Alcène**. Cette réaction a été analysée en utilisant les indexes locaux et globaux définis dans le contexte de la théorie de la densité fonctionnelle [26]. Les paramètres du calcul déjà cités, sont représentés selon le tableau 5 suivant :

Tableau 5: Paramètres chimiques quantiques du dipôle et du dipolarophile en eV

Molécules	$E_{(HOMO)}$	$E_{(LUMO)}$	EA	PI	χ	η	S	ω	μ	$\Delta\mu$
17	-6,6598	-3,1817	3,1817	6,6598	4,9208	1,7390	0,5750	6,9620	-4,9208	-
oxime	-6,5099	-1,6342	1,6342	6,5099	4,0721	2,4378	0,4102	3,4010	-4,0721	0,8487

Des études récentes ont montré que ces indices sont des outils utiles et puissants pour étudier les réactions nucléophiles et électrophiles pour une large variété de système. Si on calcule la différence du potentiel chimique entre 4-chlorobenzaldehyde oxime et l'alcyne, on peut déterminer la direction du transfert de charge. Le résultat ($\Delta(\mu_{oxime} - \mu_{17}) = 0,848$ eV) indique que le transfert net de charge va se produire de l'oxyde de nitrile vers l'alcène. Le 4-chlorobenzaldehyde oxime (oxime) agit comme un nucléophile et l'alcène comme un électrophile.

En considérant les valeurs ω de l'électrophilicité globale, la plus grande valeur correspond au 1-allyl-5-chloroindoline-2,3-dione ce qui implique que le dipolarophile agit comme un électrophile.

En conclusion, les trois approches théoriques ($Gap_{SHOMO/LUMO}$, potentiels chimiques électroniques μ , valeurs des indices d'électrophilicité ω) de la réaction de cycloaddition 1,3- dipolaire entre le dipôle et le dipôlarophile portent un caractère NED (demande électronique normale).

• **Utilisation des indices de Fukui :**

Les indices de Fukui nucléophiliques f^- (et mollesse locales S^-) pour le dipôlarophile **17** et électrophiliques f^+ (et mollesse locale S^+) pour le dipôle sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6: Indices relatifs de l'électrophilie, de la nucléophilie (en eV) et des valeurs de la fonction condensée de Fukui f_k pour les atomes de jonction du dipôle et du dipolarophile.

	Atomes	f_k^+	f_k^-	S_k^+/S_k^-	S_k^-/S_k^+
<u>17</u>	C19	-0,0011	-0,0017	0,6816	1,4669
	C21	0,0898	0,0803	1,1178	0,8945
<u>Oxyde de nitrile</u>	C11	0,1067	0,1739	0,6138	1,6291
	O15	0,1747	0,1290	1,3542	0,7384

Du point de vue local, les indices relatifs d'électrophilicite (nucléophilicite) S^+_k/S^-_k (S^-_k/S^+_k), décrivent l'électrophilicite d'un centre atomique comparée avec sa propre nucléophilicite [27-29]. Le site qui a le plus grand rapport S^+_k/S^-_k est le site plus probable pour une attaque nucléophile et celui qui a le plus grand S^-_k/S^+_k , le plus probable pour interagir avec un électrophile.

D'après le tableau 6, l'interaction électrophile/ nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le carbone C21 du dipôlarophile qui est le site le plus électrophile et le carbone C11 du dipôle qui est le site le plus nucléophile.

III .3. Action de 9-anthraldehyde d'oxime sur la N-allylisatine :

La réaction de la N-allylchloroisatine **17** avec un léger excès de 9-anthraldehyde d'oxime, conduit à la formation de deux cycloadduits **34**, **35** résultant de la condensation du dipôle avec la double liaison carbone-oxygène, et la double liaison carbone-carbone avec un bon rendement (Schéma 42).

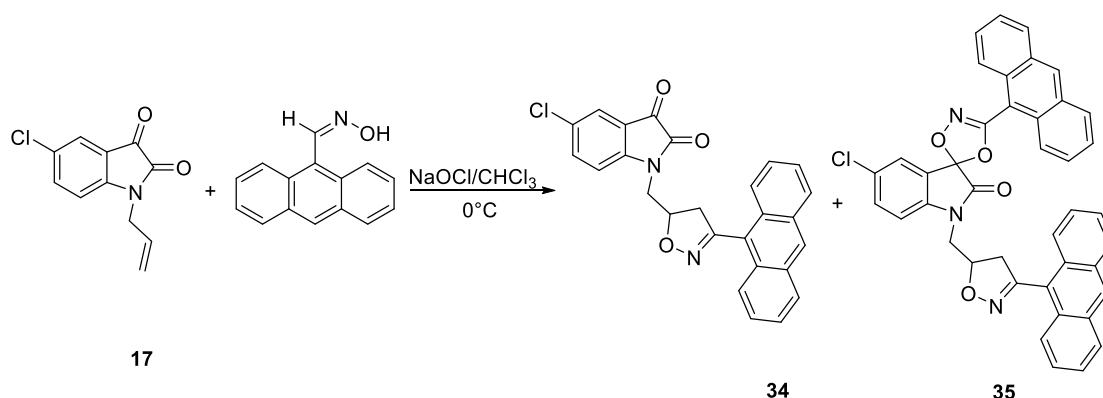


Schéma 42

III .3.1. Caractéristiques spectrales des composés **34** et **35** :

Les produits de cycloaddition **34** et **35** sont identifiés sur la base de données spectrales RMN.

Le spectre RMN du proton du composé **34** pris dans $CDCl_3$, révèle la présence d'un multiple relatif au proton aromatique entre 7.61 et 7.59 ppm et un signal relatif au proton isoxazolinique CH entre 5.07 à 5.01 ppm.

Dans le spectre $RMN^{13}C$, du monocycloadduit **34**, on note, particulièrement, la présence d'un signal à 181.41 ppm attribué au carbone quaternaire de la fonction $C=O$ et les massifs des carbones aromatiques apparaissent respectivement à 128.83 à 123.32 ppm.

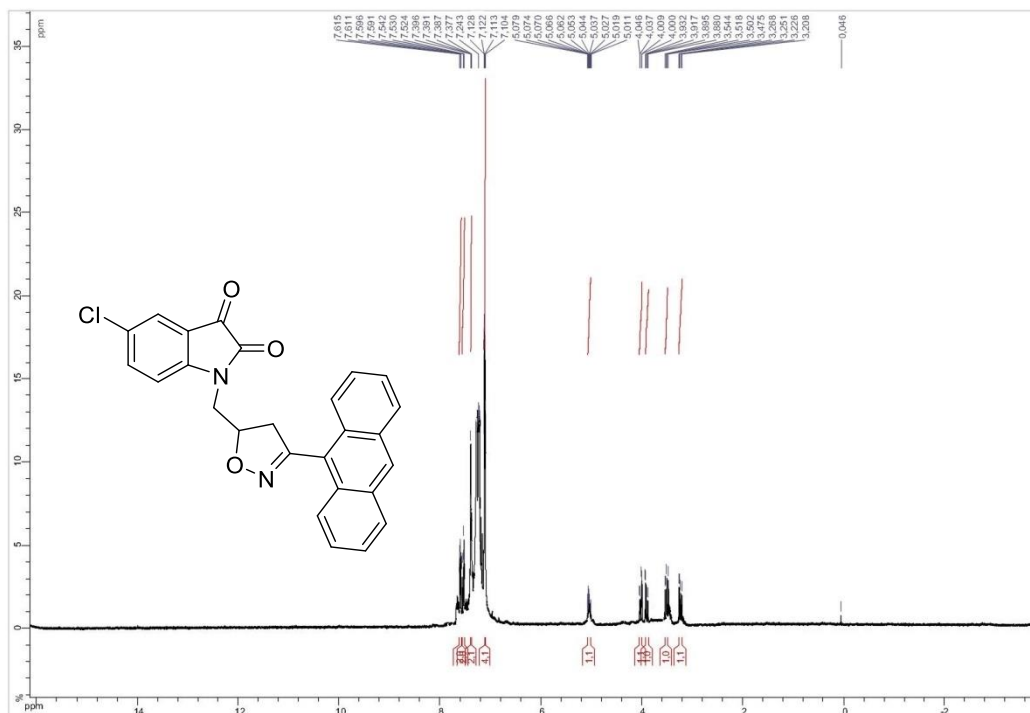


Figure 42: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **34**

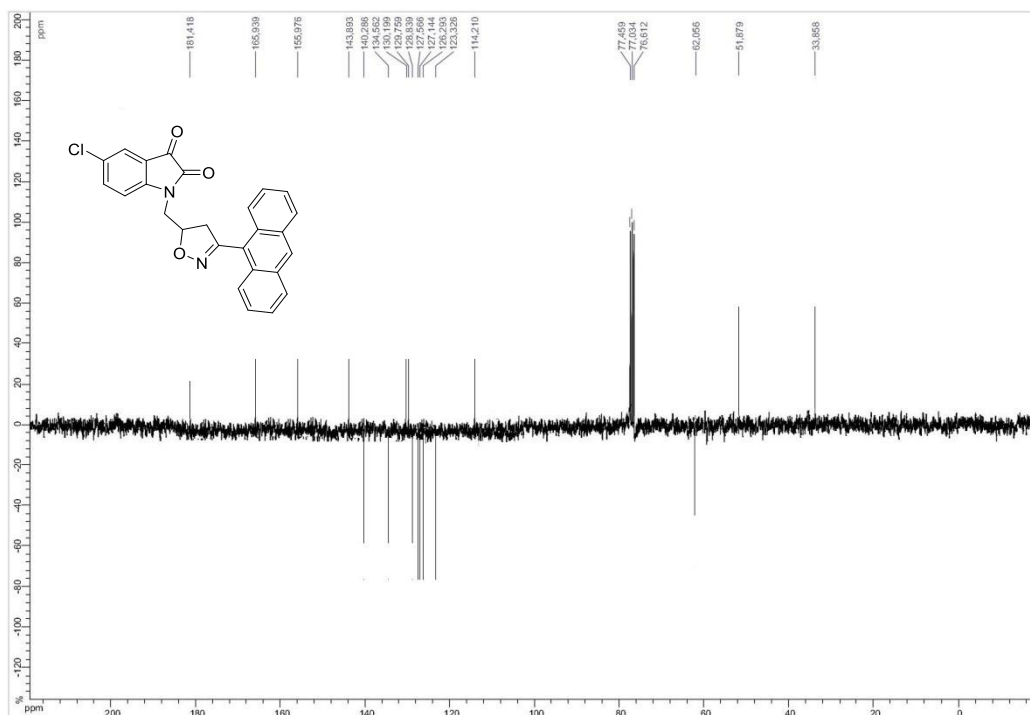


Figure 43: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **34**

Le spectre RMN ^1H du composé **35** présente, en particulier, un multiplet entre 5.29 et 5.35 ppm attribuable au proton isoxazolinique. Les protons aromatiques des groupements phényles apparaissent sous forme de multiples à 7.27 et

7.95ppm. Le spectre RMN¹³C, révèle les déplacements chimiques du carbone CH isoxazolinique à 62.18 ppm. Les signaux des groupes méthylènes sont situés à 52.00 et 33.98ppm.

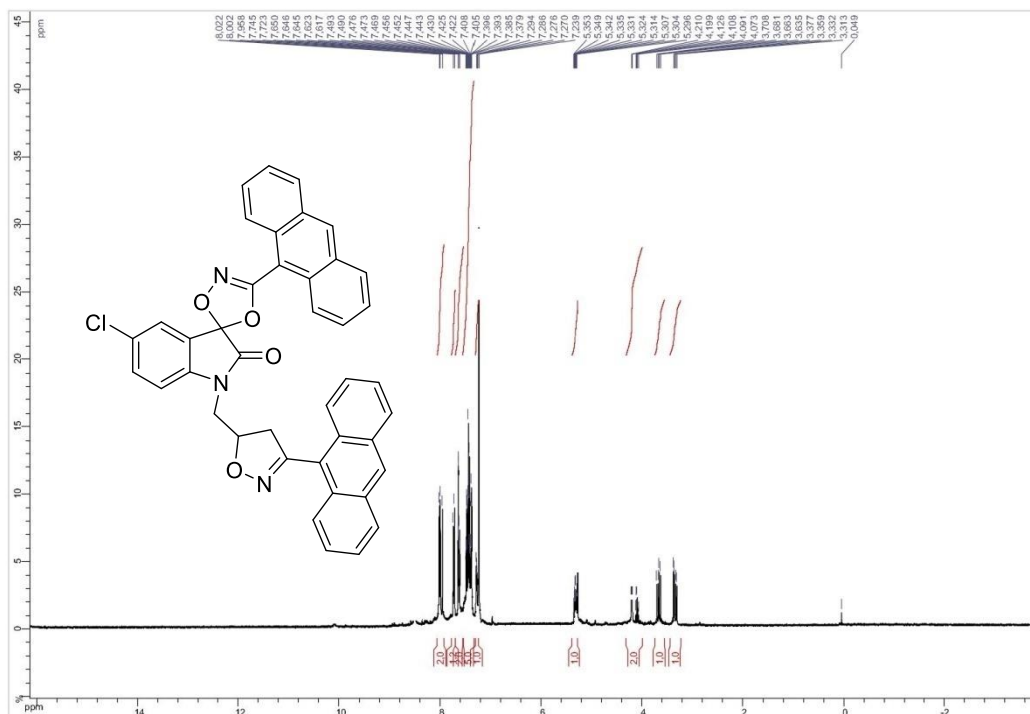


Figure 44 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 35

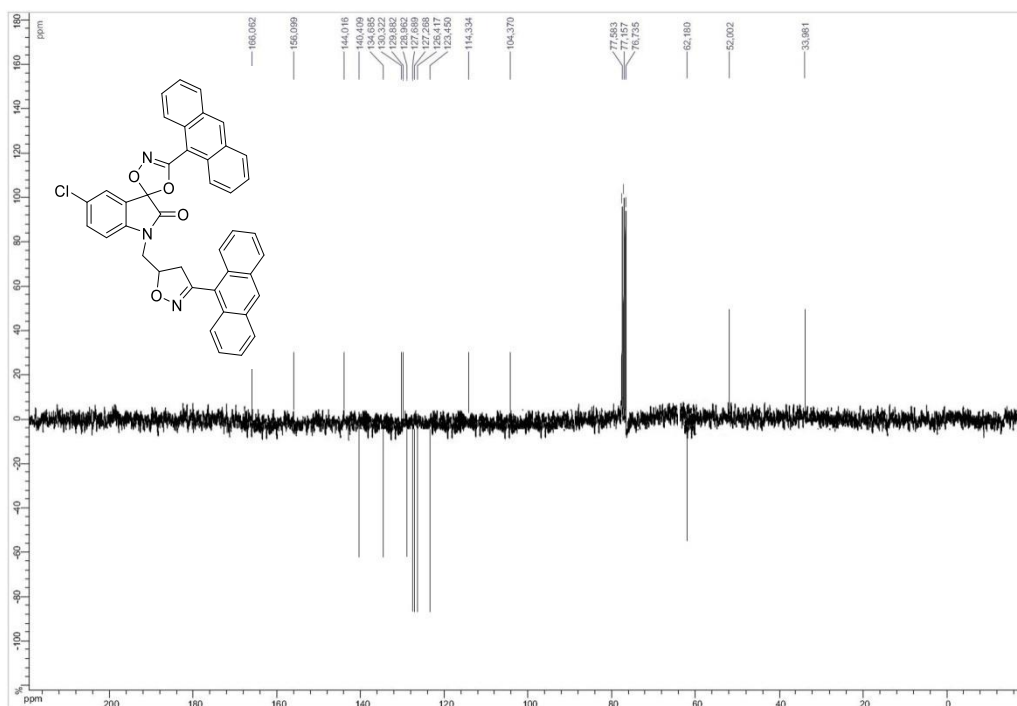


Figure 45 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) du composé 35

III .4. Action de la chlorobenzyldehyde sur la N-propargylchloroisatine:

La réaction de N-propargylchloroisatine **18** avec 4-chlorobenzaldehyde oxime obtenu in-situ par action d'hypochlorite de sodium sur l'oxyde de nitrile a été réalisée dans le chloroforme à 0°C pendant 4 heures, nous a permis d'isoler deux cycloadduits des deux cycloadduits **36** et **37** (Schéma 43).

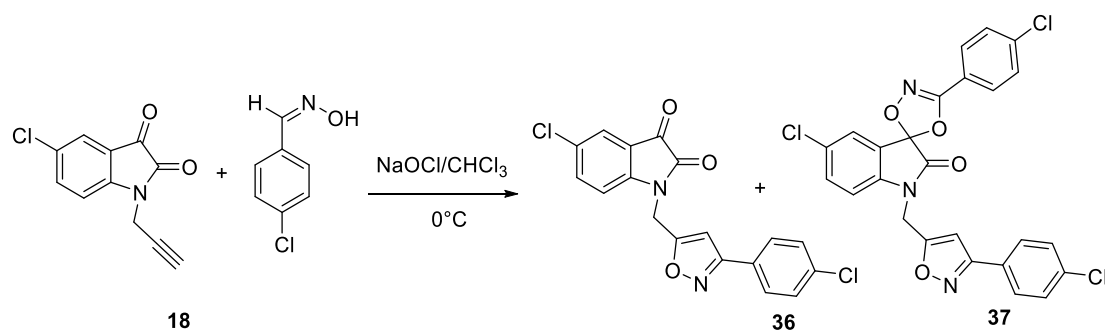


Schéma 43

III .4.1. Caractéristiques spectrales des composés **36** et **37**:

Les structures des deux composés ont été déterminées sur la base des données spectrales RMN¹H, ¹³C.

Le composé **36**, issu d'une cycloaddition sur le groupe carbonyle en position 3 de 5-chloro-1-(prop-2-yn-1-yl) indoline-2,3-dione, l'absence de groupement propargyle est attesté par la présence en particulier, un signal à 6.55 ppm qui correspond au proton isoxazolique, dans le spectre RMN¹H. Les protons aromatiques résonnent entre 6.97 et 7.81ppm.

Le spectre RMN¹³C, confirme la présence du carbone isoxazolique par un signal à 105.51 ppm.

De même qu'il met en évidence des signaux à 163.18, 157.88, 147.07, 134.14, 131.17, 130.95, 118.02 ppm relatifs aux carbones quaternaires.

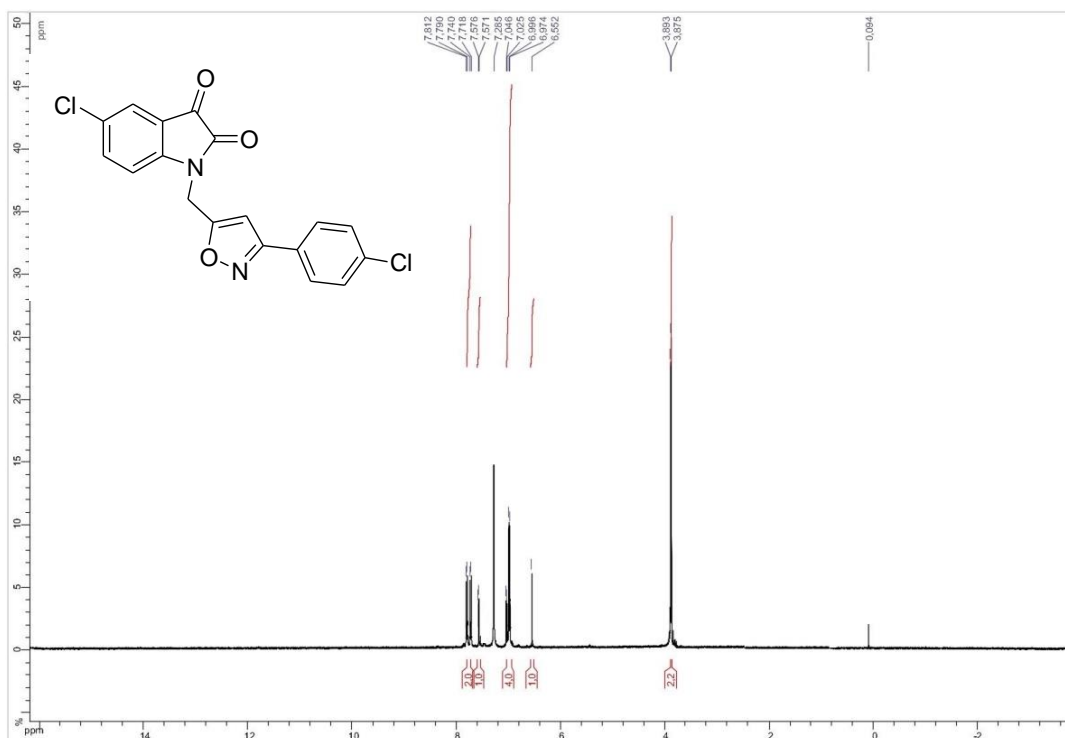


Figure 46 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃; 300MHz) du composé 36

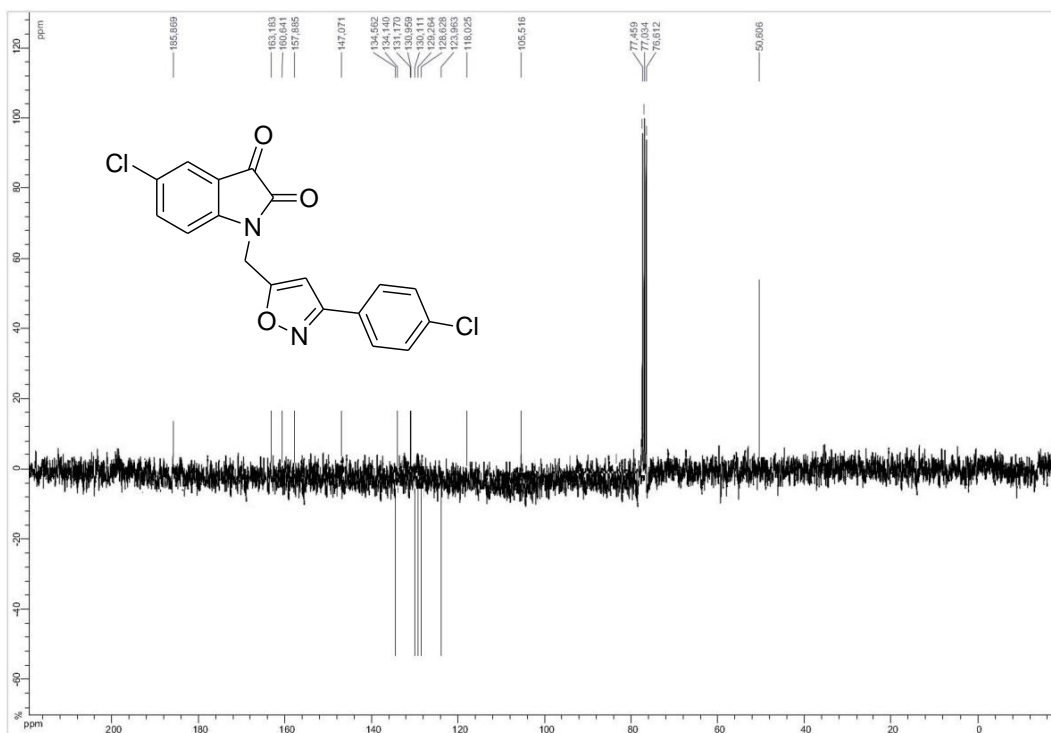


Figure 47 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) du composé 36

Le spectre RMN¹H du cycloadduit **37**, révèle en particulier, un signal à 6.59ppm dû au proton isoxazolique, un signal à 5.05ppm attribué au groupe méthylène lié à l'atome d'azote en position 1. On note également quatre doublets et un multiplet correspondent aux protons aromatiques.

Le spectre RMN¹³C donne plus des indications sur la structure de ce composé, en effet, il met en évidence les signaux correspondants aux carbones quaternaires 141.45, 138.63, 136.51, 130.20, 126.77, 122.62, 120.05 à 102.7 ppm et isoxazolique à 101.60 ppm.

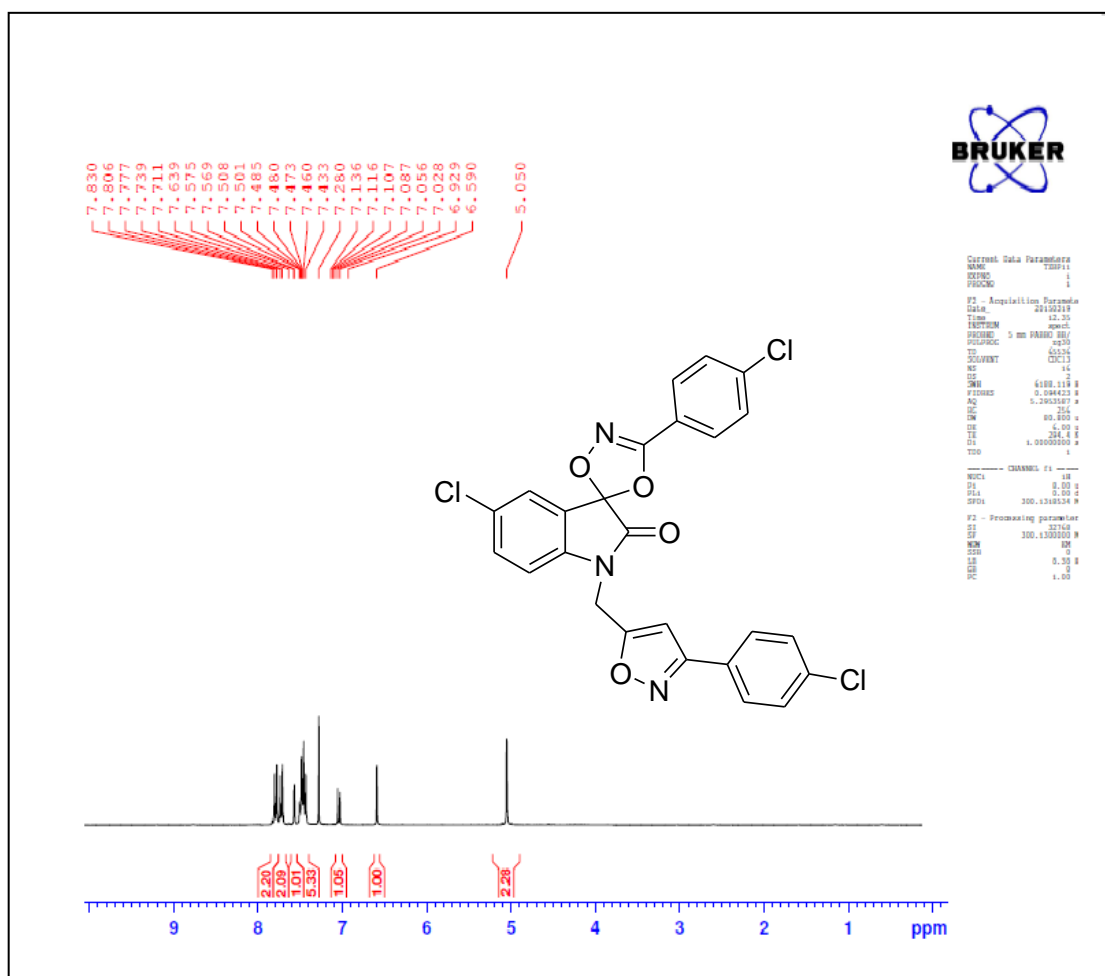


Figure 48 : Spectre RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **37**

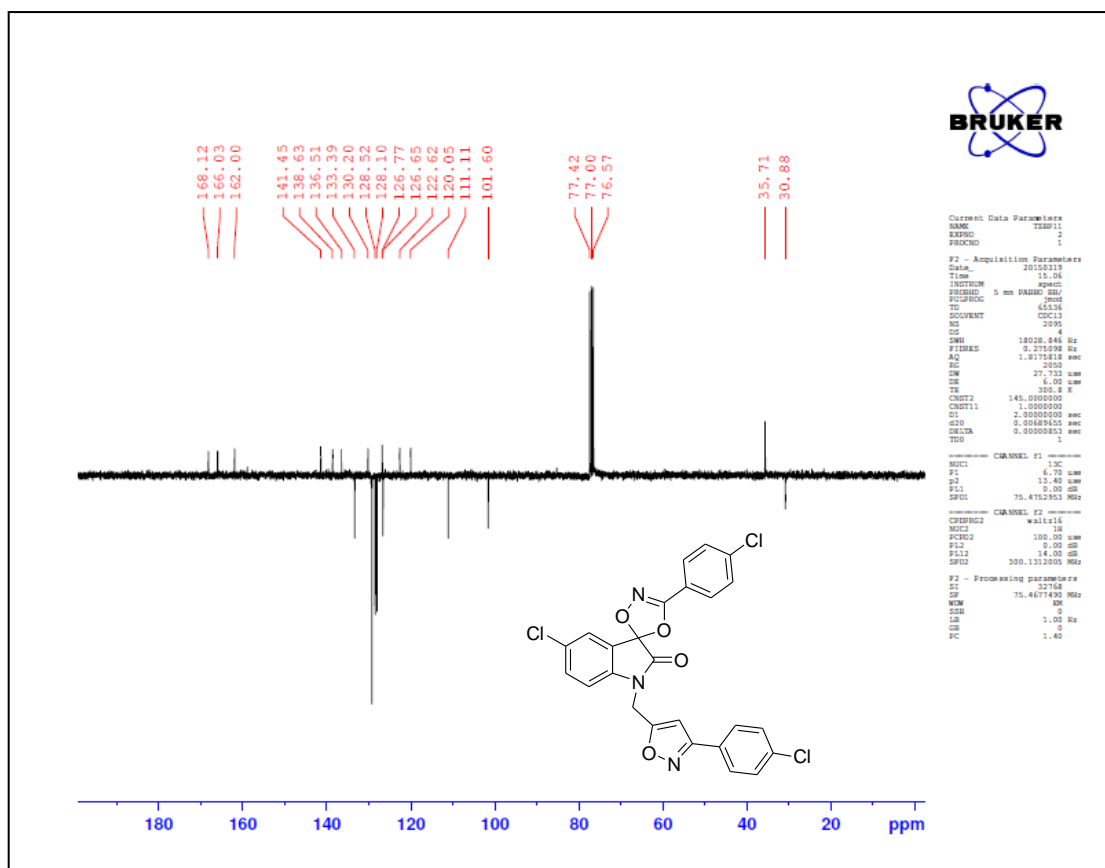


Figure 49 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 37

III .5. Condensation de la N-alkylchloroisatine avec l'oxyde de nitrile:

III .5.1. Action de 4-chlorobenzaldehyde oxime sur les N-alkylchloroisatine:

La réaction de condensation de 4-chlorobenzaldehyde oxime, préparé in-situ par action d'hypochlorite de sodium sur l'oxyde de nitrile, avec les N-alkylchloroisatines dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à 0°C pendant 4 heures, conduit dans chaque cas, à la formation d'un seul cycloadduit, issu de la cycloaddition de dipôle sur le groupement dipolarophile C-O en position 3.

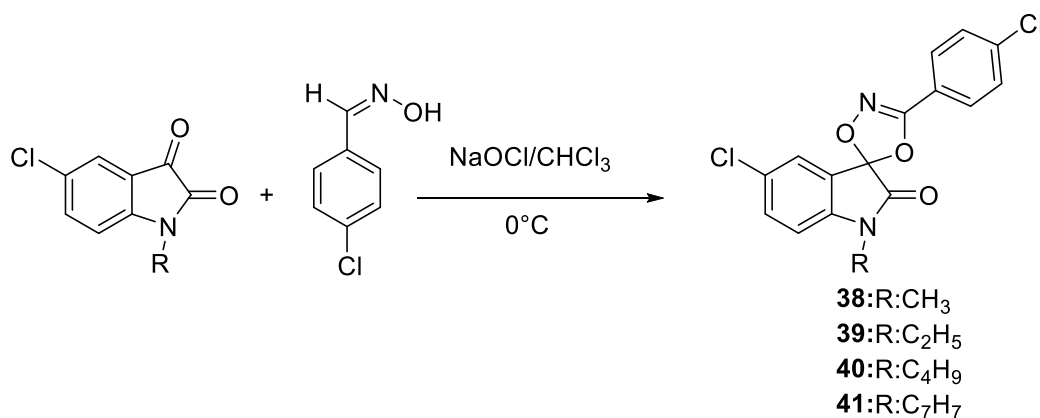


Schéma44

III.5.1.1. Caractéristiques spectrales du composé 39:

Les structures des cycloadduits ont été confirmées par spectroscopie RMN¹H, ¹³C (Figure 50, 51).

Le spectre RMN¹H du composé **39** se caractérise particulièrement par: la présence d'un triplet à 1.32 ppm attribué au groupe méthyle, un quadruplet à 3.77 ppm attribué au groupe méthylène et des doublets entre 6.89-7.79 ppm correspondants aux protons aromatiques.

Dans le spectre RMN¹³C, on note, en particulier, la présence d'un signal à 168.04 ppm relatif au groupe amide (N-C=O); un signal à 120.29 ppm correspondant au carbone sp³ en position 3 et un signal à 35.24 ppm attribuable au groupe méthylène lié à l'atome de l'azote en position 1 pour le composé **39**.

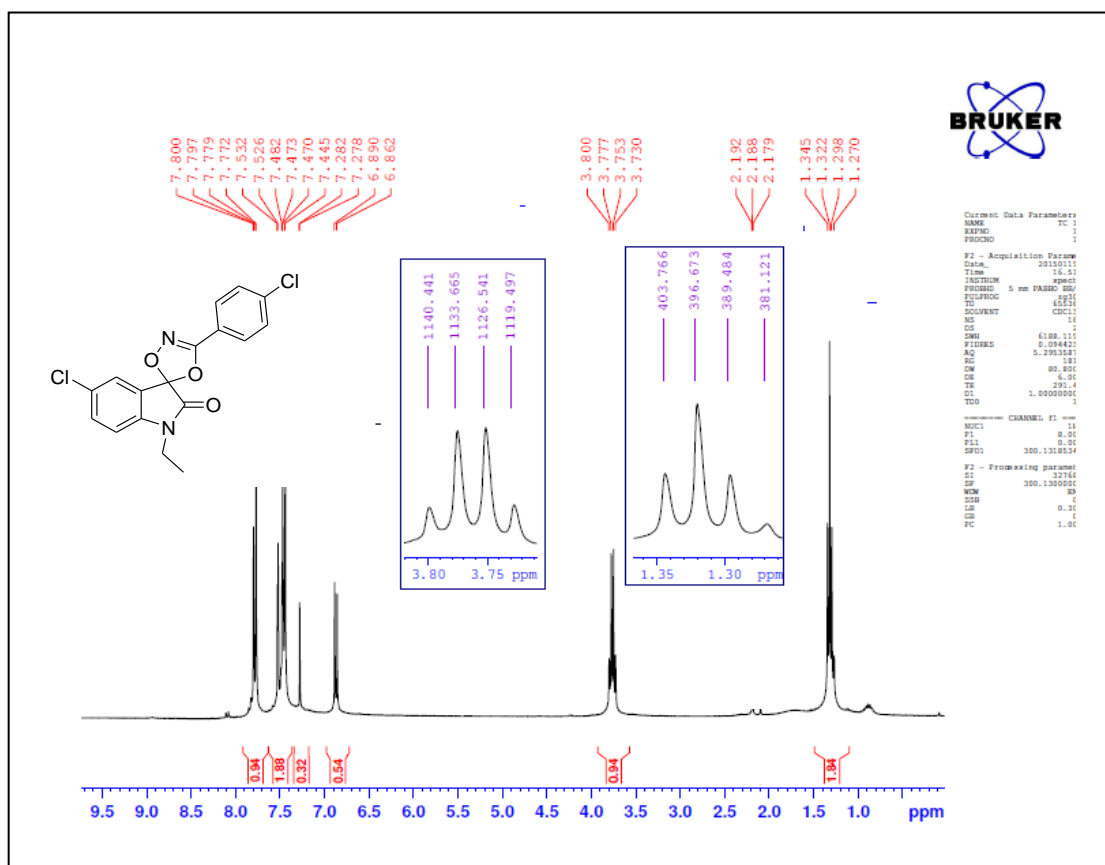


Figure 50 : Spectre RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé 39

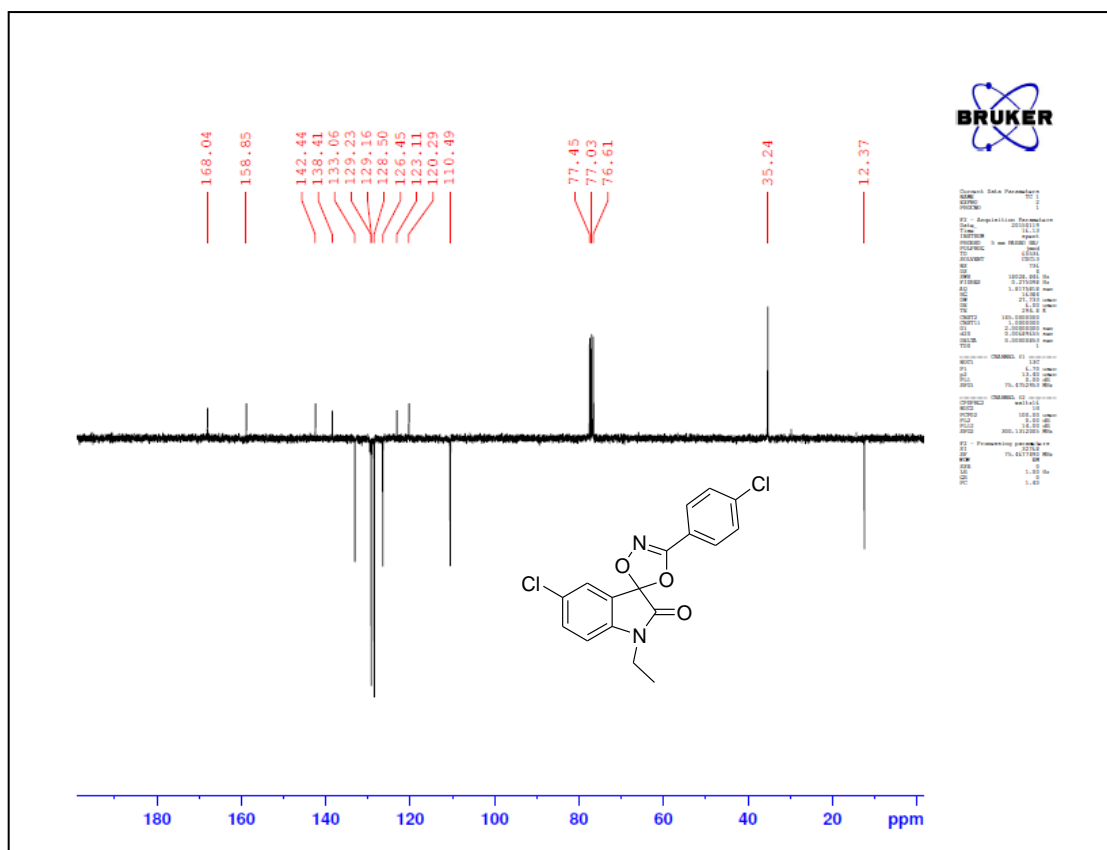


Figure 51 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **39**

III.5.2. Action de benzaldoxime sur 5-chloro-1-méthylindoline-2,3-dione:

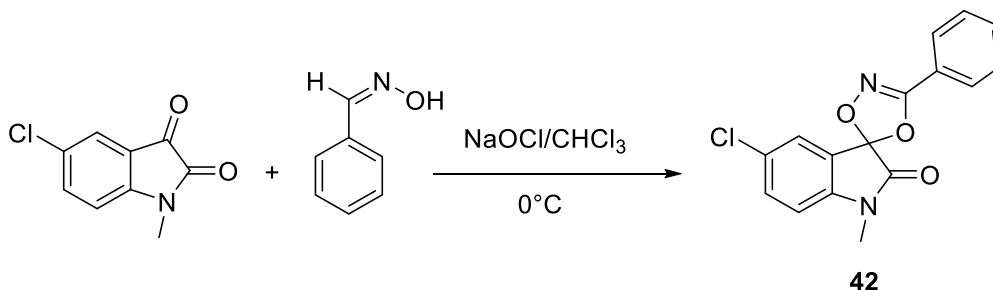


Schéma 45

III.5.2.1. Caractéristiques spectrales du composé **42** :

Le spectre RMN ^1H met en évidence le signal des trois protons de groupement méthyle à 1.53 ppm; on observe également les signaux des protons du cycle aromatique sous forme de deux multiplets à 8.14 - 8.02 ppm et 7.40-7.53.

Le spectre RMN ^{13}C présente les signaux à la fois des carbones CH aromatique, aux 133.06, 129.23, 129.16, 128.50, 126.45, 110.49 (CH_{Ar}), ainsi que les carbones quaternaires aux 142.44, 138.41, 123.11, 120.29.

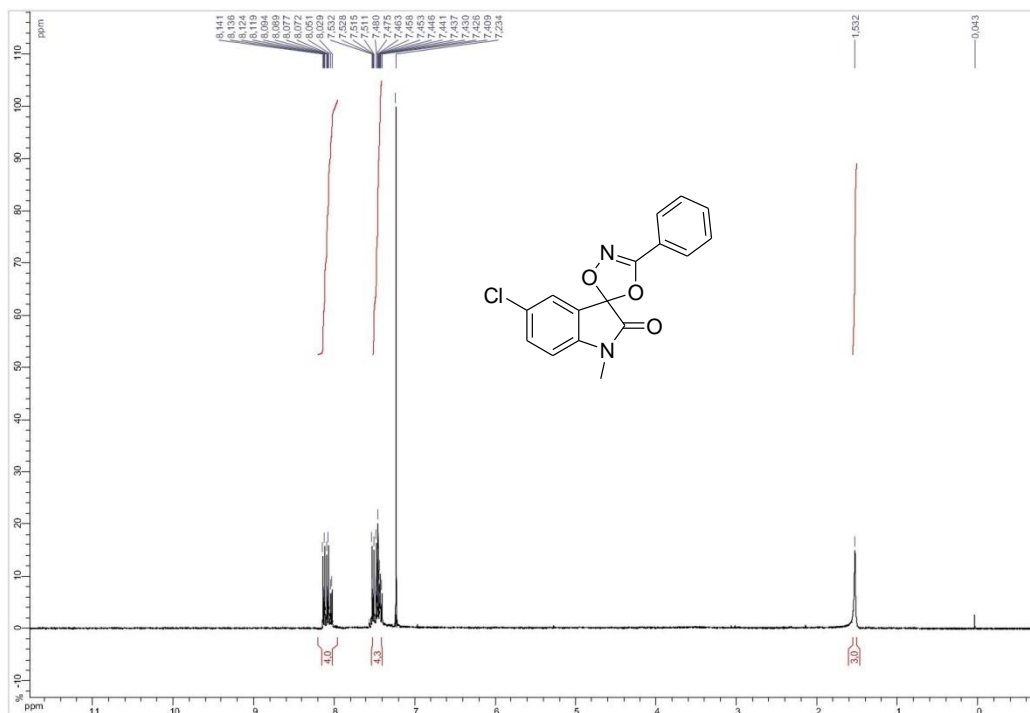


Figure 52: Spectre RMN ^1H (CDCl₃; 300MHz) du composé 42

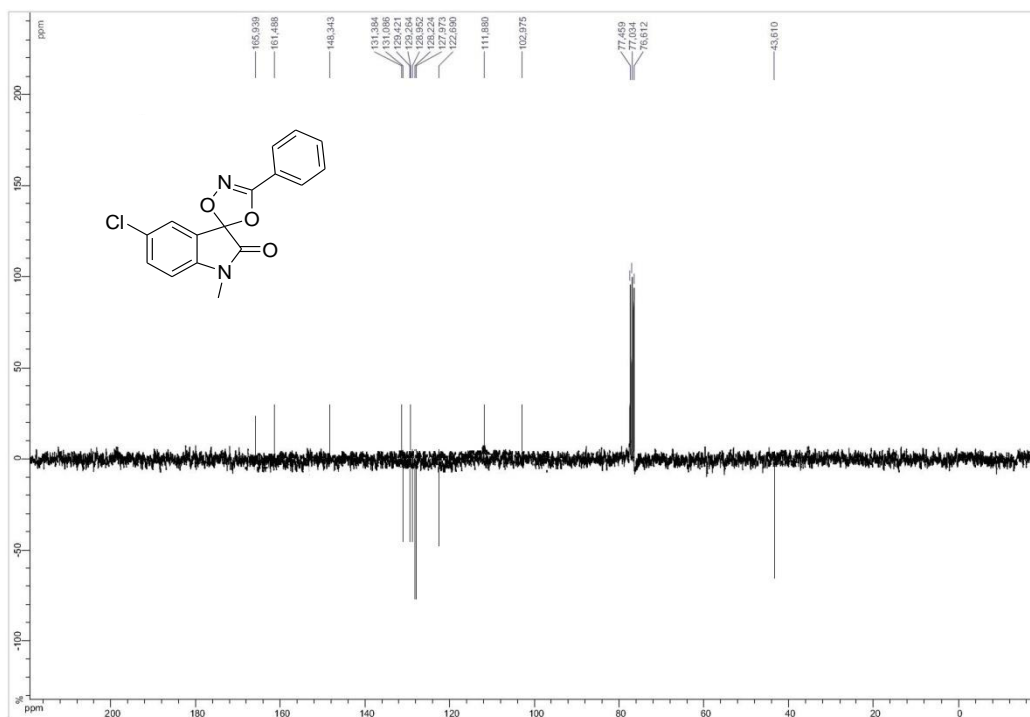


Figure 53 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) du composé 42

III.5.3. Action de N, N-diméthylbenzénamine oxime sur les N-alkylchloroisatine:

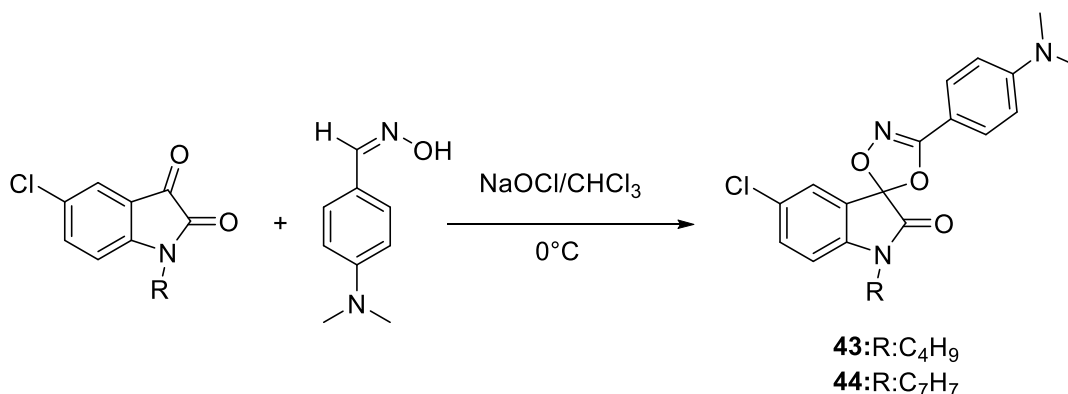


Schéma 46

III.5.3.1. Caractéristiques spectrales du composé 44:

Le spectre RMN¹H du composé **44** (Figure 54) a montré la présence d'un massif à 2.98 ppm correspondant aux deux groupements méthyle, un doublet entre 7.41 et 7.43 ppm, correspondant aux deux protons aromatiques, ainsi qu'un signal à 5.27ppm relatif à CH₂ lié au benzyle (Figure 54).

Le spectre RMN¹³C (Figure 55), présente un signal relatif au groupement carbonyle ainsi que le groupement méthylénique et méthyle à 49.54 et 42.33 ppm.

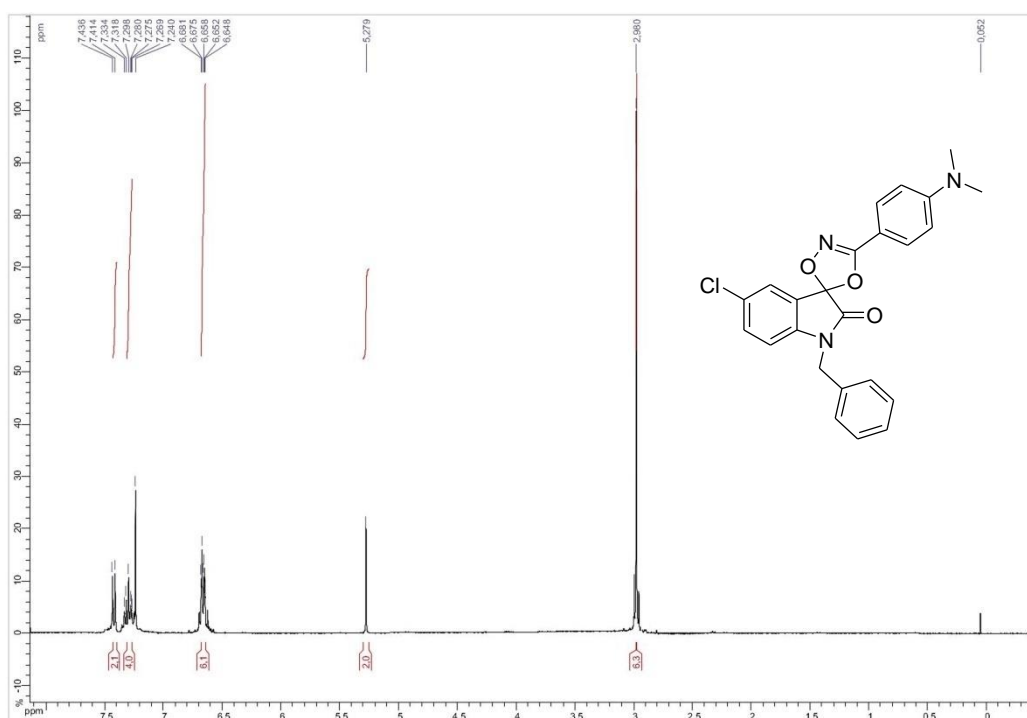


Figure 54 : Spectre RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **44**

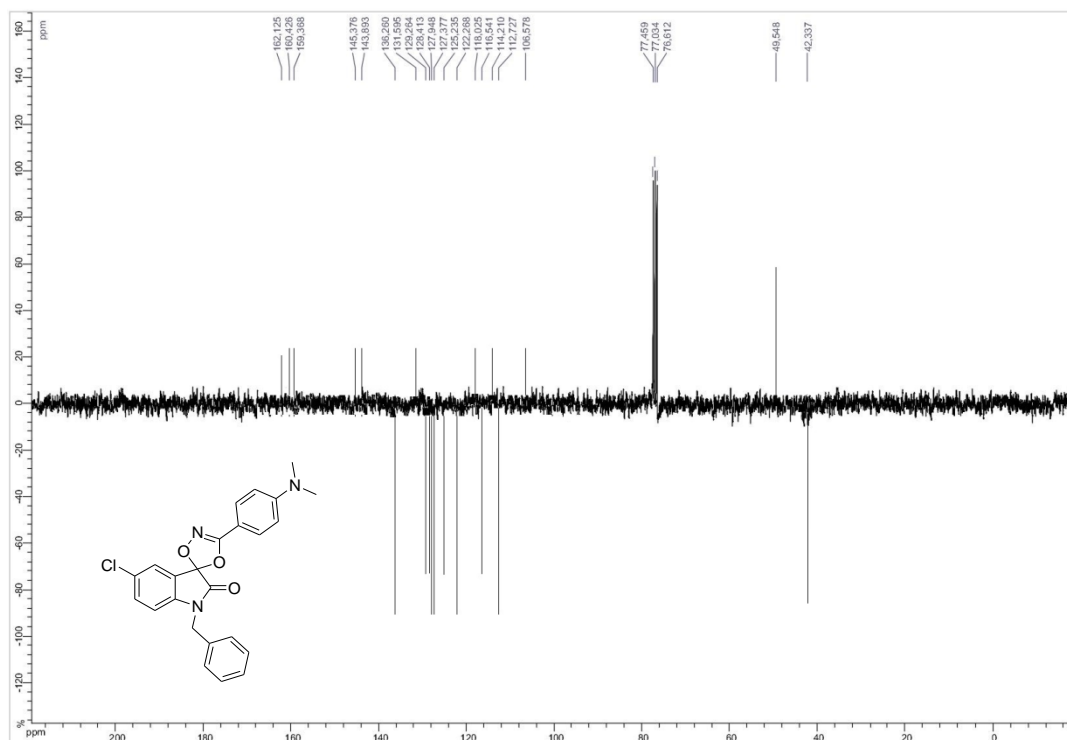


Figure 55: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 44

III.5.4. Action de 9-anthraldéhyde sur les N-alkylchloroisatines:

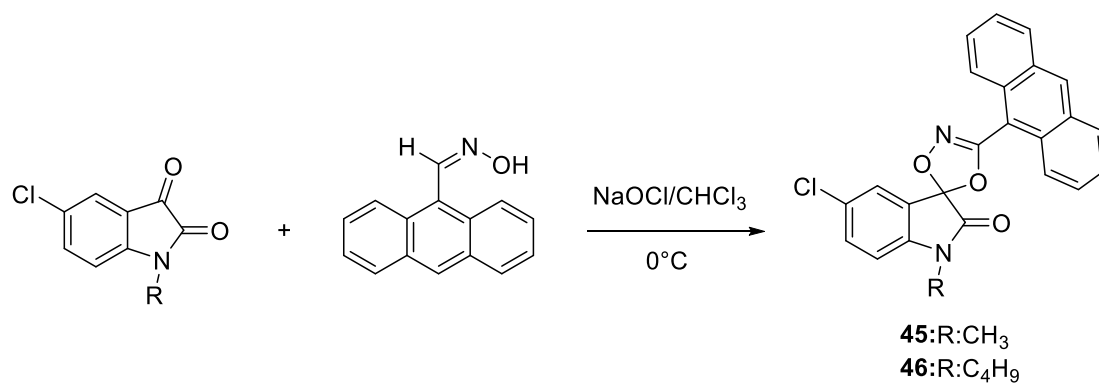


Schéma 47

III.5.4.1. Caractéristiques spectrales du composé 45 :

La RMN du proton présente, entre autres, le singlet relatif aux protons méthyle à 1.59. Les protons aromatiques sont apparissent sous forme d'un multiple de 7.69 à 7.76 ppm. De plus, la structure du composé a été confirmée par le spectre RMN ^{13}C (Figure 56). Nous observons les signaux du carbone du groupement méthyle (CH_3) et de la fonction amide ($\text{NC}=\text{O}$) respectivement à 33.01 et 165.72 ppm.

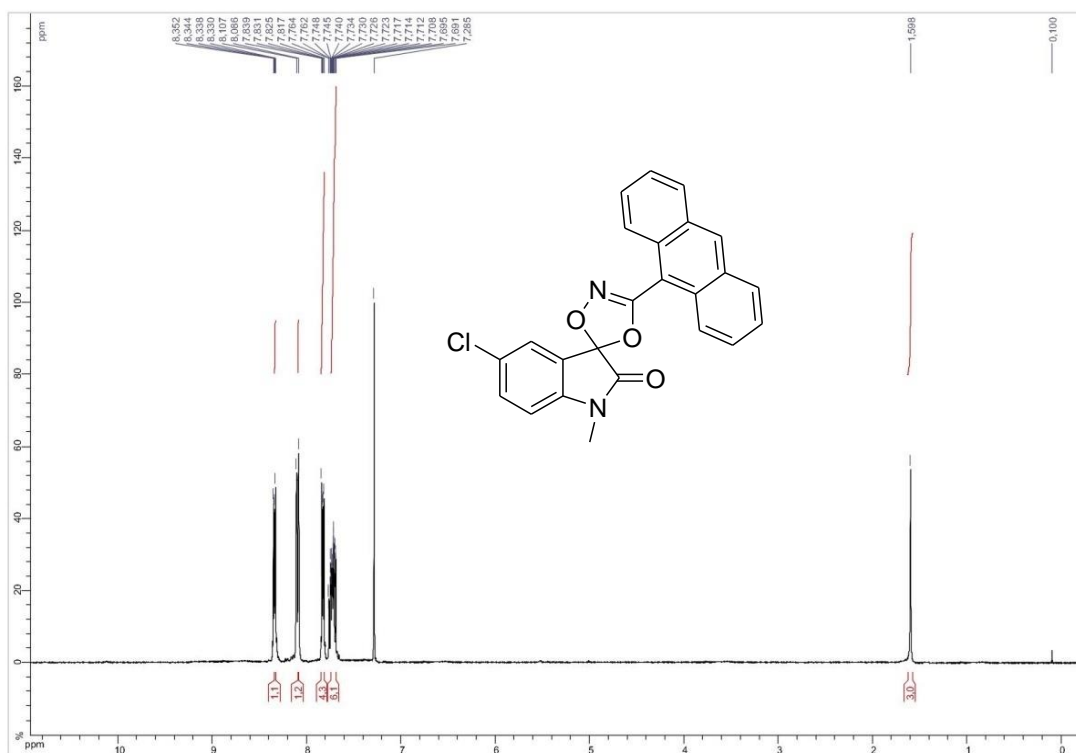


Figure 56 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃; 300MHz) du composé 45

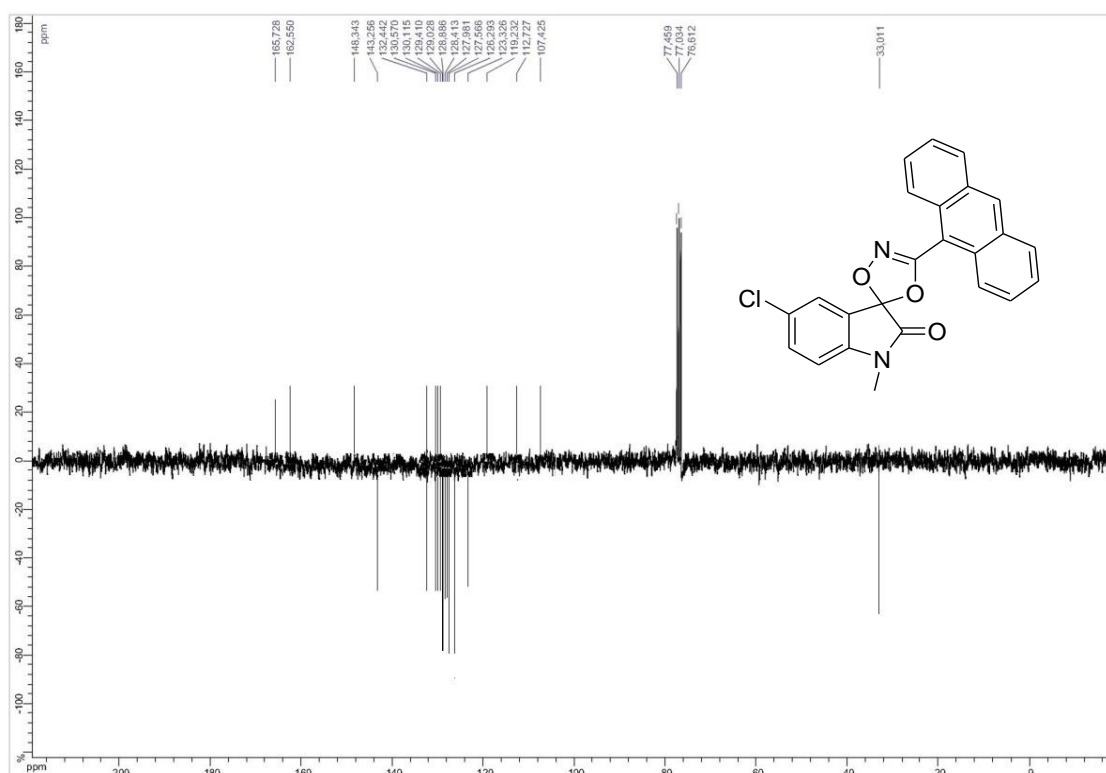


Figure 57 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) du composé 45

IV. Cycloaddition avec les azides:

IV.1. Introduction:

Les 1,2,3-triazoles sont des composés hétérocycliques aromatiques qui se sont avérés présenter une activité biologique variée en fonction de la nature et de la position de fixation des éléments de diversité. En général, il existe deux formes régioisomères possibles, à savoir les 1,4 et 1,5-regioisomères qui sont obtenus sélectivement [30-32] ou comme un mélange regioisomère selon la méthodologie de synthèse. Cependant, le 1,4-régioisomère (1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué) a notamment trouvé des applications synthétiques et biologiques étendues [33-35]. par exemple, le composé 1,2,3-triazole tazobactam est un inhibiteur de la β -lactamase utilisé en combinaison avec l'antibiotique pipéracilline β -lactame[36, 37].

Bien que le 1,2,3-triazoles rufinamide 1,4 disubstitué présente une activité anticonvulsivante, il a été utilisé pour traiter la déficience mentale chez l'enfant du syndrome de Lennox [38].

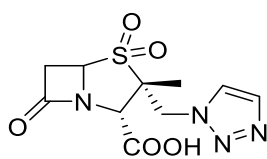


Figure 58

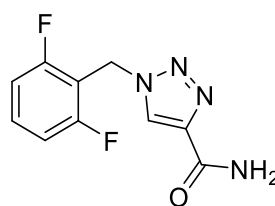


Figure 59

IV.2. Synthèse des azides :

Les azides sont considérés comme des molécules fonctionnelles riches en énergie flexibles, qui ont été largement utilisées dans un certain nombre de domaines tels que la science des matériaux, la chimie de synthèse et la biomédecine [39]. Les dérivés d'azide ont été utilisés en vulcanisation du caoutchouc, pour produire des polymères, teintures, écume de plastiques, médicaments, pesticides et herbicides [40], plusieurs de composés d'azide possèdent des activités mutagènes [41-42].

La chimie des azides a donc attiré l'attention de beaucoup de chimistes, puisque, les composés d'azides jouent un rôle important dans la chimie organique [43-44]. Une des applications synthétiques les plus utiles des azides est la préparation des 1,2,3-triazoles par la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire des azides avec des alcènes substitués dans des conditions douces à rendement élevé [45].

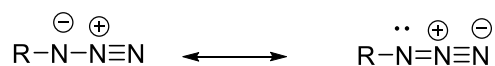


Figure 60: structure de résonance des azides

La méthode de synthèse du benzylazide et les Alkyl azides adoptée aux cours de nos travaux est issue des travaux de loubinoux et al. [46]. Elle met en jeu l'action du chlorure de benzyle/les chaines monohalogénés sur l'azoture de sodium en milieu eau/éthanol.

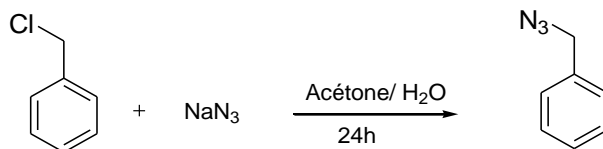


Schéma 48

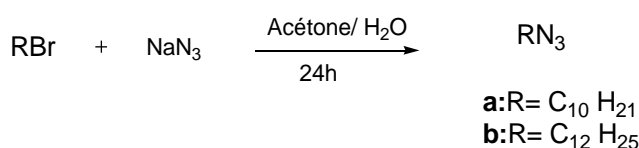


Schéma 49

IV.3. Cycloaddition d'Azide-Alcyne sans catalyseur:

En 1963, cette cycloaddition est développée par Huisgen, permet d'obtenir d'une manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. La réaction de Huisgen proprement dite est une addition entre un alcyne vrai et un azoture pour former un cycle triazole, les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps des réactions longs et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 [47,48].

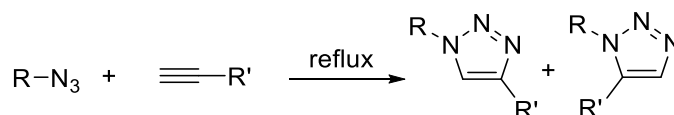


Schéma 50

IV.4. Cycloaddition d'alcyne-azoture catalysée par le cuivre (CuAAC):

Le principe de cette réaction consiste l'utilisation des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne, elle permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3- triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement le temps et la température de réaction (Figure 61). L'utilisation du cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) qui répond à un grand nombre des critères énoncés par Sharpless [49, 50].

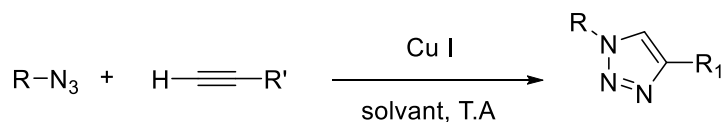


Figure 61: Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I)

V. Condensation de la N-propargylchloroisatine avec le benzylazide et autres azides :

L'action de l'azide sur le dipolarophile **18** au reflux de l'éthanol, pendant 3 jours, a conduit à la formation des deux régioisomères **47-48**, résultant de l'attaque de l'azote le plus nucléophile du dipôle sur le carbone sp³ le plus électrophile du dipolarophile **18**. Nous n'avons pas observé, en aucun cas la cycloaddition sur la double liaison carbone-oxygène.

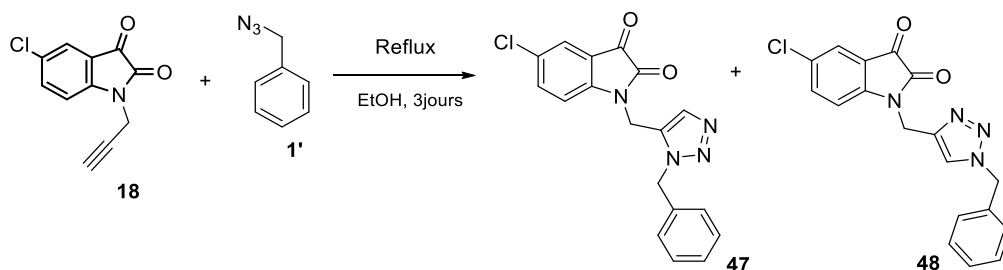


Schéma 51

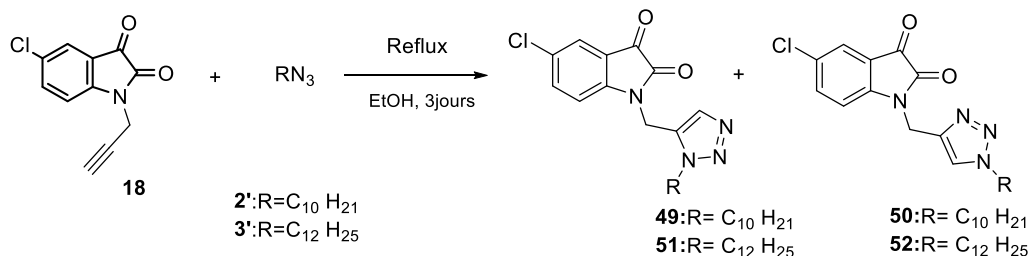


Schéma 52

Les structures des produits **47-52** ont été bien établies sur la base des données spectrales RMN¹H, ¹³C.

Les spectres RMN¹H et RMN¹³C des composés **47-52**, mettant en évidence, en particulier: les signaux des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote, ainsi qu'un signal du carbone CH triazolique.

Tableau 7 : Données spectrales de RMN¹H et RMN¹³C des composés **47-52**

Composés	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	NCH ₂	CH _{triazole}	NCH ₂	CH _{triazole}
47	5.27	6.51	57.06	131.67
48	5.23	6.47	56.56	125.68
49	4.99	7.33	53.67	133.82
50	4.96	7.28	53.37	123.12

51	4.98	7.30	52.43	130.57
52	4.94	7.28	51.89	123.34

VI. Etude théorique:

VI.1. Etude par la méthode DFT du composé **18** et les azides :

Une étude théorique a également été réalisée dans le but d'élucider et de rationaliser la régiosélectivité expérimentalement observée dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire des trois azides choisis et de la 5-chloro-1- (prop-2-ynyl) Indoline-2, 3-dione.

Cette étude a été réalisée à l'aide du programme Gaussian 09 [51]. Les calculs ont été effectués au niveau de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) avec la base 6-31G, en appliquant la méthode B3LYP [52] pour comprendre, décrire et identifier les sites les plus réactifs du dipolarophile **18** et des dipôles **1'**, **2'**, **3'**.

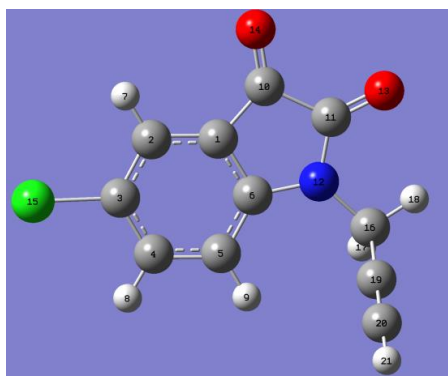
Le comportement réactionnel peut être expliqué en utilisant les interactions orbitales de l'analyse de charge (réaction dure-dure) ou en présentant les propriétés locales. Il est généralement admis que la régiochimie de la cycloaddition 1,3-Dipolaire concertée est contrôlée par les interactions des orbitales limites [53].

Dans notre cas, et en accord avec l'analyse des orbitales moléculaires limites FMO [54], les différences d'énergie HOMO-azide / LUMO-dipolarophile et LUMO-azide / HOMO-dipolarophile sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 8: Différences d'énergie possible entre les combinaisons HOMO/LUMO des azides et du dipolarophile.

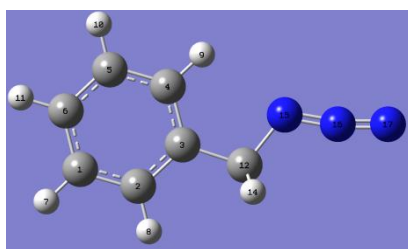
	HOMO azide – LUMO alcyne (eV)	HOMO alcyne – LUMO azide (eV)
Azide 1'	3,771	5,645
Azide 2'	3,522	5,702
Azide 3'	3,564	5,680

Ces résultats suggèrent que les réactions entre les azides et le dipolarophile sont contrôlées par l'interaction HOMO azide-LUMO dipolarophile. Il convient de noter que cette réaction a été analysée à l'aide des indices locaux et globaux définis dans le contexte de la théorie de la densité fonctionnelle [55].

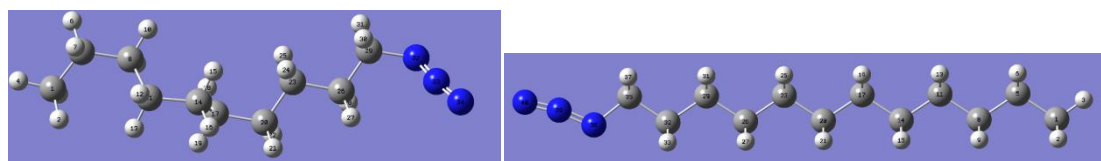


18

Figure 62: Géométrie optimisée du dipolarophile **18**



1'



2'

3'

Figure 63: Des géométries optimisées des dipôles **1'**, **2'**, **3'**

Tableau 9: Paramètres chimiques quantiques de dipolarophile **18** et des dipôles en eV

Composés	$E_{(HOMO)}$	$E_{(LUMO)}$	EA	PI	χ	η	S	ω	μ	$\Delta\mu$
18	-6,7608	-3,2462	3,2462	6,7608	5,0035	1,7572	0,5690	7,1233	-5,0035	-
1'	-7,0176	-1,1152	1,1152	7,0176	4,0664	2,9512	0,3388	2,8015	-4,0664	0,9371
2'	-6,7684	-1,0587	1,0587	6,7684	3,9136	2,8548	0,3502	2,6825	-3,9136	1,0899
3'	-6,8111	-1,0802	1,0802	6,8111	3,9457	2,8654	0,3489	2,7166	-3,9457	1,0578

Plusieurs études récentes ont démontré que ces paramètres sont des outils utiles et puissants pour étudier les réactions nucléophiles et électrophiles pour une grande variété de systèmes [56-60].

Dans une représentation limitée de la différence pour ces indices, μ , η et S , ils peuvent être évalués à partir de l'affinité électronique (EA) et du potentiel d'ionisation (PI).

En effet, si l'on voit la différence du potentiel chimique entre le dipolarophile **18** et les azides, on peut déterminer la direction du transfert de charge.

Le résultat ($\Delta_{\mu 1', 2', 3' - \mu 18}$) (Tableau 9) indique que le transfert net de charge se produira à partir des azides (**1'**, **2'**, **3'**) au dipolarophile **18** dans le cas de toutes les réactions ce qui implique que les azides agissent comme des nucléophiles. La même conclusion est faite en considérant les valeurs ω de l'électrophilie globale, la plus grande valeur correspond à la plus électrophile ce qui implique que le dipolarophile agit comme un électrophile.

Cette action réciproque correspond à une réaction dans laquelle l'électrophile-le dipolarophile réagit avec l'azide - le nucléophile.

D'un point de vue local, les indices de l'électrophilie relative (S^+_k/S^-_k) et la nucléophilie (S^-_k/S^+_k) décrivent l'électrophilie d'un centre atomique par rapport à sa propre nucléophilie [61-64]. Le site avec le plus grand rapport (S^+_k/S^-_k) est le site le plus probable pour une attaque nucléophile et celui avec le plus grand (S^-_k/S^+_k), le plus susceptible d'interagir avec un électrophile.

Tableau 10: Indices relatifs de l'électrophilie, de la nucléophilie (en eV) et des valeurs de la fonction condensée de Fukui f_k pour les atomes de jonction pour **18** et **1'**, **2'**, **3'**

	Atomes	f^+_k	f^-_k	S^+_k/S^-_k	S^-_k/S^+_k
18	C19	-0,046	-0,032	1,439	0,694
	C20	0,111	0,102	1,091	0,915
1'	N15	0,073	0,182	0,401	2,493
	N17	0,712	0,749	0,950	1,051
2'	N32	0,162	0,180	0,899	1,111
	N34	0,200	0,228	0,875	1,142
3'	N38	0,149	0,162	0,921	1,084
	N40	0,162	0,230	0,702	1,423

L'atome de carbone du dipolarophile (C19) présente un meilleur rapport S^+_k/S^-_k et peut donc être considéré comme le site le plus sensible aux attaques nucléophiles.

Si l'on considère les azides, les rapports S^-_k/S^+_k (Tableau 10) suggèrent que les nitrogènes N15, N34 et N40 sont les sites nucléophiles les plus réactifs, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux. Il serait important de considérer que la réaction n'est pas nécessairement contrôlée de façon orbitale.

Des études théoriques récentes ont été réalisées et les charges naturelles ont été calculées pour comprendre la régiochimie des cycloadditions des azides avec les dipolarophiles [65-67].

Au cours de cette réaction, les isomères majoritaires formés ont été expliqués par la réaction entre le côté le plus négatif du 1,3-dipôle avec le carbone le moins chargé négativement de la triple liaison.

L'étude théorique est en parfait accord avec la régiochimie obtenue lors de la réaction de cycloaddition.

VI.2. Etude de la stabilité des cycloadduits 47-52:

L'étape suivante consiste à étudier la stabilité des composés **47-52** en fonction de leurs énergies, en utilisant le calcul de chimie quantique DFT/B3LYP/6-31G. Les figures 64, 65 et 66 montrent leurs structures optimisées.

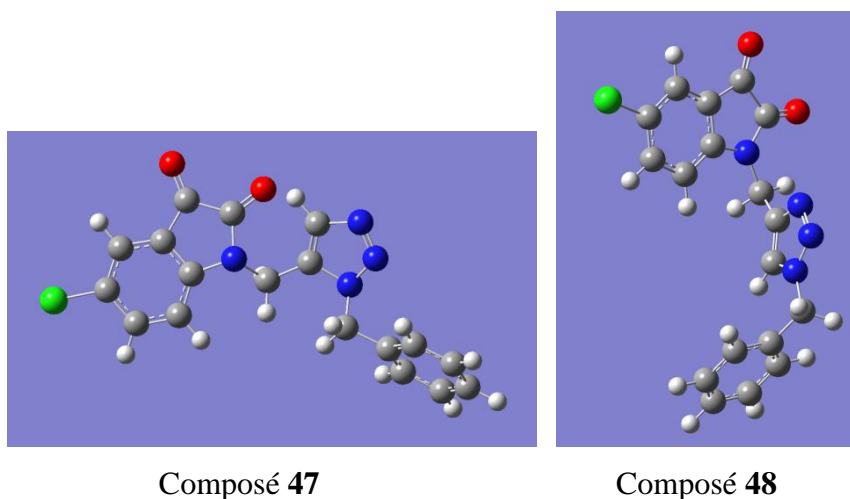


Figure 64: Les structures moléculaires obtenues **47** et **48** par DFT/B3LYP/6-31G

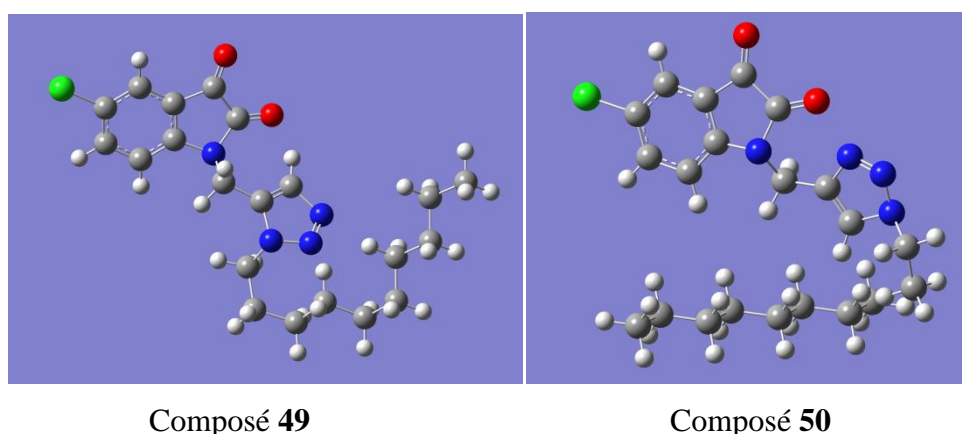


Figure 65: Les structures moléculaires obtenues **49** et **50** par DFT / B3LYP / 6-31G

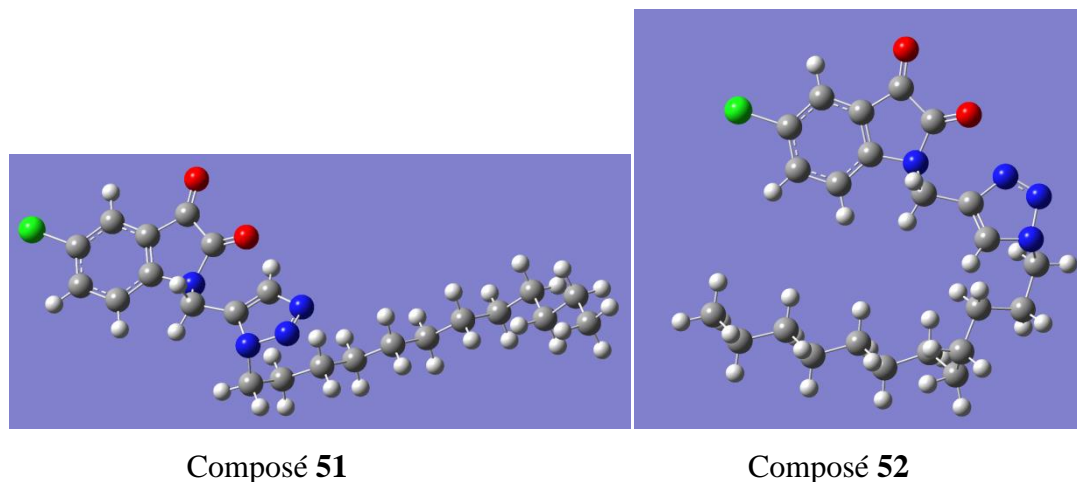


Figure 66: Les structures moléculaires obtenues **51** et **52** par DFT / B3LYP / 6-31G

On peut voir que le régioisomère obtenu **48** est plus stable que l'isomère **47** d'un écart énergétique de 5,96 Kcal/mol, on observe donc la même chose pour les autres régioisomères, on constate que le régioisomère **50** est plus stable que l'isomère **49** d'un écart énergétique de 5,83 Kcal/mol et enfin il est clairement identifié que le régioisomère **52** est plus stable que l'isomère **51** d'un écart énergétique de 5,15 Kcal/mol

VII. Cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne (CuAAC):

C'est une autre méthode d'obtention des 1.2.3-triazoles, l'une des plus employées car elle ne nécessite pas d'addition d'une base, elle consiste la réduction in situ des sels de cuivre (II) apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, c'est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium dans un mélange eau-éthanol. Cette procédure a permis l'obtention sélective du régioisomère triazole-1,4-disubstitué (Schéma 55 et Schéma 56)

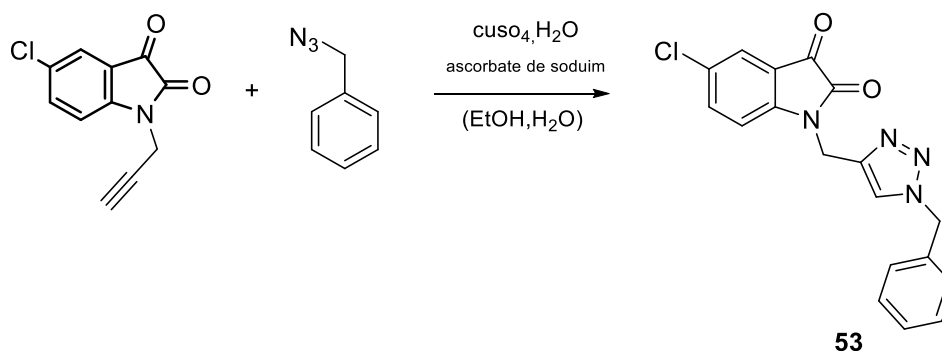


Schéma 53

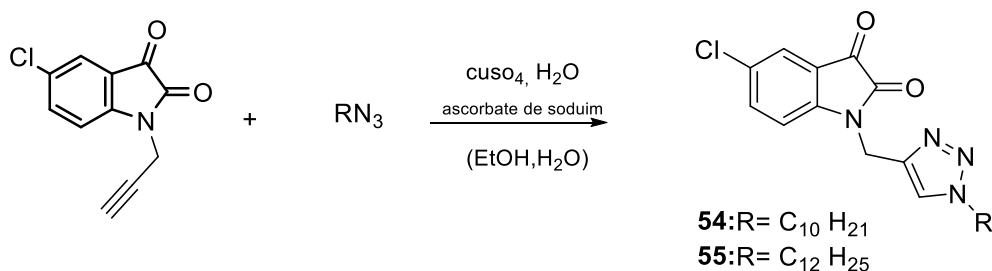


Schéma 54

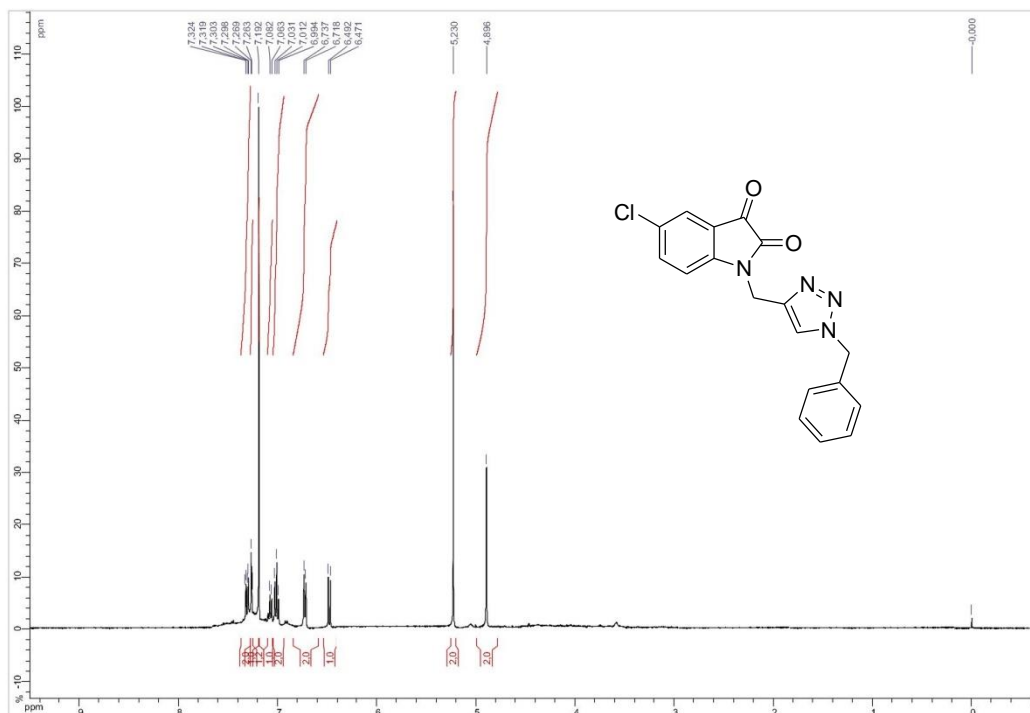
VII.1. Caractéristiques spectrales des composés 53,55 :

Les structures des produits **53**, **55** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, ¹³C.

Le spectre RMN¹H pris dans CDCl₃ à 300 MHz, du composé **53** montre :

- Deux singulets à 4.89 et 5.23 ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylène liés à l'atome d'azote.
- Un massif à 7.26 ppm correspondant au proton triazolique.
- Un multiplet entre 6.99 et 7.08 ppm relatif aux protons aromatiques.

Le spectre RMN¹³C du composé à 75 MHz, mettant en évidence: les signaux des atomes de carbones des deux groupes méthylènes liés à l'atome d'azote, à 43.82 et 56.54 ppm, ainsi qu'un signal du carbone (CH) triazolique apparaissant vers 125.65 ppm.



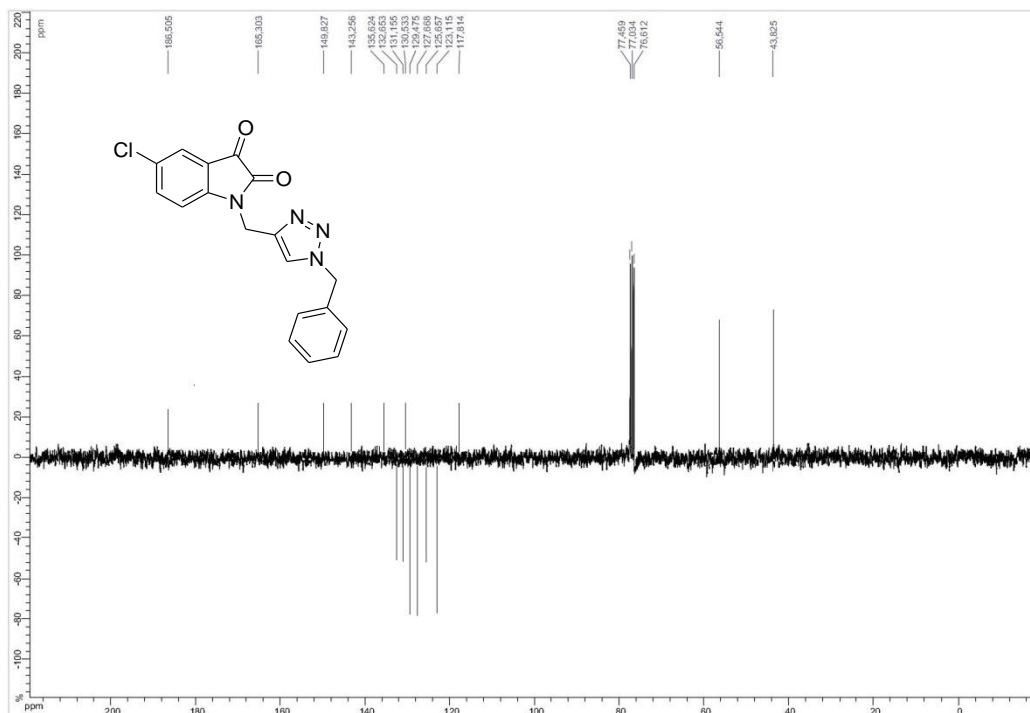


Figure 68: Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé **53**

Le spectre RMN ^1H du composé **55** met en évidence les signaux correspondants au proton triazolique à 7.27 ppm, les protons aromatiques entre 7,46 et 7,51 ppm et les signaux attribuables aux groupements méthylènes sont: un singlet à 4.94, un triplet à 1.80, et un massif à 1.17ppm

Le déplacement chimique du proton triazolique du composé obtenu par la méthode avec catalyseur (7.27 ppm) est très proche de celui du produit **48** obtenu par réaction thermique (7.28ppm). On déduit donc que l'isomère majoritaire formé lors de la réaction thermique est l'isomère 1,4.

De même, dans le spectre RMN ^{13}C , on observe à 51.87, 45.30, 37.88, 29.82, 29.61 et 28.58 ppm les signaux relatifs aux groupements méthyléniques ainsi que le signal du groupement méthyle à 17.95ppm.

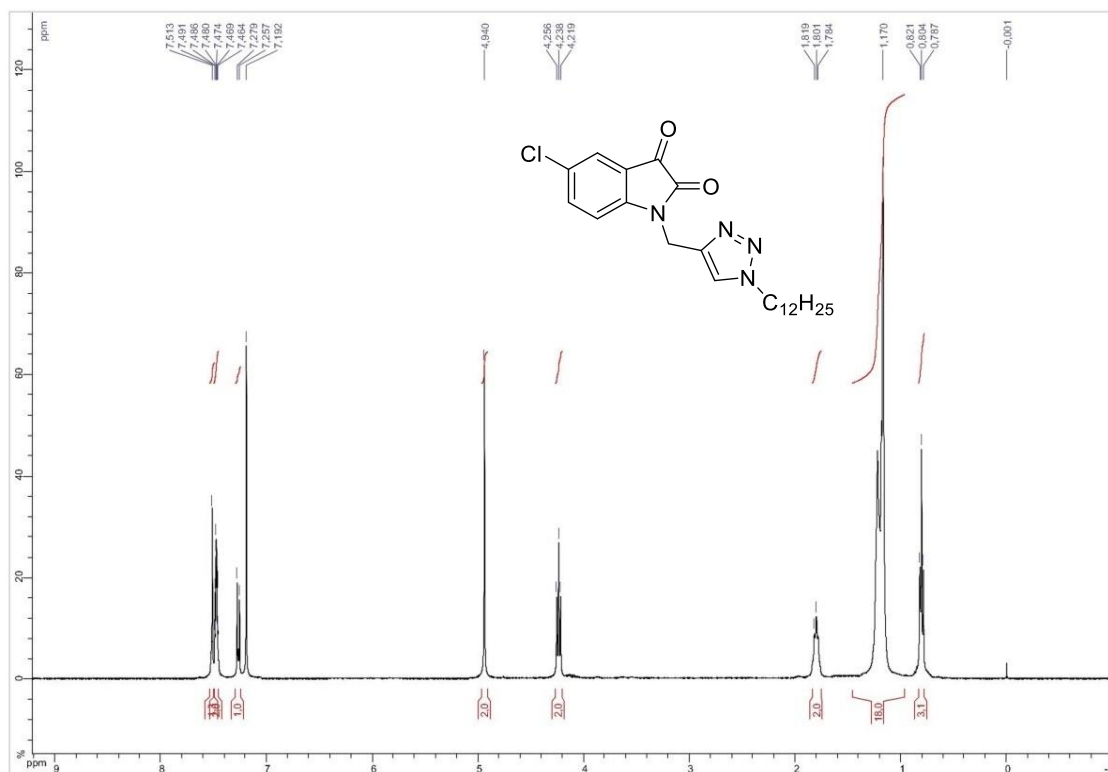


Figure 69 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 55

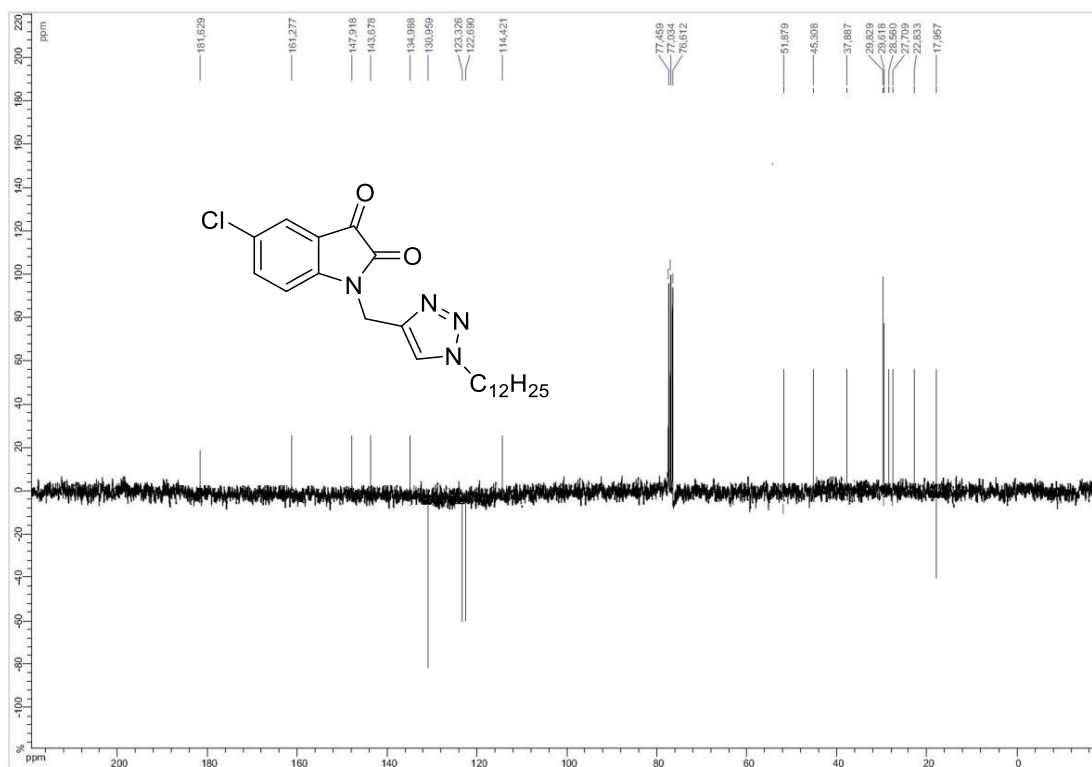


Figure 70 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 55

VIII. Cyclocondensations des dérivés de 5-Chloroisatine:

L'action de Diamino-5-bromopyridine sur une quantité stœchiométrique des dérivés de 5-Chloro-isatine (**5**, **12** et **53**) dans le xylène, à reflux pendant 24 heures, a conduit à un seul produit.

La réaction consiste en la condensation des deux groupes amines de Diamino-5-bromopyridine sur les fonctions carbonyles en C-2 et C-3 de dérivés de 5-Chloro-isatine avec élimination de deux molécules d'eau.

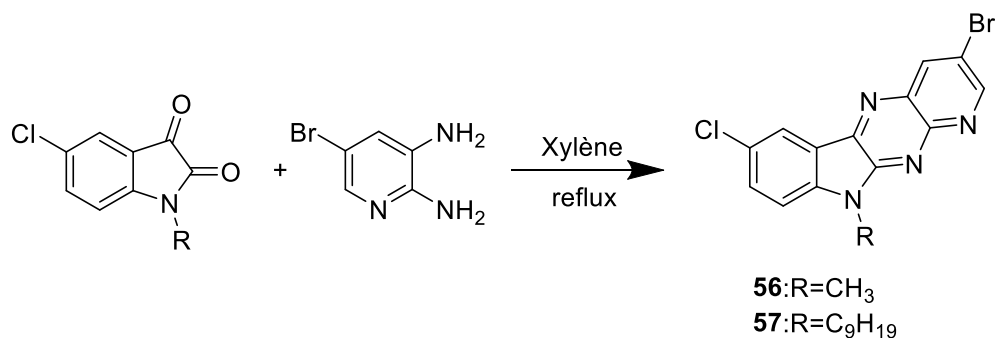


Schéma 55

Ainsi, il nous a été possible de synthétiser des nouveaux composés renfermant le noyau pyridinique: les composés **56**, **57** et **58** (Schéma 55, 56).

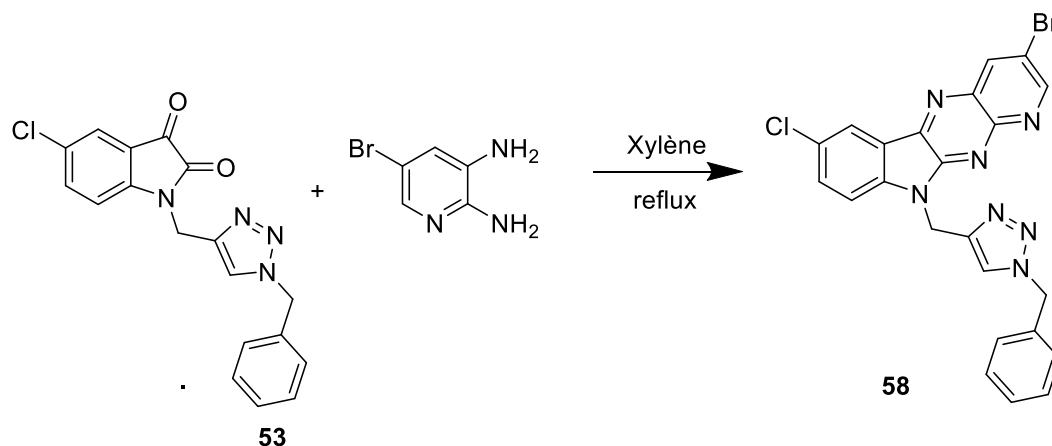


Schéma 56

VIII. 1. Caractéristiques spectrales des composés **56** et **58**:

Le spectre RMN¹H du composé **56** pris dans le CDCl₃, présente un multiplet entre 7.65 et 7.88 ppm correspondant aux protons aromatiques et un singulet à 3.80 ppm intégrant trois protons du groupe méthyle lié à l'atome d'azote.

D'autre part, le spectre RMN¹³C du composé **56** montre, outre les signaux relatifs aux carbones aromatiques et quaternaires, on observe la présence de deux signaux à 126.29 et 121.63 ppm correspondant aux deux carbones tertiaires de la pyridine; un

signal à 152.79 ppm relatif au carbone quaternaire de l'indole (C=N), puis des signaux à 136.04, 127.99 et 112.51 ppm relatifs aux deux carbones quaternaires de jonction entre les deux cycles indole et pyridine et au carbone quaternaire du cycle pyridinique (C-Br).

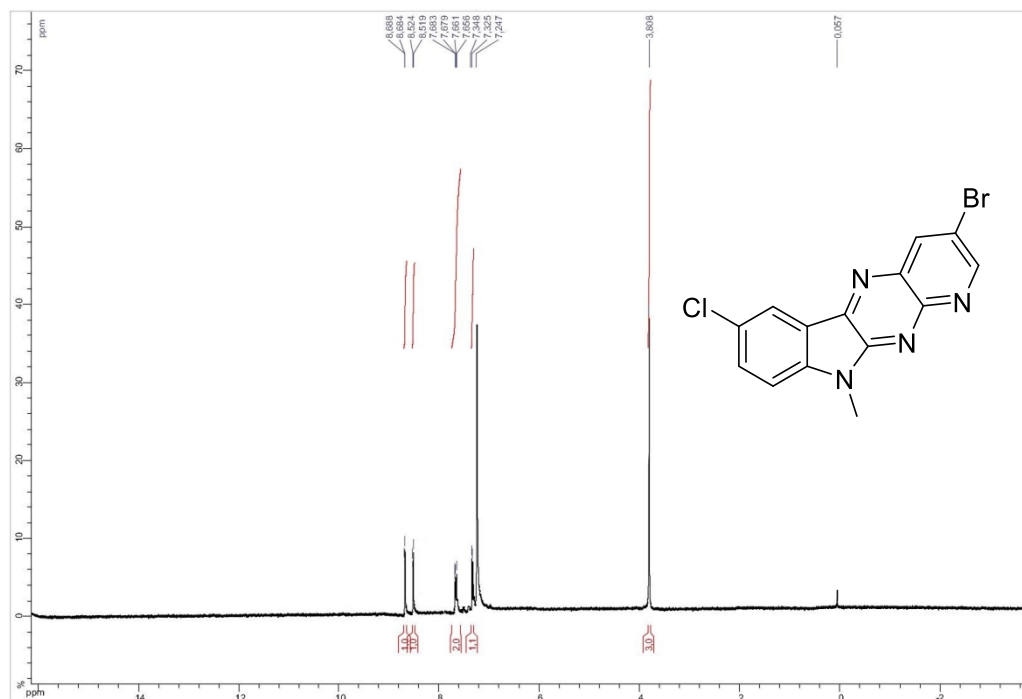


Figure 71 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 56

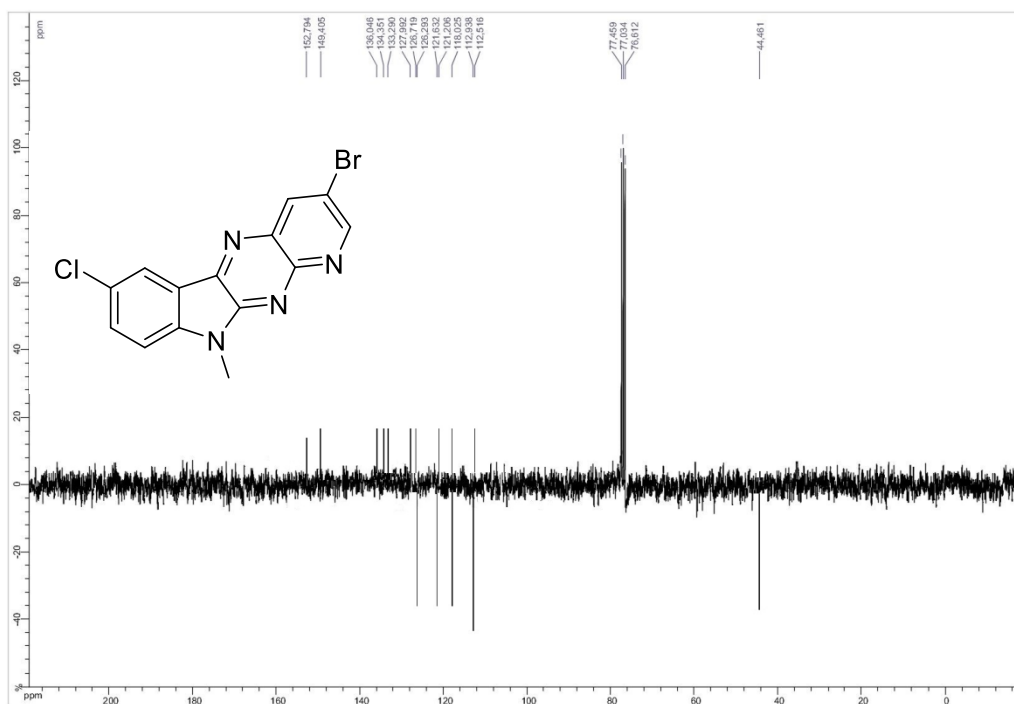


Figure 72 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) du composé 56

La structure de ces produits est confirmée par l'apparition en RMN¹H et ¹³C des signaux caractéristiques du cycle pyridinique. Nous avons observé, la présence de deux singulets à 5.40 et 5.77 ppm intégrant les protons méthyléniques (Figure 73).

La RMN¹³C révèle deux signaux à 63.60 et 53.14 ppm attribuables aux groupements méthylènes. On observe également que le carbone quaternaire du cycle pyridinique résonne à 154,49 ppm.

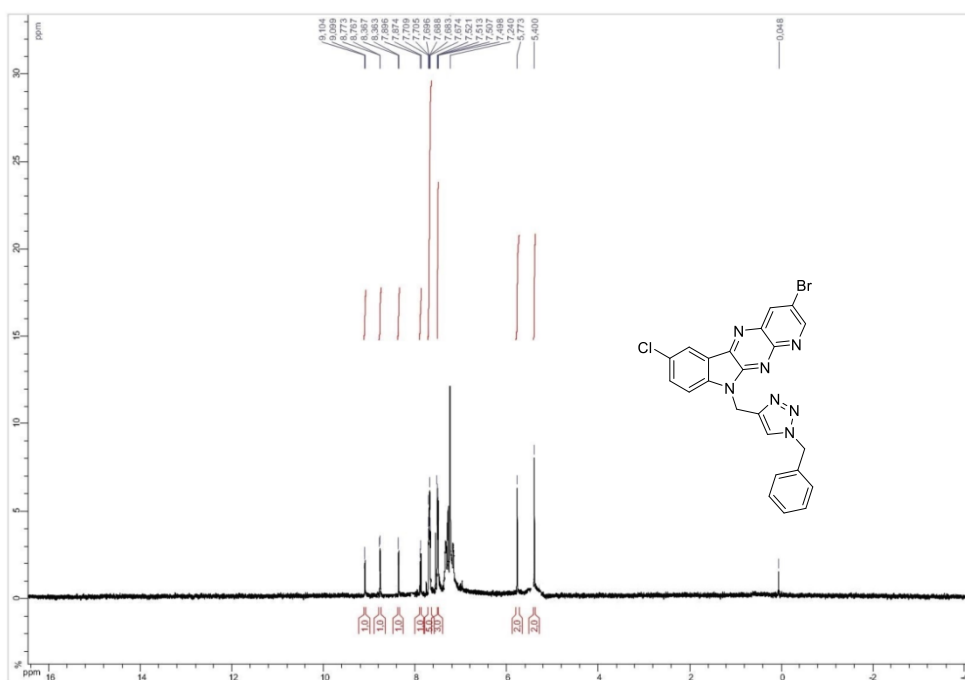


Figure 73 : Spectre RMN¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé 58

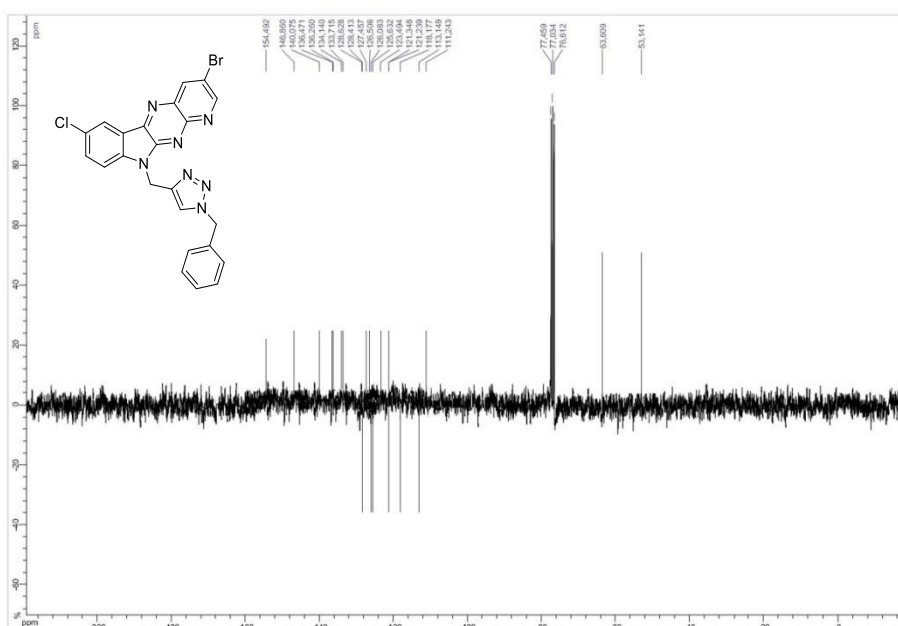


Figure 74: Spectre RMN¹³C (CDCl₃ ; 75MHz) du composé 58

IX. Conclusion :

Vu l'importance des dérivés de 5-chloro-1*H* indole-2,3-dione dans le domaine des produits pharmaceutiques et leurs capacité de faire beaucoup de changement, qui font appel à une grande variété de systèmes hétérocycliques renfermant le cycle triazole, isoxazoline, isoxazole et dioxazoline connus pour leurs propriétés biologiques, on les a choisis comme réactif principal dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec différents azides et oxydes de nitrile utilisés comme dipôles, qui est une méthode de synthèse simple, largement étudiée aussi bien sur le plan pratique que théorique, efficace et facilement réalisable au niveau de notre laboratoire.

Cependant ce système hétérogène offre une transformation de grande qualité, alliant une grande compatibilité avec diverses fonctions chimiques, une grande régiosélectivité et des rendements importants en 1,2,3-triazoles. Produisant exclusivement des isomères substitués par la cycloaddition thermique avec les azides.

Les études théoriques de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, en se basant sur les concepts de réactivité découlant de la DFT conceptuelle, nous a permis de confirmer les résultats obtenus expérimentalement.

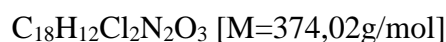
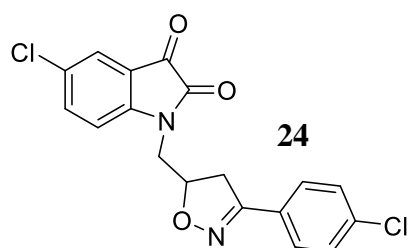
L'ensemble des caractéristiques de cette réaction répond aux besoins des chimistes en termes de simplicité de mise en œuvre, de rendements, et de compatibilité des substrats. Son utilisation est donc parfaitement applicable dans le contexte du développement des molécules à effets thérapeutiques potentiels.

Partie expérimentale

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

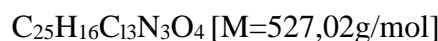
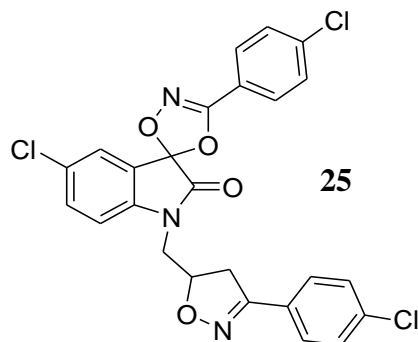
Dans un ballon bicol de 100 mL, on introduit 0.2g (0.903 mmoles) de dipolarophile **17** et 1.2 équivalent de l'oxyde de nitrite dans 12 mL de chloroforme (CHCl₃) lorsque le mélange atteint 0°C on ajout goutte à goutte 4 mL d'hypochlorite de sodium (NaOCl) puis on laisse le mélange sous agitation pendant 4 heures, la réaction est suivie par CCM et le composé obtenu purifié et recristallisé dans l'éthanol.

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



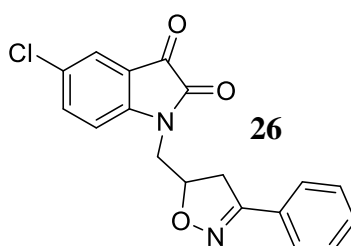
- Rdt(%)=45% ; F (°C)=210-215; R_f=0.55. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (5/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.55-7.61 (m, 4H, H_{Ar}); 7.40 (d, 2H, H_{Ar}, ³J_{H-H}=9Hz); 7.21 (d, 1H, H_{Ar}, ³J_{H-H}=6Hz); 5.04-5.14 (m, H, CH); 3.92-4.09 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =18Hz, ⁴J_{H-H}=6Hz); 3.21-3.56 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =12Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz);.
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 181.55 (C=O); 158.57 (NC=O) ,149.45, 145.81, 136.69, 130.03, 127.12, 116.76 (C_q); 138.03, 129.16, 128.08, 125.07, 113.16 (CH_{Ar}) ; 79.39 (CH), 44.02, 38.05 (CH₂)

5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)-1-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



- Rdt(%)=42%; F(°C)=224-228; R_f=0.53 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (5/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) (CDCl₃)δppm 7.80 (d, 2H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =6Hz =8.4Hz); 7.50 (d, 2H, H_{Ar}, ⁴J_{H-H} =6Hz =3.6Hz); 7.48-7.45 (m, 6H, H_{Ar}); 7.19 (d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} = 9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz); 5.12-5.05 (m, H, CH); 3.87-4.06 (qd, H, CH₂, ³J_{H-H}= 15Hz, ⁴J_{H-H}= 6Hz); 3.21-3.55 (qd, H, CH₂, ³J_{H-H}= 15Hz, ⁴J_{H-H}= 6Hz)
- RMN¹³C(CDCl₃;75MHz) δppm:168.12(NC=O); 166.03,162.00 (C=N);141.45, 138.63, 136.51 ,130.20, 122.62, 120.05 (Cq);133..39, 128.52, 128.10, 126.77, 126.65, 126.62, 111.11(CH_{Ar}); 79.39 (CH) ; 44.06, 35.71 (CH₂) .

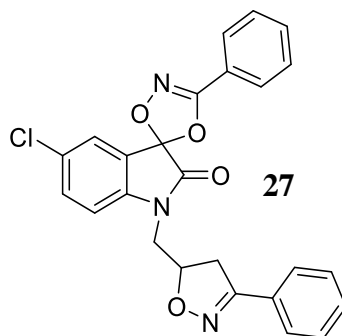
5-chloro-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione



C₁₈H₁₃ClN₂O₃ [M=340,06g/mol]

- Rdt (%)=47%; F (°C)=150-153; R_f=0.61 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.58-7.63 (m, 2H, H_{Ar}); 7.54-7.58 (d, 2H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =9Hz); 7.38-7.42 (m, 4H, H_{Ar}); 5.03-5.09 (m, H, CH); 3.89-4.06 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =12Hz, ⁴J_{H-H} = 6Hz) ; 3.24-3.49 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =18Hz, ⁴J_{H-H} =9Hz).
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 181.11(C=O), 166.91 (N-C=O) ,164.15, 157.61, 144.86, 134.10, 131.17, 117.47 (Cq); 134.68, 131.24, 129.80, 128.67, 122.57 (CH_{Ar}) ; 62.60 (CH), 48.60, 32.70 (CH₂)

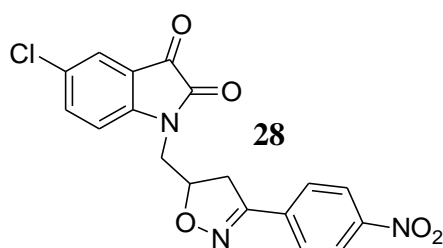
5-chloro-3'-phenyl-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



C₂₅H₁₈ClN₃O₄ [M=459,1g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=160-166; R_f=0.55. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.56-7.65 (m, 8H, H_{Ar}); 7.10-7.45 (m, 4H, H_{Ar}); 7.21 (d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =6Hz); 5.05-5.12 (m, 1H, CH); 3.92-4.09 (qd, 2H, CH₂, J_{H-H} =9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz); 3.25-3.59 (qd, 2H, ³J_{H-H} =9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz) .
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 166.79 (N-C=O);164.03, 157.03, 144.74, 134.56, 129.68, 177.35, 105.54 (Cq);131.59, 129.26, 128.55, 127.98, 127.33, 122.45, (CH_{Ar}) ; 62.47 (CH);48.48, 32.58 (CH₂)

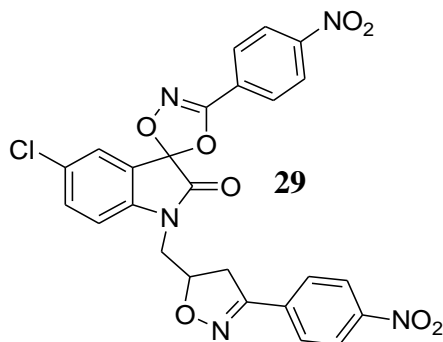
5-chloro-1-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione



C₁₈H₁₂ClN₃O₅ [M=385,05g/mol]

- Rdt(%)=47%; F (°C)=169-173; R_f=0.49. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 8.26-8.35 (m, 2H, H_{Ar}); 7.79-7.82(d, 2H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =9Hz); 7.58-7.64(m, 2H, H_{Ar}); 5.19(m, H, CH); 4.03-4.08(qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =12Hz, ⁴J_{H-H} = 6Hz) ; 3.29-3.63 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =18Hz, ⁴J_{H-H} =9Hz).
- RMN¹³C(CDCl₃ ;75MHz) δppm:181.45(C=O),158.58(NC=O),149.45,145.83,136.69, 130.04, 127.12, 116.76(Cq); 138.03, 129.16, 128, 02, 125.07, 113.16 (CH_{Ar}) ;79.38(CH), 44.03, 38.06(CH₂) .

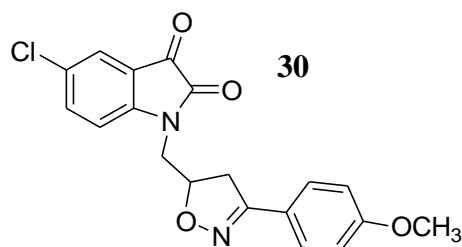
5-chloro-3'-(4-nitrophenyl)-1-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



C₂₅H₁₆ClN₅O₈ [M=549,07g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=174-177; R_f=0.55. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.96-8.02 (m, 4H, H_{Ar}); 7.62-7.65 (m, 4H, H_{Ar}); 7.16-7.21(m, 4H, H_{Ar}); 7.47-7.49 (m, 2H, H_{Ar}); 7.38 (d, 4H; ⁴J_{H-H} =1.5Hz); 5.29-5.35 (m, 1H, CH); 4.07-4.21(m, 2H, CH₂); 3.31-3.71 (qd, 2H, ³J_{H-H} =9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz) .
- RMN¹³C (CDCl₃;75MHz) δppm: 165.72 (N-C=O); 162.49, 156.22, 150.83, 143.31,140.74,136.34,115.58,105.54(Cq);130.61,128.28,124.73,121.51(CH_{Ar});63.74(CH); 44.77, 53.13(CH₂).

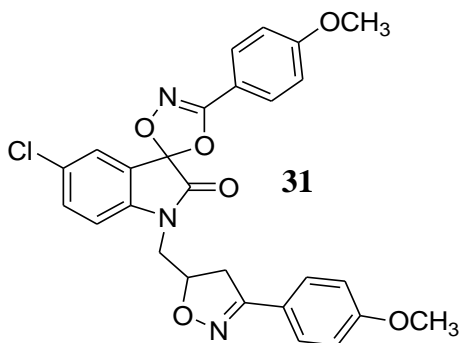
5-chloro-1-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione



C₁₉H₁₅ClN₂O₄ [M=370,07g/mol]

- Rdt(%)= 44%; F (°C)= 160-163; R_f = 0.52. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (5/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.99-8.06 (m, 2H, H_{Ar}); 7.75 (d, H, H_{Ar}, ³J_{H-H} =9Hz); 7.65-7.68(m, 2H, H_{Ar}); 7.41-7.46 (m, 2H, H_{Ar}); 5.33 5.38 (m, H, CH); 5.31(m, 3H, CH₃); 4.10-4.24 (m, 2H, CH); 3.35-3.74 (qd, 2H, CH₂, ³J_{H-H} =6Hz, ⁴J_{HH}=3Hz) .
- RMN¹³C(CDCl₃;75MHz) δppm:184.41(C=O),160.72(NC=O),163.49,165.51,146.02,130.38,126.20,119.57(Cq);134.29,130.16,123.59,114.13(CH_{Ar});65.14(CH),39.11,50.61 (CH₂); 54.25 (CH₃).

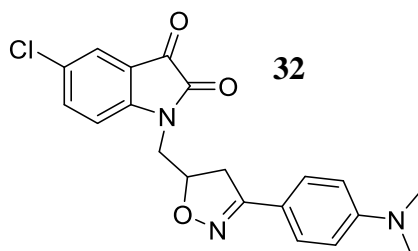
5-chloro-3'-(4-methoxyphenyl)-1-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



$C_{27}H_{22}ClN_3O_6$ [M=519,12g/mol]

- Rdt(%)=40%; F (°C)=162-166; $R_f=0.50$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (5/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.48-7.61 (m, 4H, H_{Ar}); 7.44-7.47(dd, 2H, H_{Ar} $^3J_{H-H} = 6Hz$, $^4J_{H-H} = 2.1Hz$); 7.16-7.21 (m, H, H_{Ar}); 6.90-6.99 (m, 4H); 5.01-5.07 (m, 1H, CH); 4.76 (s, 6H, 2CH₃); 3.82-4.00 (m, 2H, CH₂); 3.24-3.54 (m, 2H,).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 169.89 (N-C=O); 162.70, 161.42, 159.47, 156.73, 142.90, 129.53, 122.94, 121.39, 114.23 (Cq); 133.06, 129.03, 128.49, 125.92, 114.33, 112.25 (CH_{Ar}); 78.90 (CH); 55.42 (CH₃); 44.23, 38.52 (CH₂).

5-chloro-1-((3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione

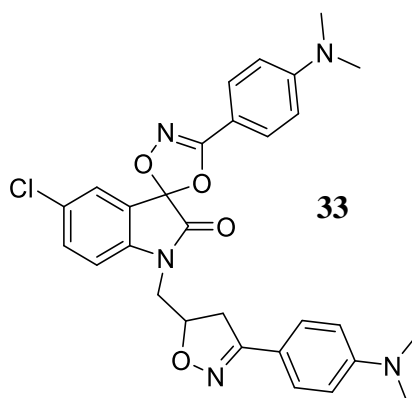


$C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ [M=383,83g/mol]

- Rdt(%)=47%; F (°C)=108-115; $R_f=0.50$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.59-7.62 (m, 2H, H_{Ar}); 7.53(d, H, H_{Ar} , $^3J_{H-H} = 9Hz$); 7.36-7.41(m, 4H, H_{Ar}); 5.02-5.08(m, H, CH); 3.88-4.05(qd, 2H, CH₂, $^3J_{H-H} = 12Hz$, $^4J_{H-H} = 6Hz$); 3.21-3.55(qd, 2H, CH₂, $^3J_{H-H} = 18Hz$, $^4J_{H-H} = 9Hz$).

- RMN¹³C(CDCl₃;75MHz) δppm:183.30(C=O),169.09(N-C=O),166.34 , 152.98, 147.04, 119.66(Cq); 136.86, 131.99, 131.75, 124.76,116(CH_{Ar}) ;64.78(CH), 50.79, 42.95, 34.89(CH₂) . 50.79, 34.89 (CH₂) 42.95 (CH₃).

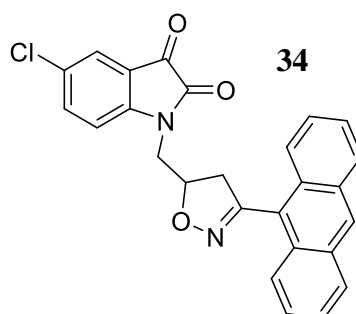
5-chloro-3'-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-((3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



C₂₉H₂₈ClN₅O₄ [M=545,18g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=111-117; R_f=0.55. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm 7.65-7.67 (m, 2H, H_{Ar}); 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}); 7.58 (d, H, H_{Ar}); 7.42-7.47 (m, 4H, H_{Ar}); 7.23 (d, 2H; ⁴J_{H-H} =1.5Hz); 5.07-5.14 (m, 1H, CH); 3.94-4.10 (qd, 2H, CH₂,J_{H-H} =9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz); 3.27-3.60 (qd, 2H, ³J_{H-H} =9Hz, ⁴J_{H-H} =6Hz); 2.20 (m, 12H, 4CH₃) .
- RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 167.25 (N-C=O); 164.49, 157.49, 151.77, 145.20, 117.94, 106.00 (Cq); 130.14, 129.72, 122.91, 117.81, (CH_{Ar}); 62.93 (CH); 48.94, 40.89 (CH₂), 33.04 (CH₃).

1-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-5-chloroindoline-2,3-dione

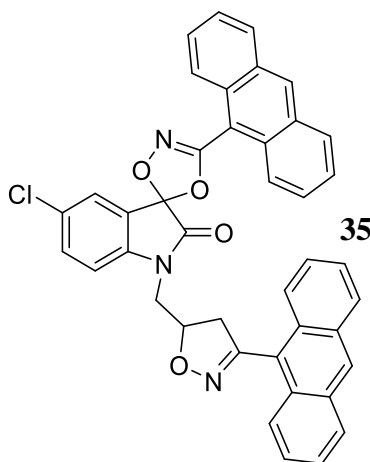


C₂₆H₁₇ClN₂O₃ [M=440,09g/mol]

- Rdt(%)=47%; F (°C)=170-175; R_f=0.49. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).

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

3'-(anthracen-9-yl)-1-((3-(anthracen-9-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-5-chlorospiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one

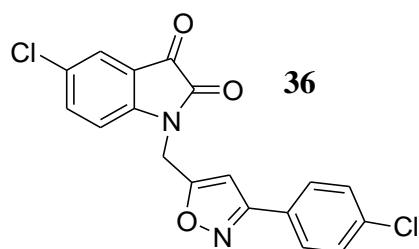


- Rdt (%)=42%; F ($^{\circ}\text{C}$)=177-180; $R_f=0.55$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δ ppm 7.95-8.02(m, 2H, H_{Ar}); 7.72-7.74(d, H, H_{Ar}); 7.37-7.49(m, 5H, H_{Ar}); 7.27-7.29(m, H, H_{Ar}); 5.29-5.35(m, 1H, CH); 4.07-4.21(m, 2H, CH_2); 3.31-3.70(qd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) δ ppm: 166.06 (N-C=O); 156.09, 144.06, 130.32, 129.96, 114.73, 104.37(Cq); 140.40, 134.68, 128.96, 127.68, 127.26, 126.41, 123.45 (CH_{Ar}); 62.18 (CH); 52.00, 33.98 (CH_2).

Condensation de la N-propargylchloroisatine avec l'oxyde de nitrile :

A une solution de 0.2g de dipolarophile **18**, et (0.17g, 1.079mmoles) d'oxyde de nitrite dans 12 ml de chloroforme (CHCl_3) à 0°C est ajouté goutte à goutte 4 ml de l'eau de javel (NaOCl) puis on le laisse sous agitation pendant 4heures. Le composé obtenu purifié et recristallisé dans l'éthanol

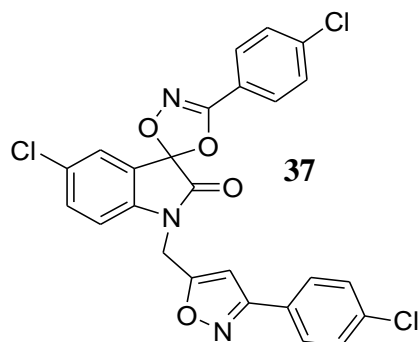
5-chloro-1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione



$C_{18}H_{10}Cl_2N_2O_3$ [M=372,01g/mol]

- Rdt(%)=30%; F(°C)=194-197, R_f = 0.62 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.71-7.81 (m, 2H, H_{Ar}); 7.57 (d, H, H_{Ar} , J=8.4Hz); 6.97-7.04 (m, 4H, H_{Ar}); 6.55 (s, H, CH); 3.87 (m, H, CH_2).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 185.86 (C=O) 160.64 (N-C=O); 163.18, 157.88, 147.07, 134.14, 131.17, 130.95, 118.02 (Cq) 134.56, 130.11, 129.26, 128.62, 123.96 (CH_{Ar}); 105.51 (CH); 50.60 (CH_2)

5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)-1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



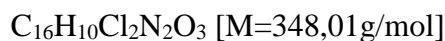
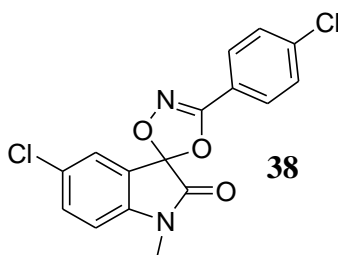
$C_{25}H_{14}Cl_3N_3O_4$ [M=525g/mol]

- Rdt(%)=30% ; F(°C)=197-199; R_f = 0.63 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d, 2H, H_{Ar} , J=9Hz); 7.73 (d, 2H, H_{Ar} , J=8.4Hz); 7.56 (d, H, H_{Ar} , J=1.8Hz); 7.48-7.46 (m, 5H, H_{Ar}); 7.05 (d, H, H_{Ar} , J=8.4Hz); 6.59 (s, H, CH); 5.05 (s, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 168.12 (NC=O); 166.03, 162 (C=N); 141.45, 138.63, 136.51, 130.20, 126.77, 122.62, 120.05 (Cq); 133.39, 128.52, 128.10, 126.65, 111.11 (CH_{Ar}); 101.60 (CH); 35.71 (CH_2).

Condensation de la N-alkylchloroisatine avec l'oxyde de nitrile :

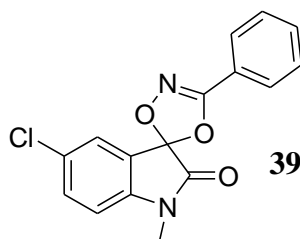
Dans un ballon de 100 ml, on place (0.2 g) de dipolarophiles et 1.2 équivalent d'oxyde de nitrite dans 10 ml de chloroforme puis on ajoute goutte à goutte à 0°C, 4ml d'eau de Javel sous une forte agitation ; celle-ci est maintenue pendant 4 heures. La phase organique obtenue est séchée sur le sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle : 4 /1).

5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)-1-methylspiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



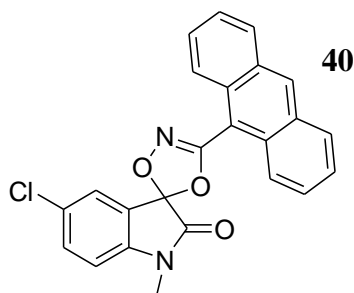
- Rdt(%)=23% ; F (°C)=108-112 ; $R_f = 0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.08-8.19 (m, 2H, H_{Ar}); 7.77-7.79 (d, H, H_{Ar} , $J_1=1.8$ Hz); 7.46-7.59 (m, 2H, H_{Ar}); 1.59 (s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 167.84 (N-C=O); 163.18 (C=N); 145.79, 137.31, 128.41, 115.69 (Cq); 130.53, 129.47, 123.75 (CH_{Ar}); 32.16 (CH_3).

5-chloro-1-methyl-3'-phenylspiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



- Rdt(%)=23%; F(°C)=110-113 ; $R_f = 0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.02-8.14(m, 4H, H_{Ar}); 7.40-7.53(m, 4H, H_{Ar}); 1.53 (s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 165.93 (N-C=O); 161.48 (C=N); 148.34, 131.38, 129.26, 111.88, 102.97 (Cq); 131.08, 129.42, 128.95, 128.22, 127.97, 122.69 (CH_{Ar}); 43.61 (CH_3).

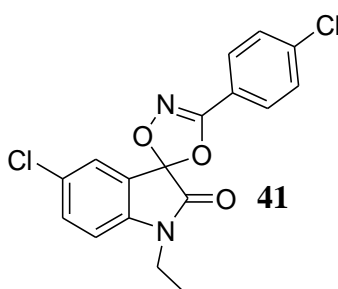
3'-(anthracen-9-yl)-5-chloro-1-methylspiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



$C_{24}H_{15}ClN_2O_3$ [M=414,08g/mol]

- Rdt(%)=23%; F(°C)=120-127 ; $R_f=0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.30-8.35(m, H, H_{Ar}); 8.08-8.10(d, H, H_{Ar} , $J^4=1.8Hz$) ; 7.81-7.83(m, 4H, H_{Ar}); 7.69-7.76(m, 6H, H_{Ar}) ; 1.59(s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 165.72(N-C=O); 162.55(C=N); 148.34, 132.44, 130.57, 130.11, 129.41, 112.72, 107.42 (Cq); 143.25, 129.02, 128.88, 128.41, 127.98, 127.56, 126.29 (CH_{Ar}); 33.01(CH_3).

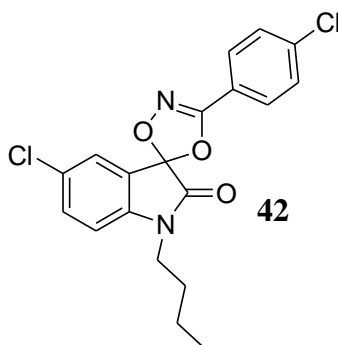
5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)-1-ethylspiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$ [M=362,02g/mol]

- Rdt(%)=23%; F(°C)=114-116 ; $R_f=0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d, 2H, H_{Ar} , $J=7.5Hz$) ; 7.52 (d, 2H, H_{Ar} , $J_1=1.8Hz$) ; 7.47(d, 2H, H_{Ar} , $J=8.4Hz$) ; 6.89(d, H, H_{Ar} , $J=8.4Hz$); 3.77(q, 2H, CH_2 , $J=6.9Hz$) 1.32(t, 3H, CH_3 , $J=7.2Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 168.04 (N-C=O); 158.85 (C=N); 142.44, 138.41, 123.11, 120.29 (Cq); 133.06, 129.23, 129.16, 128.50, 126.45, 110.49 (CH_{Ar}); 35.24 (CH_2); 13.37 (CH_3).

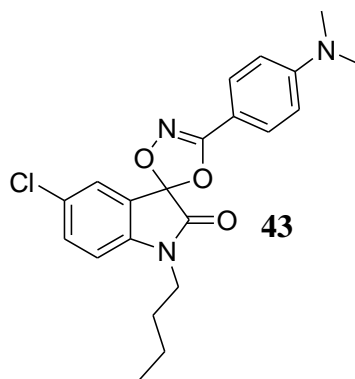
1-butyl-5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



$C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_3$ [M=390,05g/mol]

- Rdt(%)=27%; F(°C)=100-115; $R_f = 0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.80(d, 2H, H_{Ar} , J=8.4Hz) ; 7.52(d, 2H, H_{Ar} , J=2.1Hz) ; 7.44(d, 2H, H_{Ar} , J=8.7Hz); 6.87(d, H, H_{Ar} , J=8.4Hz); 3.70(t, 2H, CH_2 , J=7.2Hz) 1.73-1.66 (m, 2H, CH_2); 1.48-1.38 (m, 2H, CH_2); 0.98 (t, 3H, CH_3 , J=7.5Hz).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 168.35 (N-C=O); 158.84 (C=N); 142.81, 138.39, 129.16, 123.07, 120.32, 105.81 (C_q); 133.02, 129.22, 128.50, 126.38, 110.63 (CH_{Ar}) ; 40.23, 29.13, 20.05 (CH_2) ; 13.67 (CH_3).

1-butyl-5-chloro-3'-(4-(dimethylamino)phenyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one

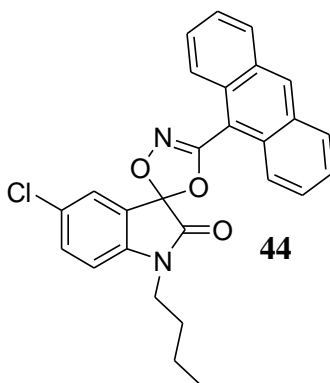


$C_{21}H_{22}ClN_3O_3$ [M=399,13g/mol]

- Rdt(%)=27% ; F(°C)=95-120 ; $R_f = 0.59$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.54(d, H, H_{Ar} , J=8.4Hz) ; 7.26-7.35(m, 4H, H_{Ar}) ; 6.70-6.77(d, 2H, H_{Ar} , J=8.7Hz) ; 3.63(t, 2H, CH_2 , J=7.2Hz) ; 1.26-1.31(m, 4H, CH_2); 1.48(m, 6H, CH_3) ; 0.81(t, 3H, CH_3 , J=7.5Hz).

- RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 167.42 (N-C=O); 162.12 (C=N); 152.79, 144.31, 117.17, 113.17, 106.36 (Cq); 131.17, 129.47, 128.41, 123.75, 113.14 (CH_{Ar}); 41.70, 30.68 (CH_2); 22.41, 12.65 (CH_3).

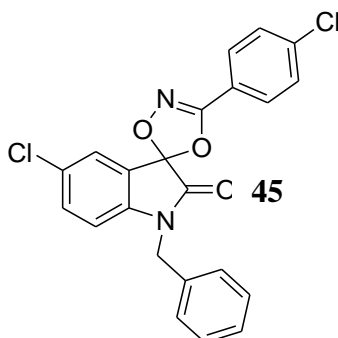
3'-(anthracen-9-yl)-1-butyl-5-chlorospiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ [M=456,12g/mol]

- Rdt(%)=27% ; F($^{\circ}\text{C}$)=123-130 ; R_f = 0.59 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8.04-8.21(m, H, H_{Ar}) ; 7.79-7.88(m, 4H, H_{Ar}) ; 7.37-7.53(m, 6H, H_{Ar}); 6.80-6.82(d, H, H_{Ar} , J=8.4Hz) ; 3.67(t, 2H, CH_2 , J=7.2Hz) ; 1.60-1.68(m, H, CH_2); 1.33-1.42(m, H, CH_2); 0.95(t, 3H, CH_3 , J=7.5Hz).
- RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm :167.84 (N-C=O); 165.09(C=N); 143.89, 132.44, 113.57, 104.24(Cq); 130.74, 129.47, 128.41, 127.14, 126.71, 122.69(CH_{Ar}); 45.09, 28.56, 20.29(CH_2) ; 14.56 (CH_3).

1-benzyl-5-chloro-3'-(4-chlorophenyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one

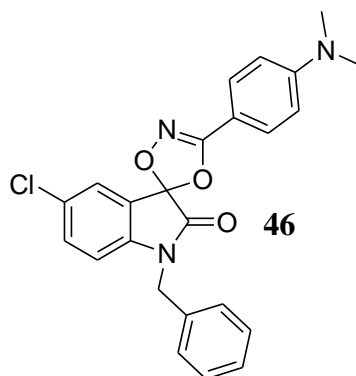


$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [M=424,04g/mol]

- Rdt(%)=54% ; F($^{\circ}\text{C}$)=180-183 ; R_f = 0.59 (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).

- RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.80 (d, 2H, H_{Ar} , $J=8.6\text{Hz}$); 7.53(d, 2H, H_{Ar} , $J=2.1\text{Hz}$) ; 7.48 (d, 2H, H_{Ar} , $J=8.7\text{Hz}$) ; 7.38-7.30 (m, 5H, H_{Ar}); 6.72(d, H, H_{Ar} , $J=8.4\text{Hz}$) ;1.71 (s, 2H, CH_2)
- RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 168.58 (N-C=O); 158.92 (C=N); 142.42, 138.47, 134.13, 129.49, 122.87, 120.26 (Cq) ; 133.02, 129.25, 129.10, 128.54, 128.23, 127.32, 126.33, 111.40 (CH_{Ar}) ; 44.21 (CH_2).

1-benzyl-5-chloro-3'-(4-(dimethylamino)phenyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one



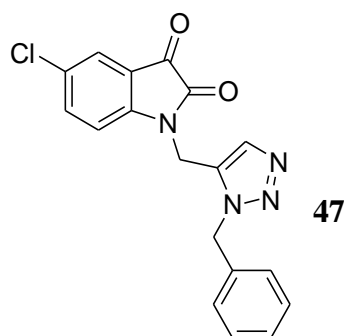
$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [$M=433,12\text{g/mol}$]

- Rdt(%)=54%; F ($^{\circ}\text{C}$)=188-190 ; $R_f=0.64$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.41-7.43 (d, 2H, H_{Ar} , $J=8.6\text{Hz}$) ; 7.24-7.33 (m, 4H, H_{Ar}); 6.64-6.68 (m, 6H, H_{Ar}); 5.27 (s, 2H, CH_2) ; 2.98 (m, 6H, CH_3);
- RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 162.12 (N-C=O) ; 160.42 (C=N) ; 159.36, 145.37, 131.59, 114.21, 106.57 (Cq); 136.26, 129.26, 128.41, 127.94, 127.37, 125.23, 122.26, 116.54, 112.72 (CH_{Ar}); 49.54 (CH_2) ; 42.33 (CH_3).

Synthèse de nouveaux dérivés de 5-Chloroisatin par la cycloaddition thermique :

Dans un ballon, on dissout 0.2g de 5-chloro-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione et 1.2 equiv d'azide (benzalide....) dans l'éthanol. On porte le mélange sous agitation au reflux pendant 72 heures, la réaction est suivie par CCM; on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silices (acétate d'éthyle/ Hexane (4/1)).

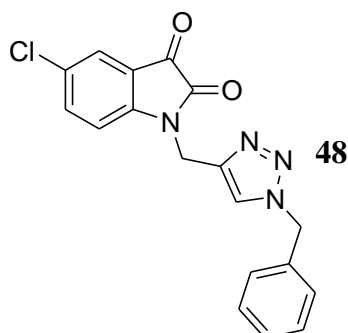
1-((3-benzyl-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-chloroindoline-2,3-dione:



$C_{18}H_{13}ClN_4O_2$ [M=352,07g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=140-145; $R_f=0.55$ (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.34-7.37(m, 2H, H_{Ar}); 7.31(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 7.11(d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 7.04-7.07(m, 2H, H_{Ar}); 6.76(d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 6.51(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 5.27(s, 2H, CH_2); 4.94 (s, 2H, CH_2) .
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 187.02 (C=O); 165.82 (N-C=O); 150.35, 143.77, 136.14, 133.17, 118.33(Cq);131.25, 129.99, 128.19, 126.18, 123.63(CH_{Ar}) 131.67(CH); 57.06, 44.34(CH_2).

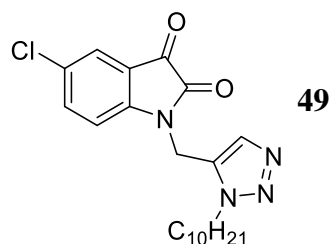
1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-chloroindoline-2,3-dione:



$C_{18}H_{13}ClN_4O_2$ [M=352,07g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=140-145; $R_f=0.55$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.32-7.33(m, 2H, H_{Ar}); 7.27(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 7.07(d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 7.00-7.03 (m, 1H, CH);6.74(d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 6.47 (m, H, H_{Ar}); 5.23(s, 2H, CH_2); 4.90(s, 2H, CH_2) .
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 186.52 (C=O); 165.32 (N-C=O); 149.85, 143.28, 135.64, 130.55, 117.83(Cq); 132.67, 131.17, 129.49, 127.69, 123.13(CH_{Ar}) 125.68(CH); 56.56, 43.84(CH_2)

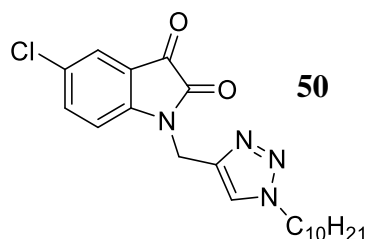
5-chloro-1-((3-decyl-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione:



$C_{21}H_{27}ClN_4O_2$ [M=402,18g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=130-135; $R_f=0.53$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.56 (m, H, H_{Ar}); 7.53-7.54 (m, 2H, H_{Ar}); 7.33(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 4.99 (s, 2H, CH_2); 4.29(t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H} = 9Hz$); 1.82-1.87 (m, 2H, CH_2); 1.22 (m, 14H, CH_2), 0.86 (t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H} = 6Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 183.85 (C=O); 165.19 (N-C=O); 147.60, 144.20, 130.63, 111.98 (Cq); 135.72, 130.42, 123.43 (CH_{Ar}) 133.82 (CH); 53.67, 45.41, 33.11, 29.93, 28.87, 27.39, 23.14 (CH_2); 16.78 (CH_3).

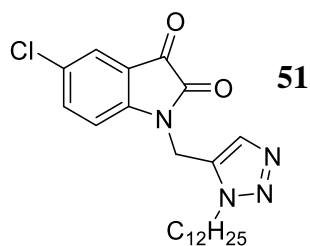
5-chloro-1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione:



$C_{21}H_{27}ClN_4O_2$ [M=402,18 g/mol]

- Rdt (%) =42%; F (°C)=130-135; $R_f=0.54$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.53(m, H, H_{Ar}); 7.49-7.51 (m, 2H, H_{Ar}); 7.28(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 4.96 (m, 2H, CH_2); 4.26 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H} = 9Hz$); 1.80-1.84 (m, 2H, CH_2); 1.19 (m, 14H, CH_2), 0.81 (t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H} = 6Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 183.54 (C=O); 164.89 (N-C=O); 147.29, 143.90, 130.33, 111.67 (Cq); 135.42, 130.12, 124.82 (CH_{Ar}) 123.12 (CH); 53.37, 45.10, 32.81, 29.62, 28.57, 27.08, 22.84 (CH_2), 16.48 (CH_3).

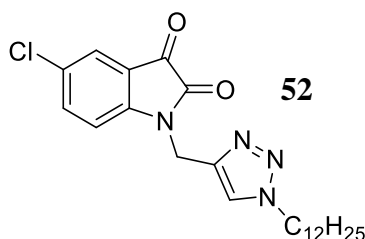
5-chloro-1-((3-dodecyl-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



$C_{23}H_{31}ClN_4O_2$ [M=430,21g/mol]

- Rdt(%)=42%; F (°C)=135-138; $R_f=0.52$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) δ ppm 7.56 (m, H, H_{Ar}); 7.51-7.53 (m, 2H, H_{Ar}); 7.30 (d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H} = 3\text{Hz}$); 4.98 (s, 2H, CH₂); 4.30 (t, 2H, CH₂, $^4J_{H-H} = 3\text{Hz}$); 1.83 (t, 2H, CH₂, $^3J_{H-H} = 9\text{Hz}$); 1.21 (m, 10H, CH₂); 0.85 (t, 3H, CH₃, $^3J_{H-H} = 6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) δ ppm: 182.18 (C=O); 161.82 (N-C=O); 148.46, 144.22, 132.35, 114.97 (Cq); 135.53, 131.51, 123.24 (CH_{Ar}); 130.57 (CH); 52.43, 45.85, 38.43, 30.38, 30.16, 29.11, 28.26, 23.38 (CH₂); 18.50 (CH₃).

5-chloro-1-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione:



$C_{23}H_{31}ClN_4O_2$ [M=430,21g/mol]

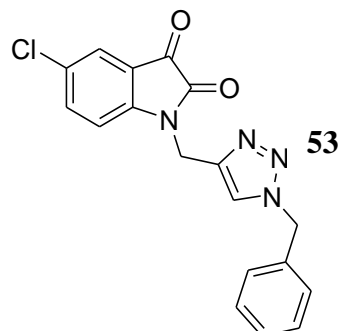
- Rdt(%)=42%; F (°C)=135-138; $R_f=0.55$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) δ ppm 7.52(m, H, H_{Ar}); 7.47-7.50(m, 2H, H_{Ar}); 7.28(d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H} = 3\text{Hz}$); 4.94(s, 2H, CH₂); 4.24(t, 2H, CH₂, $^4J_{H-H} = 3\text{Hz}$); 1.80(t, 2H, CH₂, $^3J_{H-H} = 9\text{Hz}$); 1.17(m, 18H, CH₂); 0.79(t, 3H, CH₃, $^3J_{H-H} = 6\text{Hz}$).
- RMN ^{13}C (CDCl₃; 75MHz) δ ppm: 181.64(C=O); 161.29(N-C=O); 147.93, 143.69, 114.44 (Cq); 135.00, 130.97, 122.71(CH_{Ar}); 123.34 (CH); 51.89, 45.32, 37.90, 29.84, 29.63, 28.58, 27.72, 22.85(CH₂); 17.97 (CH₃).

Synthèse de nouveaux dérivés de 5-Chloroisatine via la méthode CuAAC :

Dans un ballon de 100 mL, on dissout 0.2g de 5-chloro-1-(prop-2-ynyl) indoline-2,3-dione et 1.2 équiv d'azide (benzylazide ..) dans un mélange d'eau et d'éthanol (H₂O/E^tOH) à température ambiante. On rajoute 0.5 équiv, de CuSO₄.H₂O et 1 équiv d'ascorbate de sodium. On laisse le mélange agiter pendant 24h, la réaction est suivie

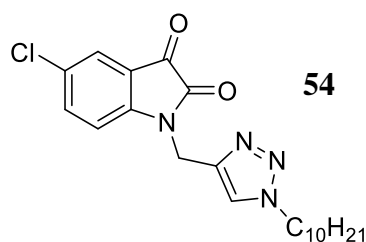
par CCM. Le solvant est évaporé, et après extraction au dichlorométhane, on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silices (acétate d'éthyle/Hexane (5/1)).

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



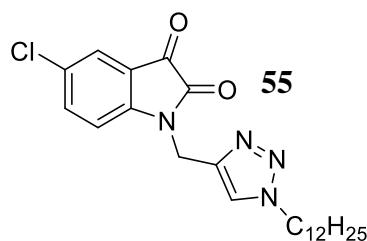
- Rdt(%)=42%; F (°C)=140-145; $R_f=0.60$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexane (5/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.32-7.29 (m, 2H, H_{Ar}); 7.26 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 7.08 (d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 6.99-7.03 (m, 1H, CH); 6.71-6.73 (d, 2H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 6.47-6.49 (m, H, H_{Ar}); 5.23 (s, 2H, CH_2); 4.89 (s, 2H, CH_2) .
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 186.50 (C=O); 165.30 (N-C=O); 149.82, 143.25, 135.62, 130.53, 117.81 (Cq); 132.65, 131.15, 129.47, 127.66, 123.11 (CH_{Ar}) 125.65 (CH); 56.54, 43.82 (CH_2).

5-chloro-1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione



- Rdt(%)=42%; F (°C)=130-135; $R_f=0.57$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexane (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.51(m, H, H_{Ar}); 7.48-7.49(m, 2H, H_{Ar}); 7.29(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}=3$ Hz); 4.94(m, 2H, CH_2); 4.26(t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H}=9$ Hz) ; 1.78-1.82(m, 2H, CH_2) ; 1.17(m, 14H, CH_2), 0.83(t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H}=6$ Hz)..
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 183.53 (C=O); 164.88 (N-C=O); 147.28, 143.89, 130.32, 111.66 (Cq); 135.40, 130.11, 124.81 (CH_{Ar}) 123.11 (CH); 53.36, 45.09, 32.80, 29.61, 28.56, 27.07, 22.83 (CH_2), 16.47 (CH_3)

5-chloro-1-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione

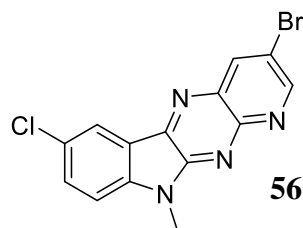


- Rdt(%)=42%; F (°C)=135-138; $R_f=0.58$. (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ ppm 7.51(m, H, H_{Ar}); 7.46-7.49(m, 2H, H_{Ar}); 7.27(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 4.94(s, 2H, CH_2); 4.23(t, 2H, CH_2 , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 1.80(t, 2H, CH_2 , $^3J_{H-H} = 9Hz$); 1.17(m, 18H, CH_2); 0.78(t, 3H, CH_3 , $^3J_{H-H} = 6Hz$).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ ppm: 181.62(C=O); 161.27(N-C=O); 147.91, 143.67, 114.42 (C_q); 134.98, 130.95, 122.69(CH_{Ar}); 123.32 (CH); 51.87, 45.30, 37.88, 29.82, 29.61, 28.58, 27.70, 22.83(CH_2); 17.95 (CH_3).

Action de diamino-5-bromopyridine :

A une solution de (1 éq) de 5-chloro-1-méthylindoline-2,3-dione et 20 mL de xylène sont additionnés (0.46g, 2.45mmoles) de Diamino-5-bromopyridine. Le mélange est porté au reflux pendant 24h. Après refroidissement le précipité obtenu est traité et séparé par la chromatographie par colonne et recristallisé par la suite dans l'éthanol.

3-bromo-7-chloro-10-méthyl-10H-pyrido[3',2':5,6]pyrazino[2,3-b]indole

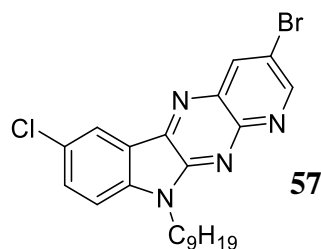


(Acétate d'éthyle/Hexan 1/2)

- Rdt (%)=88%; F > 220 °C; $R_f=0.85$; (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 8.68 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 8.52 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 7.63-7.88 (m, 2H, H_{Ar}); 7.34 (d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H} = 3Hz$); 3.80 (s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) : δ (ppm) 152.79 (NC=N); 149.40, 136.04, 134.35, 133.29, 127.99, 126.71, 121.20, 112.51 (C_q); 126.29, 121.63, 118.02, 112.93 (CH_{Ar}); 44.46 (CH_3).

3-bromo-7-chloro-10-nonyl-10H-pyrido[3',2':5,6]pyrazino[2,3-b]indole

A une solution de (0.4g, 1.29mmoles) de 5-chloro-1-nonylindoline-2,3-dione et 20 mL de xylène sont ajoutées (0.29g, 1.55mmoles) de Diamino-5-bromopyridine. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 heures. Après refroidissement le précipité obtenu est traité et séparé par la chromatographie par colonne et recristallisé par la suite dans l'éthanol.



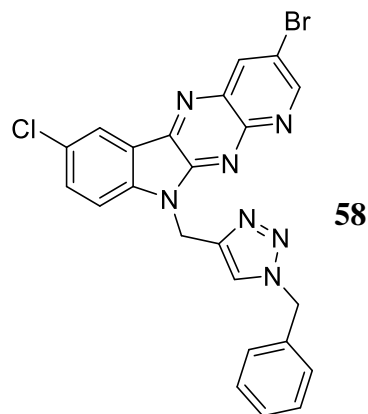
$C_{22}H_{24}BrClN_4$ [M=458,09g/mol]

(Acétate d'éthyle/hexane: 1/2)

- Rdt (%)=88%; F > 250 °C; R_f = 0.9 ; (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H (CDCl₃; 300MHz) : δ (ppm) 8.45(d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H}$ =3Hz); 8.24(d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.57-7.61(m, 2H, H_{Ar}); 6.76(d, H, H_{Ar}, $^4J_{H-H}$ =3Hz); 4.27(t, 3H, CH₂, $^3J_{H-H}$ =6Hz, $^4J_{H-H}$ =3Hz) ; 3.65(t, 3H, CH₂, $^3J_{H-H}$ =6Hz, $^4J_{H-H}$ =3Hz) ; 1.18(m, 12H, CH₂); 0.81(m, 3H, CH₃).
- RMN ^{13}C (CDCl₃;75MHz) : δ (ppm) 156.18(NC=N); 147.91,135.83, 134.14, 133.07, 127.99, 126.50, 126.29, 120.99, 112.30(Cq);129.51,121.63, 117.26, 112.72(CH_{Ar}); 60.99,41.06, 36.61, 29.82, 29.40, 27.49, 22.62(CH₂) ; 13.29(CH₃).

10-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-bromo-7-chloro-10H pyrido[3',2':5,6]pyrazino[2,3-b]indole

A un mélange de (0.4g, 1.13mmoles) de 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-chloroindoline-2,3-dione et 20 mL de xylène sont ajoutées (0.25g, 1.36mmoles) de Diamino-5-bromopyridine. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 heures. Après refroidissement, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle : 2/1)



$C_{23}H_{15}BrClN_7$ [M=503,03g/mol]

(Éluant hexane/acétate d'éthyle : 2/1)

- Rdt (%)=68%; F > 250 °C; R_f = 0.8 ; (Éluant acétate d'éthyle/Hexan (4/1)).
- RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) : δ (ppm) 9.09(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 8.77(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 8.36(d, H, H_{Ar} , $^4J_{H-H}$ =3Hz); 7.67-7.70(m, 5H, H_{Ar}); 7.49-7.52(m, 3H, H_{Ar}); 4.27(t, 3H, CH_2 , $^3J_{H-H}$ =6Hz, $^4J_{H-H}$ =3Hz); 5.77(s, 2H, CH_2); 5.40(s, 2H, CH_2);
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) : δ (ppm) 154.49(NC=N); 146.86, 140.07, 136.47, 136.26, 134.14, 133.71, 127.45, 126.50, 121.23, 111.24 (C_q); 128.62, 128.41, 126.08, 125.63, 12.49, 121.34, 118.17, 113.14 (CH_{Ar}); 63.60, 53.14 (CH_2).

Références bibliographiques:

- [1] G. S Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* 112 (2012) 6104-6155.
- [2] M. Jianshe, C. Jinzhang, Guanyang L, Huilin C, Xianqin W, Xianchuan W, Lufeng H. *J. Chroma B*, 959 (2014), 10–15.
- [3] N Agouram, E.M. El Hadrami, A Ben Tama, M Julve, H Anane, S-E Stiriba, *Der Pharma. Chemica*, 2016, 8(2):499-506
- [4] C.Sridevi, G.Velraj. *Spectro .chimica .Acta* .107 (2013), 334–346.
- [5] I. Marhraoui, E.M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 9 (2010) 59- 67.
- [6] N. Lashgari, G. Mohammadi Ziarani. *Rev .Account* (i) (2012) 277-320.
- [7] G .Cravotto, G.B. Giovenzana, T. Pilati, M. Sisti M, G.Palmisano *.J. Org. Chem.* 66 (2001) 8447 –8453.
- [8] Z. Tribak, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem., M.K. Skalli., Y. Ouzidan., A. Mazzah, E.M, Essassi. *Mor. J. Chem.* 4(4) (2016)1157-1163
- [9] Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane. E.M. Essassi., *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 15(1), (2016), 79-84
- [10] Z. Tribak, Y. Kandri. Rodi, A. Haoudi, E.M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri, , *IUCrData*, 1(6) (2016). 1, x160971.
- [11] Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E. M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri, , *IUCrData*, 1(6) (2016) 1, x160854.
- [12] Z. Tribak, Y. Kandri. Rodi, A. Haoudi, E.M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri, , *IUCrData* 1(6) (2016) 1, x160862
- [13] F. Matloubi. Moghaddam, M. R .Khodabakhshi, Z.Ghahremannejad, B.K Foroushani, S. Weng. *Tetrahedron Lett.* 54 (2013).2520–2524
- [14] I Gaamoussi ., I Fichtali ., A Ben Tama., E.M .El Hadrami., D Armentano ., G. De Munno., M. Julve ., S.-E .Stiriba., *J. Mol. Struct.* 1048 (2013) 130-137
- [15] D.P Curran., *Ed; JAI Press: Greenwich*, 1988; (1), p. 129.
- [16] W Chung.,; T Tsai., C Ho.,; M.Y.N Chiang., *W.J.J. Org. Chem* 1997, 62,4672.
- [17] J Lacoste.,; Soucy, Rochon, F.D.; Breau, L. *Tetrahedron* 1998,39,9121
- [18] C.Grundman, P.Grunanger, *the nitrile oxydes*, *Spinger Verlag, Berlin, chap IV* (1973).
- [19] K. Fukui, *Science.* 1982, 218 ,747.
- [20] C.C. Zhan, J. A. Nichols, D.A. Dixon, *J.Phys.Chem. A*, 107 (2003) 4184.
- [21] O. Senhaji 1, R. Taouil, M. K. Skalli, M. Bouachrine ,B. Hammouti, M. Hamidi, S.S. Al-Deyab *Int. J. Electrochem. Sci.*, 6 (2011) 6290 – 6299
- [22]. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049.
- [23] J. P. Perdew, R. G. Parr, M. Levy, and J. L. Jr. Balduz, *Phys. Rev. Lett.* 1982, 49, 1691.
- [24].W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708.
- [25] I. Fleming, *J. Wiley et Sons*, New York., (1975).
- [26] P. Geerlings, F. De Proft et W. Langenaeker; *Chem. Rev.*, 2003, 103, 1793
- [27] R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings et S. Pal; *J. Phys. Chem.*, 1998, A 102, 3746.
- [28] R. K. Roy, F. De Proft et P. Geerlings; *J. Phys. Chem.*, 1998, A102, 7035.
- [29] V. Pilepic et S. Ursic; *J. Molecular. Struct.* 2001, 538, 41.
- [30] V. V Rostovtsev; L. G Green.; V. V Fokin, K. B Sharpless., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.
- [31] H. C Kolb., M. G Finn., K. B Sharpless., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021.

- [32] V. D Bock,.; H Hiemstra,.; J. H. van Maarseveen,., *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 51-68.
- [33] Y.Bourne, H. C Kolb,., Z . Radic,., K. B Sharpless,.; P Taylor,., P Marchot,., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 1449-1454.
- [34] M Whiting,.; J.; Muldoon, Y. C . Lin,.; S. M.; Silverman, W Lindstron,.; A. J Olson,.; H. C.; Kolb, M. G Finn,., , K. B Sharpless.; , J. H Elder.; V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1435-1439.
- [35] C. W.;Tornoe, S. J Sanderson,.; J. C Mottram,.; G. H.; Coombs, *J. Comb. Chem.* 2004, 6, 312-324.
- [36] I. S.; Bennet, G.Brooks,.; N. J. P Broom, , S. H. Calvert.; K. Coleman,.; Francois, I. 6. *J. Antibiotic*, 1991, 4. 969-977.
- [37] I Bennett,.; N. J. P.; Broom, G.; Bruton, S.; Calvert, B. P Clarke,.; K.Coleman,.; R .Edmondson,.; P.; Edwards, D.; Jones, N. F.; Osborne, G. Walker,., *J. Antibiotics* 1991, 44, 331-337.
- [38] S, Hakimian, A.; Cheng-Hakimian, G. D.; Anderson, J. W Miller,., *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007, 12, 1931-40.
- [39] E. F. V Scriven, *Academic Press: Orlando, Fla*, 1984.
- [40] C. Sander, F. J. Muehlbour, *Enviromental Exp. Bot.* 1977, 17, 43.
- [41] W. Owais, J. L. Rosichan, R. C. Roland, A.Kleinhofs, R. N. Nilan, *Mut. Res.* 1983, 118, 299.
- [42]. E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* 1983, 88, 35.
- [43].M. F. Azaroual, E. M. El Hadrami, A. Bentama, A. Hamdach, *phys chem. news*, 32 (2006) 107
- [44] G.Klopman, *Chem. Reactivity. Reaction Paths*, Wiley, New York, 1974.
- [45] B .Loubinoux, J. L. Colin, S.Tabbache, *J. Heterocycl. Chem.* 1984.
- [46] B.Loubinoux, J.L.Colin et S. Tabbache, *J.Heterocyclic.Chem.*, 21, 1669 (1984).
- [47] R Huisgen,., Pawda A. Ed; Wiley : New York. 1984. Chapter 1, 1-176.
- [48] Z Wang,., H Qin,., *Chem. Commun.* 2003, 2450
- [49] C. W Tornøe,., C., Christensen , Meldal M., *J. Org. Chem.* 2002, 67,3057.
- [50] V. V., Rostovtsev. L. G Green,., K. B Sharpless,., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596
- [51] A El Moncef , E.M. El Hadrami , M. A.González , E Zaballos , R.J. Zaragoza *Tetrahedron* 66(2010)5173e5184
- [52]K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 7287.
- [53] R. Dardouri , Y. Kandri Rodi , A. Haoudi , A. Mazzah, M.K. Skalli , E.M. Essassi, F. Ouazzani Chahdi , *J.Mar.Chim.Heterocycl.* 11(2012) 52.
- [54] K. Fukui; Theo orientation stereoselection, Springer-Verlag, Berlin, 1975;
- [55] J.Weinberg, D. A. Lerner,., *Computational Chem*, 1(2013) 1.
- [56] S. Pal, K. R. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 4145.
- [57] F. Mendez , J. L. Gazquez; *J. Am. Chem. Soc.*;116 (1994) 9298.
- [58] J. L . Gazquez , F. Mendez; *J. Phys. Chem.*, 98 (1994) 4591.
- [59] F. Mendez, J. Tamariz, P. Geerlings; *J. Phys. Chem., (A)102* (1998),6292.
- [60] L. R. Domingo, M. T. Picher; *Tetrahedron*, 60 (2004) 5053.
- [61] R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings , S. Pal; *J. Phys. Chem., (A) 102* (1998), 3746.
- [62] R. K. Roy, F. De Proft et P. Geerlings; *J. Phys. Chem., (A)102* (1998) 7035.
- [63] V. Pilepic, S. Ursic; *J. Molecular. Struct.* 538 (2001) 41.

- [64] G. Al Houaria, A. Kerbala, K. Miqueub, J-M. Sotiropoulos, B. Garriguesc, T. Benhaddad, N. Benlarbia, I. Safire , M. Filali Babaa *J. Mar.Chim..Heterocycl* 7 (2008) 16.
- [65]M. Sadiki ., M. Balouiri ., H. Barkai ., H. Maataoui ., S. Ibnsoud ., S. Elabed ., *Inter. J. Pharmacy. Pharmaceutical. Sci.* 6 (2014) 6-9.
- [66].A. El Moncef ., E.M El Hadrami., A. Ben-tama ., C. R De Arellano., E. Zaballos-Garcia ., S.-E Stiriba., *J. Mol. Struct.* 929 (2009) 6-9.
- [67] I. Marhraoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri, *Phys. Chem. News* 54 (2010) 131-136

Chapitre IV

Etude de l'effet inhibiteur de nouveaux dérivés de 5-Chloroisatine sur la corrosion de l'acier doux dans les milieux acides HCl et H₃PO₄

I. Introduction:

L'utilisation d'inhibiteurs est l'une des méthodes les plus pratiques pour protéger l'acier contre la corrosion dans les solutions acides [1]. La plupart des inhibiteurs utilisés dans l'industrie sont des composés organiques contenant principalement l'azote, l'oxygène et le soufre, ainsi que des inhibiteurs qui contiennent des liaisons doubles ou triples facilitent l'adsorption de ces composés sur les surfaces métalliques [2]. L'étude des processus de corrosion et des inhibitions organiques est un domaine de recherche très intéressant [3,4].

De nombreux scientifiques ont rapporté que le mécanisme d'inhibition est principalement expliqué par certaines propriétés physico-chimiques et électroniques de l'inhibiteur, qui doit être non seulement stable en présence des autres constituants du milieu, mais également ne pas influencer sur la stabilité des espèces contenues dans ce milieu [5]. Un inhibiteur est définitivement reconnu comme tel s'il est stable à la température d'utilisation et efficace à faible concentration. Il peut être utilisé en vue d'une protection permanente (surveillance primordiale du dispositif) ou plus couramment en vue d'une protection temporaire: durant une période où la pièce est particulièrement sensible à la corrosion (stockage, décapage, nettoyage,...) ou encore lorsque la pièce est soumise à des usinages très sévères comme le perçage, taraudage, forage, filetage,... [6-7].

Le but de cette étude est d'évaluer l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique à la base de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione synthétisée [8-10]. Pour cela nous étudions successivement l'influence de la concentration sur les courbes de la perte de poids et sur les courbes de la polarisation potentiodynamique ainsi que l'influence due à la température. Des analyses de la surface à l'aide du microscope à balayage électronique (MEB) complètent cette étude afin d'obtenir une meilleure connaissance du film formé sur la surface métallique.

II. Mécanismes et principes d'action

II.1 Mécanismes d'action électrochimique

Dans la classification relative au mécanisme d'action électrochimique, on peut distinguer les inhibiteurs anodiques, cathodiques ou mixtes (regroupant alors les deux

premières propriétés). L'inhibiteur de corrosion forme une couche barrière sur la surface métallique, qui modifie les réactions électrochimiques en bloquant soit les sites anodiques (siège de l'oxydation du métal) soit les sites cathodiques (siège de la réduction de l'oxygène en milieu neutre aéré ou siège de la réduction du proton H⁺ en milieu acide) [11]

Les inhibiteurs anodiques doivent être utilisés avec précaution. En effet, si le film protecteur est altéré par une rayure ou par une dissolution, ou si la quantité d'inhibiteur est insuffisante pour restaurer le film, la partie exposée se corrode en piqûre profonde [12]. En matière de corrosion localisée, la corrosion par piqûre est une forme particulièrement insidieuse: l'attaque se limite à des trous très localisés et pouvant progresser rapidement en profondeur tout en conservant le reste de la surface indemne [13].

II.2.Mécanismes d'action interfaciale

II.2.1.Adsorption:

L'adsorption est un phénomène de surface universel car toute surface est constituée d'atomes n'ayant pas toutes leurs liaisons chimiques satisfaites. Cette surface a donc tendance à combler ce manque en captant atomes et molécules se trouvant à proximité [14]. Deux types d'adsorption peuvent être distingués: la physisorption (formation de liaisons faibles) et la chimisorption.

La physisorption: c'est une adsorption physique conserve l'identité aux molécules adsorbées; trois types de forces sont à distinguer: les forces de dispersion (Vander Waals, London) toujours présentes; les forces polaires, résultant de la présence de champ électrique et les liaisons hydrogène des groupements hydroxyle ou aminé [15].

Naturellement l'inhibiteur porte lui-même une charge globale : ion positif, ion négatif ou molécule dipolaire. La force de l'adsorption électrostatique sera fonction de la différence entre les charges portées par l'inhibiteur d'une part et par la surface métallique d'autre part (q_{Me}). Cette dernière est elle-même fonction de la différence entre le potentiel de corrosion du métal (E_{corr}) et son potentiel de charge nulle dans le milieu corrosif considéré (E_{zc})[16].

La chimisorption, au contraire, consiste en la mise en commun d'électrons entre la partie polaire de la molécule et la surface métallique, ce qui engendre la formation de liaisons chimiques bien plus stable car basées sur des énergies de liaison plus importantes. Les électrons proviennent en grande majorité des doublés non appariés des molécules inhibitrices tels que O, N, S, P,... (Tous ces atomes se distinguent des autres par leur grande électronégativité)[17].

Les molécules organiques utilisées comme inhibiteurs contiennent une partie non polaire, hydrophobe, constituée principalement d'atomes de carbone et d'hydrogène, et une partie polaire, hydrophile, constituée d'un ou plusieurs groupes fonctionnels, tels que -NH₂ (amine), -SH (mercapto), -OH (hydroxyle), -PO₃²⁻ (phosphate)...

La molécule se lie à la surface par son groupe fonctionnel, alors que sa partie non polaire, plus volumineuse, bloque partiellement la surface active, ainsi les chélates peuvent être formés à la surface du métal lorsque le composé organique contient plus d'un groupement fonctionnel. L'adsorption chimique s'accompagne d'une profonde modification de la répartition des charges électroniques des molécules adsorbées. La chimisorption est souvent un mécanisme irréversible [18].

II.2.2. Formation d'un film protecteur

Cette forme d'inhibition, appelée également inhibition (d'interphase) traduit la formation d'un film tridimensionnel entre le substrat corrodé et les molécules d'inhibiteurs [19]. Les inhibiteurs d'interphases ne se contentent ainsi pas d'être adsorbés aux interfaces métal/oxyde et oxyde/électrolyte, mais sont également incorporés dans les couches barrières (en formant des complexes par exemple); ainsi ces molécules inhibitrices d'interphases conduisent à des réseaux homogènes et denses présentant de ce fait une faible porosité et une bonne stabilité [20].

II.2.3. Pouvoir protecteur des films formés:

Quelque soit le type du mécanisme par lequel agit l'inhibiteur, le pouvoir protecteur de ce dernier caractérise le ralentissement de la corrosion, c'est-à-dire la diminution du courant de corrosion (ou de la vitesse de corrosion) [21]. Le pouvoir protecteur d'un inhibiteur s'exprime par l'équation (1):

$$\text{Pouvoir protecteur \%} = \frac{i_{corr} - i_{corr}^{inh}}{i_{corr}} \times 100 \quad (1)$$

Où i_{corr} et i_{corr}^{inh} représentent respectivement les courants de corrosion en l'absence et en présence d'inhibiteur. Il est possible d'accéder aux valeurs des courants de corrosion de manière expérimentale, plus précisément en se basant sur des dispositifs relevant d'études électrochimiques [22]

II.3. Isothermes d'adsorption:

Il existe plusieurs types d'isothermes d'adsorption, mais l'isotherme de Langmuir et l'isotherme de Temkin sont les plus rattachés à l'inhibition de la corrosion [23].

II.3.1. Isotherme de Langmuir

Ce modèle repose sur la supposition qu'il existe à la surface un nombre fixe de sites. Chacun de ces sites ne peut adsorber qu'une seule particule. De plus, comme on néglige les interactions entre particules adsorbées, l'énergie d'adsorption est constante [24]. L'isotherme de Langmuir est donnée par la relation (2):

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

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

II.3.2. Isotherme de Temkin :

L'isotherme d'adsorption Temkin, permet une diminution linéaire de la chaleur d'adsorption avec le taux de recouvrement [25].

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

Où ΔH_{ads}° est l'enthalpie d'adsorption quand θ tend vers zéro, ΔH_{abs} l'enthalpie d'adsorption et r paramètre de Temkin. Lorsque l'équation (3) est insérée dans le modèle de Langmuir dans l'équation. (2), le résultat est:

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = K'Ce^{-r\theta/RT} \quad (4)$$

III. Techniques d'étude et conditions expérimentales:

III.1. Matériau et solutions

L'acier utilisé dans cette étude est un acier doux dont la composition chimique est donnée dans le tableau 11:

Tableau 11: Composition chimique de l'acier doux utilisée

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

Avant chaque essai, les plaques de l'acier doux ont été prétraitées avec du papier abrasif SiC (120, 600 et 1200); on rince à l'eau distillée, nettoyé et dégraissé dans de l'acétone, on le lave à nouveau avec de l'eau bi-distillée, puis séché à la température ambiante avant utilisation.

Les solutions HCl 1M et H₃PO₄ 1M ont été préparées successivement à partir de HCl 37% et H₃PO₄ 85% et de l'eau distillée. La gamme des concentrations utilisées pour l'inhibiteur varie de 10⁻⁶ M à 10⁻³ M.

III.2. Synthèse du composé inhibiteur:

La synthèse du 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione est donnée par la réaction du 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione avec l'agent alkylant Bromo-N, N-diméthyléthanamine en utilisant du DMF comme solvant, dans les conditions de catalyse par transfert de phase en présence d'une base et d'un catalyseur à une température ambiante, ensuite le mélange a été évaporé sous pression réduite, la réaction de résidu a été traité et le produit est purifié sur une colonne de gel de silice [26].

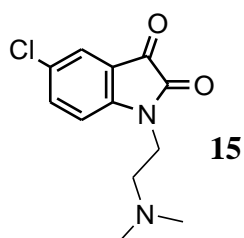


Figure 75: Composé 15

III.3. Mesures gravimétriques :

Cette méthode présente l'avantage d'être d'une mise en œuvre simple, 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 subie par un échantillon de surface *S*, pendant le temps *t* d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante.

Les tests gravimétriques ont été développés sur des éprouvettes rectangulaires de taille (1,5 cm x 1,5 cm x 0,3 cm) dans une solution de HCl 1 M ou H₃PO₄ 1M [27], le temps d'immersion était 6 heures à une température (30 ± 1°C) avec et sans l'addition

de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione à différentes concentrations, en utilisant une balance analytique (précision $\pm 0,1$ mg). Le poids de chaque échantillon a été mesuré avant et après le test avec précision, les échantillons ont été immergés dans les solutions, à la fin de l'essai, ils ont été collectés, lavés et pesés [28,29]. Les expériences ont été réalisées en triple pour chaque cas, après une exposition à une solution chlorhydrique ou phosphorique.

III.4. Mesures électrochimiques :

III.4.1. 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.

Les courbes de polarisation permettent de confirmer les indications données par l'évolution du potentiel de corrosion et de les préciser en distinguant l'influence de l'inhibiteur sur chacune des réactions élémentaires, anodique et cathodique, à l'électrode, ces courbes sont obtenues en mode potentiodynamique, ces mesures ont été effectuées par un potentiostat PGZ100 contrôlé par le logiciel VoltaMaste en utilisant une cellule cylindrique de corrosion à trois électrodes en verre Pyrex classiques. La température est contrôlée par un thermostat à $30 \pm 1^\circ\text{C}$ à trois électrodes, l'échantillon d'acier doux a été utilisé comme une électrode de travail, l'électrode saturée au calomel (SCE) et l'électrode de platine ont été utilisés comme référence et auxiliaires électrodes, respectivement, la surface exposée à l'électrolyte est de 1 cm^2 .

III.4.2. Méthode de transition : Spectroscopie d'impédance électrochimique :

Les techniques transitoires sont basées sur la perturbation des grandeurs physiques du système électrochimique de sorte que la réponse du système puisse être analysée dans un domaine linéaire invariant dans le temps.

Son principe consiste à superposer au potentiel de l'électrode une modulation de potentiel sinusoïdale de faible amplitude et à suivre la réponse en courant pour différentes fréquences du signal perturbateur.

Les mesures électrochimiques (EIS) sont effectuées avec le système électrochimique (Tacussel), qui comprenait un modèle numérique du potentiostat PGZ

VoltaLab après immersion en solution sans barbotage. Après avoir mesuré le courant à l'état stable, une tension sinusoïdale (10 mV) de crête à crête aux fréquences comprises entre 100 kHz et 10 MHz est superposée au potentiel de repos. Des mesures à potentiel de repos après immersion à 303 K ont été contrôlés automatiquement, les diagrammes d'impédance sont donnés dans la représentation de Nyquist et pour assurer la reproductibilité, nous avons répété les expériences trois fois.

III.5. Microscope Electronique à Balayage (MEB):

La microscopie électronique à balayage est actuellement la technique la plus utilisée en matière de topographie à l'échelle microscopique. Son principe consiste à balayer la surface d'un échantillon par un faisceau d'électrons finement localisé pour en collecter, par détecteurs respectifs, les électrons secondaires et les électrons rétrodiffusés. Le matériau analysé doit être conducteur afin d'éviter des phénomènes de charges dus aux électrons.

L'association du microscope avec un microanalyseur permet la détection des rayons X, caractéristiques de fond continu (1 μ m) pour établir la cartographie X de l'échantillon analysé: il s'agit du mode EDSX. Ce mode établit une carte de distribution des éléments présents sur une étendue choisie.

Les morphologies de la surface de l'acier doux inhibée et non inhibée ont été analysées par microscopie électronique à balayage (FEI Quanta 200) équipé de la sonde pour EDAX microanalyse des surfaces. La tension d'accélération utilisée est de 0,5 à 30 kV, avec une résolution de 3,5 nm.

IV. Etude de l'effet du composé 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione sur la corrosion de l'acier doux en milieu acide chlorhydrique 1M:

IV.1. Mesures gravimétriques :

IV.1.1. Effet de temps d'immersion:

Ces mesures permet d'évaluer l'effet de la durée d'immersion sur l'efficacité d'inhibition de corrosion l'acier doux dans une solution de HCl 1M à 303 K, en utilisant une concentration de 10⁻⁴M du composé **15** dans différents temps d'immersion d'une heure à 24 heures. La vitesse de corrosion, l'efficacité, la

couverture de surface et θ le degré de couverture de surface ont été calculées d'après les équations (5), (6) et (7) [30,31]:

$$C_R = \frac{W_b - W_a}{At} \quad (5)$$

$$\eta_{WL} (\%) = \left(1 - \frac{w_i}{w_0}\right) \times 100 \quad (6)$$

$$\theta = \left(1 - \frac{w_i}{w_0}\right) \quad (7)$$

Avec W_a et W_b sont le poids de l'échantillon avant et après immersion dans HCl 1M, A est la surface d'acier doux (cm²), t est le temps d'exposition (h), w_0 et w_i sont les valeurs de pertes de poids de corrosion légère d'acier dans des solutions désinhibées et inhibées.

Les courbes de l'addition de l'inhibiteur pour différents temps d'immersion allant de 1h jusqu'à 24 h sont présentées dans la figure 76.

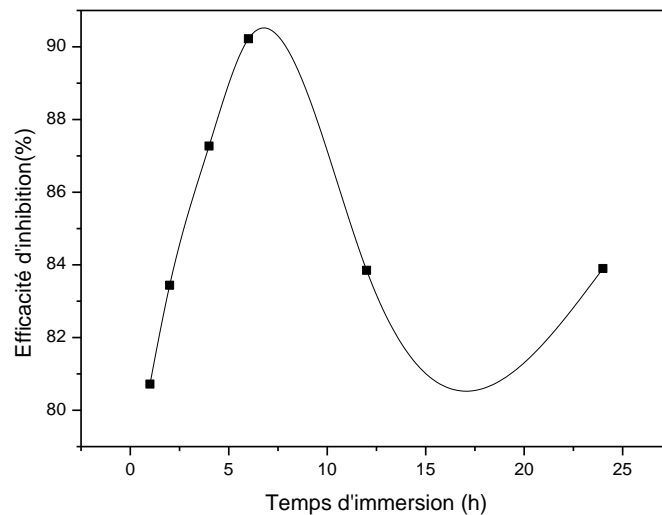


Figure 76: L'efficacité d'inhibition du composé **15** en fonction du temps d'immersion.

IV.1.2. Effet de concentration :

La méthode de perte de poids a été utilisée pour étudier l'effet de l'addition de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione testé à différentes concentrations sur l'acier doux après l'exposition à la solution de HCl à 303K, après 6

heures d'immersion, les valeurs de l'efficacité d'inhibition et la vitesse de corrosion des échantillons sont calculées et résumées dans le tableau 12.

Tableau 12: L'efficacité et la vitesse de corrosion en présence et en absence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione dans du HCl 1M

Concentration (M)	C_R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η (%)
HCl 1M	0.451	--
10 ⁻³	0.038	91.57
5.10 ⁻⁴	0.067	85.14
10 ⁻⁴	0.075	83.37
5.10 ⁻⁵	0.144	68.07
10 ⁻⁵	0.218	51.66
10 ⁻⁶	0.242	46.34

La variation de l'efficacité d'inhibition et la vitesse de corrosion en fonction des concentrations de 5-chloro-1- (2 (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione sont représentées sur la figure 77. Il est clair, d'après ces résultats, que les valeurs de η (%) augmentent après l'addition du composé 5-chloro-1- (2 (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione dans HCl 1 M à 303K, de sorte que les valeurs de (C_R) diminuent.

En effet, à la concentration de 10⁻³M, le composé **15** présente une efficacité maximale de 91.57%

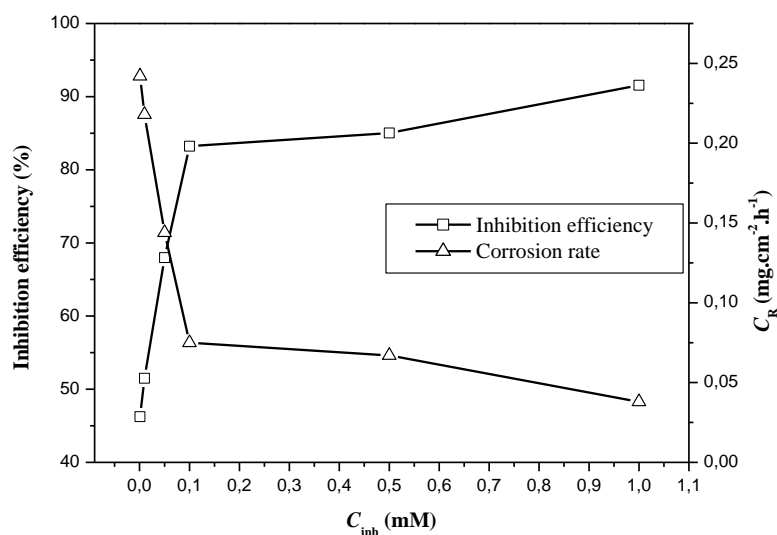


Figure 77: La variation de l'efficacité de l'inhibition et la vitesse de corrosion de l'acier doux à diverses concentrations du produit **15** dans HCl 1 M.

IV.2. Mesures électrochimiques:

IV.2.1. Etude de polarisation de Tafel

La figure 78 présente les courbes de Tafel dans des solutions de HCl à 1 M, avec ou sans addition de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl) indole-2,3-dione à diverses concentrations.

Les paramètres électrochimiques obtenus à partir des courbes de Tafel sont les suivants: le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente cathodique de Tafel, la pente anodique de Tafel, la densité de courant de corrosion (I_{corr}) et l'efficacité d'inhibition E_I (%) pour les différentes concentrations du composé qui sont présentées dans le tableau 13. L'efficacité de l'inhibition a été calculée en appliquant la relation suivante [32]:

$$E_I \% = \frac{I_{corr} - I_{corr(inh)}}{I_{corr}} \times 100 \quad (8)$$

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

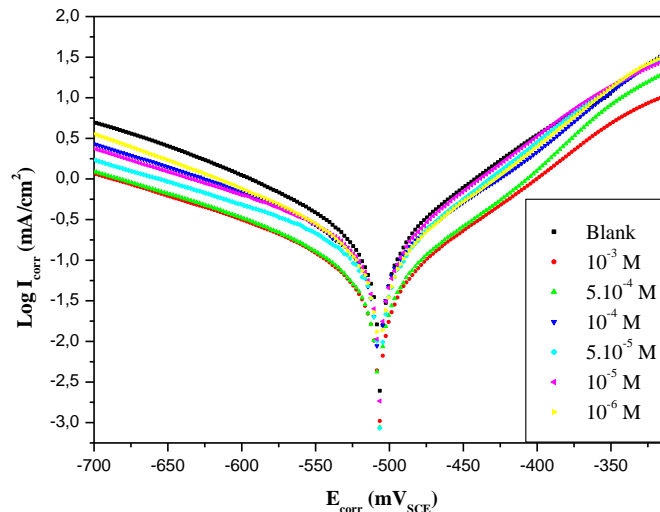


Figure 78: Courbes de polarisation potentiodynamique d'acier doux à diverses concentrations du composé **15** dans une solution d'acide chlorhydrique 1M.

Tableau 13: Paramètres de polarisation potentiodynamique à différentes concentrations du composé **15** dans du HCl 1M

	Concentration (M)	$-E_{\text{corr}}$ (mV/SCE)	$-\beta_c$ (mV/dec)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	E_I (%)
Blanc	1	506.5	172.4	3818	--
15	10^{-6}	503.4	174.4	2114	44.63
	10^{-5}	499.9	175.7	1885	50.62
	5.10^{-5}	493.6	179.1	1429	62.57
	10^{-4}	498.1	186.4	1138	70.19
	5.10^{-4}	496.4	187.4	1090	71.45
	10^{-3}	483.4	197.7	761	80.06

La figure 78 montre les courbes de polarisation potentiodynamique de HCl 1 M en acier doux, en absence et en présence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione, ces courbes illustrent que la présence de notre produit a provoqué une diminution à la fois de la pente anodique et la pente cathodique, avec une diminution plus prononcée dans la branche cathodique, ce qui démontre que ce produit agit comme un type d'inhibiteur mixte avec des caractéristiques essentiellement cathodique.

Tandis que les données du tableau 13 indiquent que la valeur de I_{corr} diminue progressivement avec l'augmentation de la concentration de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione par rapport au blanc.

IV.2.2. Etude de l'impédance:

Les diagrammes de Nyquist ont été étudiée par la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) à 303K dans la solution de HCl 1M d'acier doux en présence et en absence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione (Figure 79).

Après l'analyse de la forme des diagrammes d'impédance, il a été conclu que les courbes sont approchées par un seul demi-cercle capacitif, la forme générale des courbes est très similaire pour tous les échantillons; elle est maintenue tout au long de la concentration, ce qui indique que pratiquement aucun changement dans le mécanisme de corrosion par l'addition de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione mais inhibe la corrosion, en augmentant la couverture de surface par le film d'inhibiteur adsorbé [33].

Cette boucle capacitive observée sur les spectres d'impédance des aciers doux est fréquemment associée avec le processus de transfert de charge et la double couche électrique [34].

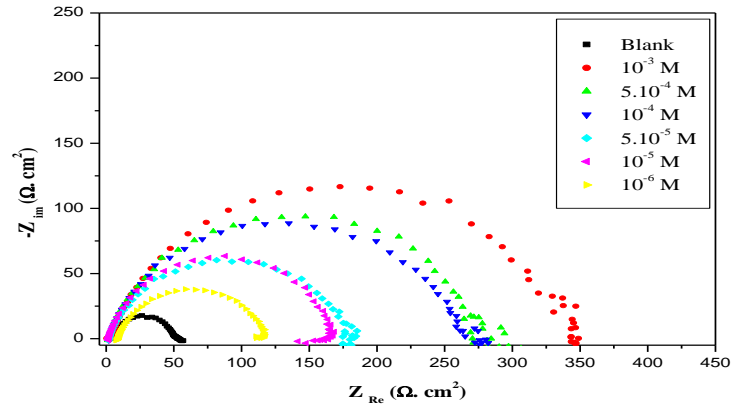


Figure 79: Graphique de Nyquist de l'acier doux obtenu en absence et en présence de différentes concentrations du composé **15** dans du HCl 1M.

L'efficacité d'inhibition et la capacité à double couche (C_{dl}) ont été déterminées en utilisant les équations (9) et (10)[35]:

$$\eta\% = \frac{R_{ct(inh)} - R_{ct}}{R_{ct(inh)}} \times 100 \quad (9)$$

$$C_{dl} = (A R_{ct}^{1-n})^{1/n} \quad (10)$$

Les paramètres d'impédance telle que la résistance de transfert de charge (R_{ct}), la capacité à double couche (C_{dl}) et l'efficacité de l'inhibition sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14: Paramètres de l'amélioration des caractéristiques du diagramme d'impédance d'acier dans HCl 1 M à différentes concentrations du composé **15**

	C (M)	R_t (Ω.cm ²)	R_{ct} (Ω. cm ²)	N	C_{dl} (μF/cm ²)	η (%)
Blanc	1	4.88	48	0.91	66.30	--
Product	10 ⁻⁶	2.39	118.3	0.97	68.56	59.42
	10 ⁻⁵	2.67	154.1	0.89	62.45	68.85
	5.10 ⁻⁵	1.92	177.4	0.95	71.75	72.94
	10 ⁻⁴	1.08	269.3	0.97	59.08	82.17
	5.10 ⁻⁴	1.27	279.8	0.93	56.88	82.84
	10 ⁻³	2.92	342.8	0.98	46.42	85.99

Le tableau 14 montre que les valeurs de la résistance de transfert de charge R_{ct} augmentent et les valeurs de la capacité à double couche (C_{dl}) diminuent avec l'augmentation de la concentration du composé **15**.

L'amélioration de la résistance à la corrosion de l'acier doux en milieu acide conduit à une augmentation des valeurs de la résistance de transfert de charge qui peut être attribuée à l'adsorption de l'inhibiteur de l'interface acide-acier, ce qui bloque efficacement les sites actifs sur la surface de l'acier doux, et par conséquent la réduction des valeurs C_{dl} avec une augmentation de la concentration de 5-chloro-1-(2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione, ce qui suggère que l'épaisseur de la couche protectrice augmente avec la diminution de la constante diélectrique locale [36]. L'augmentation de l'efficacité de l'inhibition avec la concentration du produit **15** favorise de plus en plus la couverture de la surface de l'acier doux.

IV.3. Etude thermodynamique:

IV.3. 1. Effet de température

Afin d'évaluer l'effet de la température sur l'efficacité de l'inhibition de la 5-chloro-1 (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione, plusieurs expériences ont été étudiées par la méthode de perte de poids dans des températures de 303 à 333 K, en absence et en présence du composé **15** (Tableau 15). Les vitesses de corrosion obtenues augmentent avec la température pour les deux solutions d'acide inhibé et non inhibé tandis qu'ils ont diminué avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur pour toutes les températures.

Tableau 15: Paramètres de corrosion de l'acier doux dans du HCl 1 M en absence et en présence du produit **15** étudié à différentes températures étudiées pendant 1h.

Température	C_{inh} (mol/L)	C_R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η (%)	θ
303	Blanc	0.080	---	---
	10 ⁻³	0.005	93.7	0.937
	10 ⁻⁴	0.019	76.2	0.762
	10 ⁻⁵	0.037	53.7	0.537
	10 ⁻⁶	0.054	32.5	0.325
313	Blanc	0.101	---	---
	10 ⁻³	0.008	92.0	0.920
	10 ⁻⁴	0.030	70.2	0.702
	10 ⁻⁵	0.054	46.5	0.465
	10 ⁻⁶	0.073	27.7	0.277

323	Blanc	0.388	---	---
	10 ⁻³	0.041	89.4	0.894
	10 ⁻⁴	0.153	60.5	0.605
	10 ⁻⁵	0.254	34.5	0.345
	10 ⁻⁶	0.316	18.5	0.185
333	Blanc	0.615	---	---
	10 ⁻³	0.124	79.8	0.798
	10 ⁻⁴	0.285	53.6	0.536
	10 ⁻⁵	0.426	30.7	0.307
	10 ⁻⁶	0.550	10.5	0.105

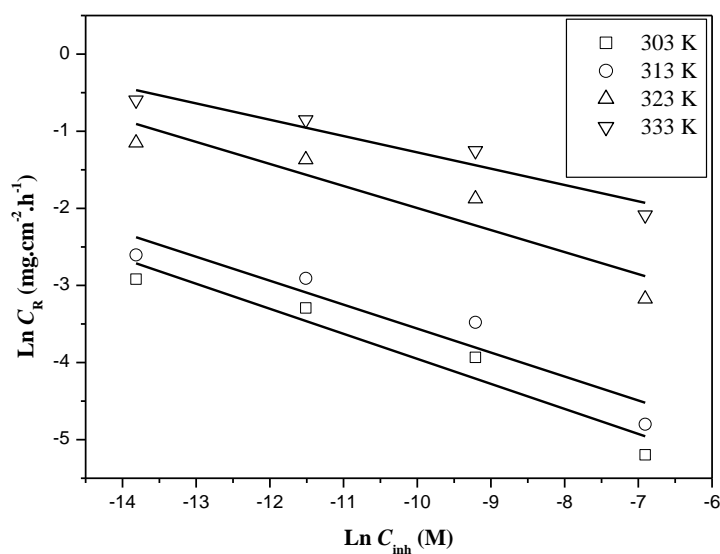


Figure 80: Variation de la LnC_R avec LnC_{inh} dans HCl 1M à diverses températures

Les données du tableau 15 montrent que les efficacités d'inhibition diminuent avec l'augmentation de la température, ceci peut expliquer pourquoi la dissolution de l'acier prédomine sur l'adsorption de l'inhibiteur à la surface pourquoi les molécules inhibitrices agissent par adsorption sur la surface métallique [37], afin de comprendre le mécanisme d'inhibition, on a déterminé un ensemble des paramètres thermodynamiques qui ont été calculées à partir du logarithme de la vitesse de corrosion (C_R) du métal dans une solution d'acide HCl 1M en utilisant l'équation cinétique suivante [38, 39]:

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

Où C_R est le taux de corrosion, k est la constante de vitesse, B est la constante de réaction, et C_{inh} est la concentration de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione.

Tableau 16: Les paramètres cinétiques de la corrosion de l'acier doux à différentes températures.

Température (K)	B	k (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)
303	-0.324	0.0007
313	-0.310	0.001
323	-0.285	0.007
333	-0.211	0.033

IV.3. 2. Isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques:

Les isothermes d'adsorption sont utilisées pour décrire les interactions entre la molécule d'inhibiteur et les sites actifs sur l'acier doux, l'efficacité d'un inhibiteur de corrosion dépend principalement de sa capacité d'adsorption sur la surface métallique [40]. Cependant, le meilleur ajustement a été obtenu par l'isotherme de Langmuir Figure 81. Ce modèle suppose que la surface solide contient un nombre fixe de sites d'adsorption [41, 42]. Un bon ajustement est observé avec les coefficients de régression de 0,9 ce qui implique que les données expérimentales sont bien décrites par le modèle de Langmuir [43].

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

Où θ est le degré de couverture de surface, C est la concentration en inhibiteur dans l'électrolyte et K est la constante du procédé d'adsorption d'équilibre.

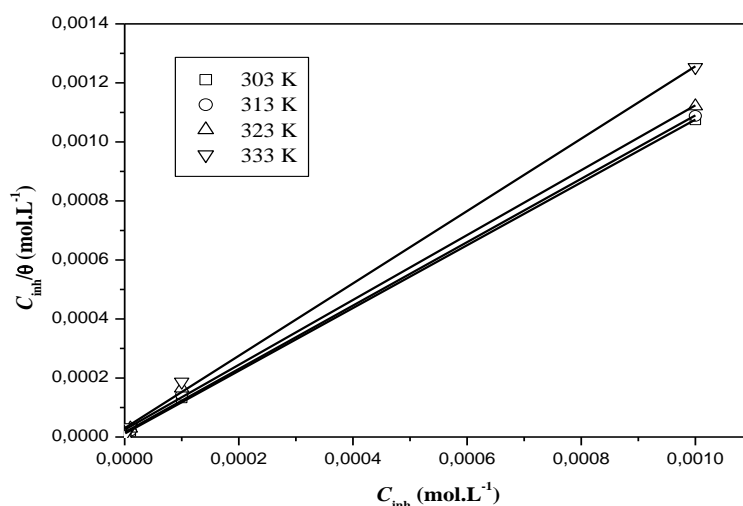


Figure 81: l'isotherme d'adsorption de Langmuir de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione d'acier doux dans HCl 1 M

Tableau 17: Paramètres d'adsorption obtenu à partir de l'isotherme d'adsorption de Langmuir à différentes températures.

T (K)	R ²	Slope
303	0.9996	1.0641
313	0.9992	1.0743
323	0.9983	1.0991
333	0.9983	1.2266

L'isotherme Langmuir ne peut pas être strictement appliquée en raison de l'unité de déviation de la pente (1,226 à T= 333 K), c'est pourquoi, les données expérimentales ont été montées sur le modèle cinétique/thermodynamique El-Awady [44]. La constante d'adsorption, K_{ads} , est liée à l'énergie libre standard d'adsorption ΔG°_{ads} , avec l'équation suivante:

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

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

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

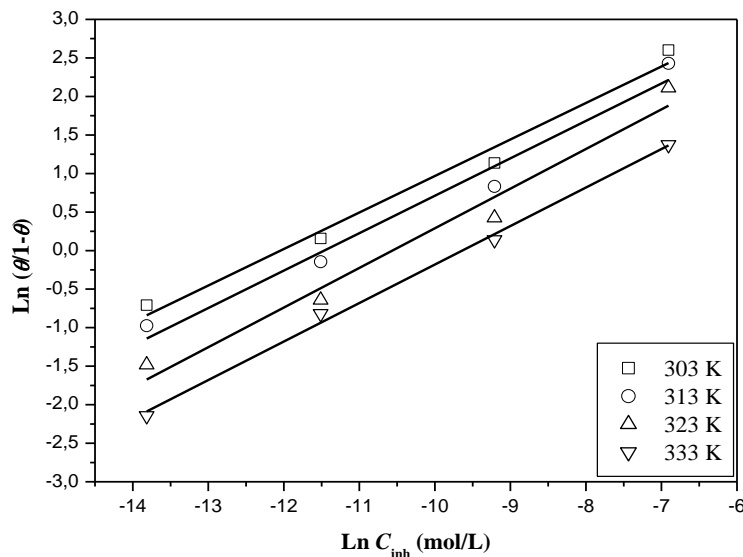


Figure 82: Le modèle d'adsorption isotherme d'El-Awady à différentes températures.

Les paramètres calculés sont présentés dans le tableau 18. Les valeurs négatives de ΔG°_{ads} reflètent une adsorption spontanée et une forte interaction des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier doux. En général, les valeurs de ΔG°_{ads} autour ou en dessous de -20 kJ.mol⁻¹ sont compatibles à une physisorption et ceux autour ou plus négative que -40 kJ.mol⁻¹ impliquent une chemisorption [45].

Tableau 18: Paramètres thermodynamiques l'adsorption du composé **15** sur l'acier doux dans HCl 1 M à différentes températures.

T (K)	K _{ads} (mol/L)	R ²	ΔG°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)
303	169546.2	0.9839	-40.45
313	90986.64	0.9754	-40.17
323	38008.58	0.9743	-39.11
333	15279.43	0.9966	-37.79

Les valeurs calculées de ΔG°_{ads} sont comprises entre de -37.79 to -40.45 kJ.mol⁻¹, à différentes températures (303-333 K), ces valeurs se situent entre les valeurs de seuil de l'adsorption chimique.

L'équation (15) implique la relation entre ΔG°_{ads} , l'enthalpie standard ΔH°_{ads} et l'entropie du processus d'adsorption, ΔS°_{ads} .

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

Une parcelle de ΔG°_{ads} en fonction de T donne des lignes droites (Figure 83) avec la pente égale à $-\Delta S^{\circ}_{ads}$, et la valeur de ΔH°_{ads} peuvent être calculées à partir d'interception (Tableau19).

Tableau 19: Paramètres thermodynamiques d'adsorption de 5-chloro-1- (2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione de l'acier doux

T (K)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
	Méthode 1		Méthode 2		Méthode 3	
303						-89.93
313						-87.95
323	-68.12	-90.4	-67.69	-89.04	-67.7	-88.51
333						-89.81

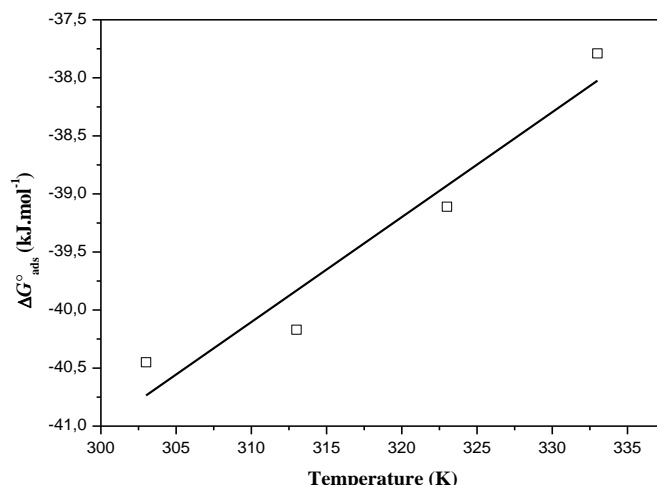


Figure 83: Variation de ΔG°_{ads} avec T dans une solution de HCl 1 M du composé **15**.

La valeur négative de ΔH°_{ads} , reflète l'adsorption des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier doux ce qui implique un procédé exothermique.

Le calcul de l'enthalpie standard d'adsorption ΔH°_{ads} obtenues par l'équation de Van't Hoff (Méthode 2) [46]:

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

La figure 84 montre une ligne droite à partir d'une parcelle de $\ln K_{ads}$ en fonction de $1/T$, la pente de la ligne est $-\Delta H^{\circ}_{ads}/R$ avec $(\Delta S^{\circ}_{ads}/R + \ln 1/C_{H_2O})$ est l'interception. Les valeurs obtenues de ΔH°_{ads} et ΔS°_{ads} sont présentés dans le tableau 19.

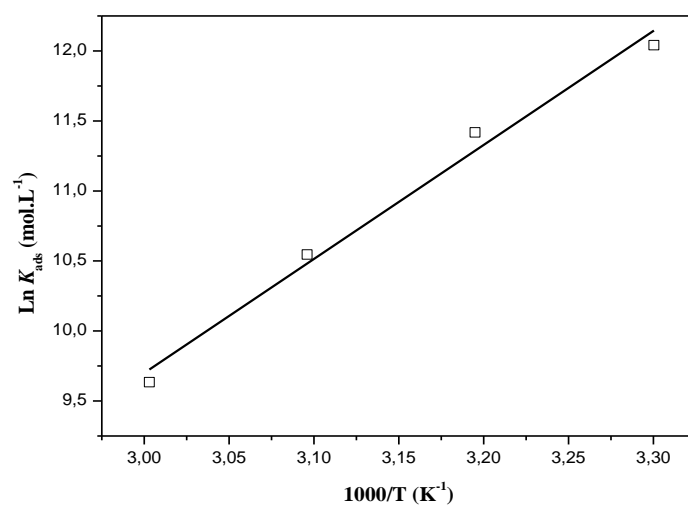


Figure 84: Tracé de Van't Hoff de l'acier doux, contenant le composé **15** dans HCl 1 M

Afin d'évaluer les paramètres thermodynamiques $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta G^\circ_{\text{ads}}$ en appliquant l'équation de Gibbs-Helmholtz (Méthode 3), qui est la suivante [47]:

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

Nous pouvons reformuler l'équation (17) pour obtenir l'équation suivante:

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

On peut en déduire les valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ de l'adsorption de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione sur la surface de l'acier doux.

La figure 85 montre le tracé de $\Delta G^\circ_{\text{ads}}/T$ en fonction de $1000/T$ donnant des lignes droites avec des pentes. Dans ce cas, les valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$ obtenus par les trois méthodes sont en bon accord (Tableau 19).

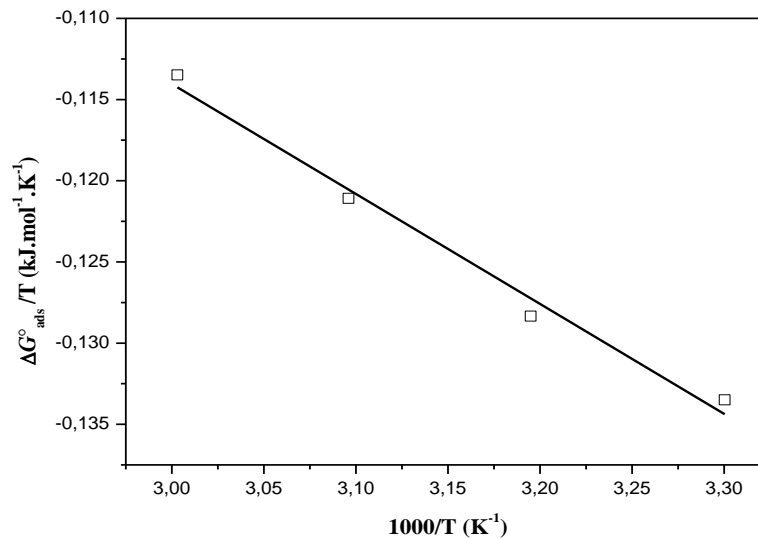


Figure 85: Relation entre $\Delta G^\circ_{\text{ads}}/T$ et l'inverse de la température absolue

IV.3.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques:

Les paramètres cinétiques-thermodynamiques d'activation pour le processus de corrosion ont été calculés à partir de l'équation d'Arrhenius. La formulation et le

remplacement de l'équation d'état de transition est représenté dans l'équation (19) et (20):

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

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

Où E_a est l'énergie d'activation apparente de la corrosion, R est la constante universelle des gaz, T est la température absolue et A est la constante pré-exponentielle d'Arrhenius. h est la constante de Plank, N est le nombre d'Avogadro constante de Planck, ΔS_a est l'entropie d'activation et ΔH_a est enthalpie de l'activation.

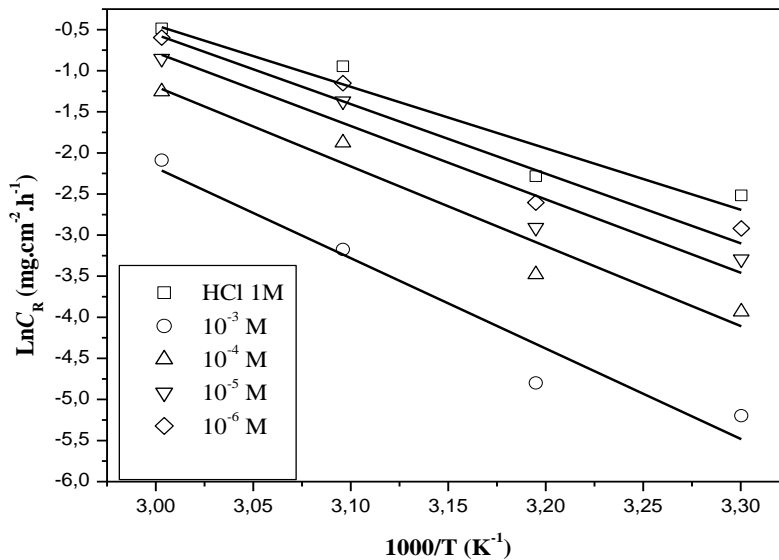


Figure 86: les courbes d'Arrhenius de taux de corrosion de l'acier doux dans HCl 1M correspondant à la 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione.

Cette équation peut être représentée graphiquement en traçant le logarithme naturel des vitesses de corrosion en fonction de $1/T$ avec et sans addition de différentes concentrations de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione dans HCl 1M indiquée dans le tableau 20.

Tableau 20: Paramètres thermodynamiques-cinétique de corrosion de l'acier doux dans HCl 1 M en absence et en présence du composé **15** à différentes concentrations

C_{inh} (mol/L)	E_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔH_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔS_a (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$E_a - \Delta H_a$
Blanc	62.17	59.53	-70.88	2.639
10 ⁻⁶	70.41	67.77	-47.07	2.639
10 ⁻⁵	74.17	71.54	-37.63	2.639
10 ⁻⁴	80.73	77.84	-21.40	2.889
10 ⁻³	91.46	88.83	2.58	2.635

Les droites obtenues sont des lignes droites et l'énergie d'activation a été estimée à partir de la pente de lignes droites de parcelles (Figure 86). Dans le tableau 20, nous pouvons voir que les valeurs de E_a sont plus élevés en présence de la 5-chloro 1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione, cela indique qu'il y'a d'autres conditions qui influencent sur la domination de la chimisorption ou les effets électrostatiques qui se posent aux données expérimentales d'adsorption [48-49]. La figure 87 représente un graphique de $\log (C_R/T)$ en fonction de $(1000/T)$. Les lignes droites sont obtenues avec une pente de $(-\Delta H_a/R)$ et une interception $(\log R/Nh + \Delta S_a/R)$ à partir de laquelle, les valeurs ΔH_a et ΔS_a sont calculées et présentées dans le tableau 20.

En présence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione, on voit que les valeurs de ΔH_a sont plus élevées (de 67,77 à 88,83 kJ.mol⁻¹), qui reflètent la nature endothermique du processus de dissolution de l'acier doux, on constate que les valeurs de E_a et ΔH_a changent de la même manière, ce qui nous permet de vérifier l'équation entre E_a et ΔH_a .

$$\Delta H_a = E_a - RT \quad (21)$$

Dans le tableau 20, nous pouvons voir que la valeur de l'entropie (ΔS_a) augmente avec des concentrations croissantes impliquant que le désordre des molécules inhibitrices a été diminué sur la surface de l'acier [50,51].

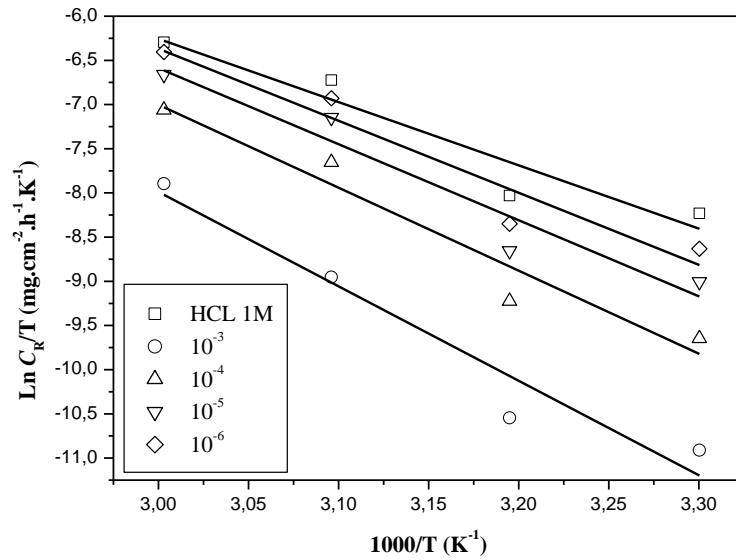


Figure 87: les droites de taux de corrosion de l'état de transition dans HCl 1M en absence et en présence de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione.

IV.4. Analyse de surface par microscopie électronique à balayage:

Les morphologies des surfaces en acier doux exposées à une solution de HCl 1 M en absence et en présence de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione après 6 heures d'immersion ont été examinées par la microscopie électronique à balayage (Figure 88). Les traits parallèles sur la surface de l'acier doux avant l'exposition à la solution d'acide chlorhydrique 1M sont clairement visibles sur la figure 88 (a), qui sont associés aux rayures abrasives. En ce qui concerne l'essai à blanc, l'échantillon d'acier doux représenté sur la figure 88 (b) a été gravement endommagée en absence de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione indiquée par la rugosité de la surface comme prévu en raison de l'attaque corrosive des solutions acides. Cependant, en présence de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione (Figure 88 (c)) la surface rugueuse est vue de diminuer, l'attaque était uniforme avec aucun signe de corrosion sélective, ce qui indique un effet inhibiteur de la 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione sur la surface de l'acier doux, en raison de la formation d'un film protecteur sur la surface de l'acier doux. [51]

En effet, le composé 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione a une forte tendance à adhérer à la surface et peut être considéré comme un bon inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans le milieu chlorhydrique.

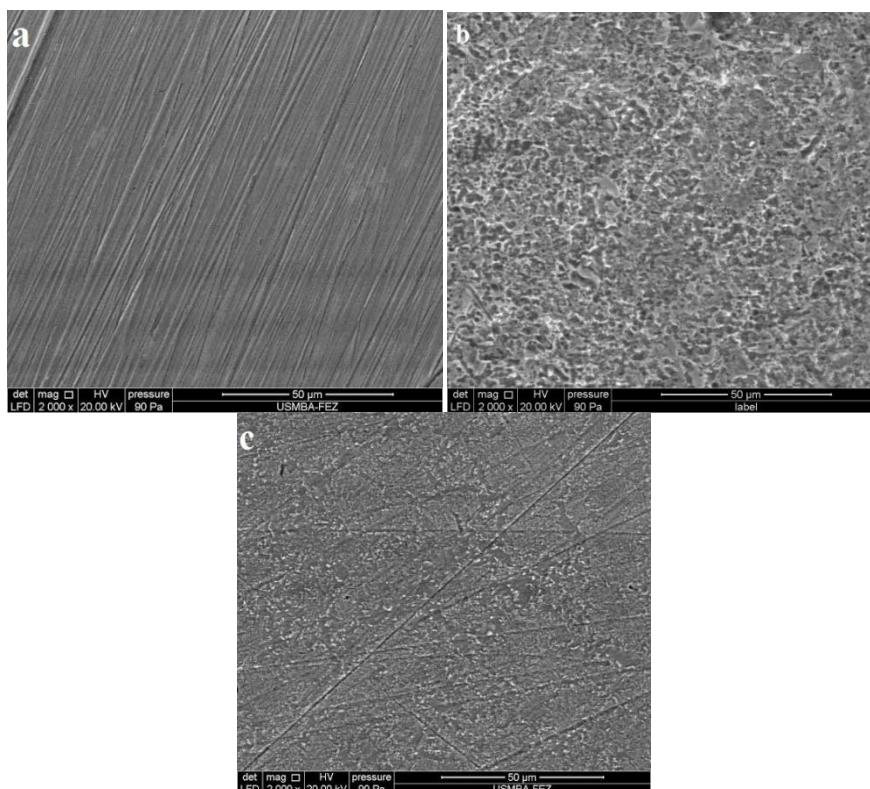


Figure 88: micrographies MEB de la surface d'acier: (a) la surface métallique, après avoir été polie, (b) une surface métallique après 6 h d'immersion dans HCl 1 M et (c) une surface métallique après 6 h d'immersion dans HCl 1 M à 10^{-3} M de la 5-chloro-1-(2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione.

V. Etude théorique de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione:

L'objectif de ce travail était d'essayer de trouver des relations entre les propriétés électroniques intrinsèques et l'efficacité inhibitrice de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione qui a été précédemment étudié comme un inhibiteur de corrosion d'acier doux dans un milieu chlorhydrique, en appliquant des calculs de chimie quantique basé sur des méthodes DFT à B3LYP/6-31G. L'ensemble des paramètres chimiques obtenus sont rassemblés dans le tableau 21.

Tableau. 21. Les paramètres chimiques quantiques calculés du composé **15** (5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione).

<i>Paramètres</i>	<i>Inhibiteur</i>
-E _{HOMO} (ev)	-0.23590
-E _{LUMO} (ev)	-0.11859
ΔE gap (ev)	0.11731
μ(debye)	5.6982
E _w (%)	91%
IP= -E _{HOMO}	0.23590
EA= -E _{LUMO}	0.11859
$\chi = \frac{IP + EA}{2}$	0.177245
$\eta = \frac{IP - EA}{2}$	0.058655

Selon la théorie orbitale de la frontière moléculaire (FMO) de la réactivité chimique, la transition des électrons est due à l'interaction entre l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et la plus faible orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) de l'espèce réactive [53].

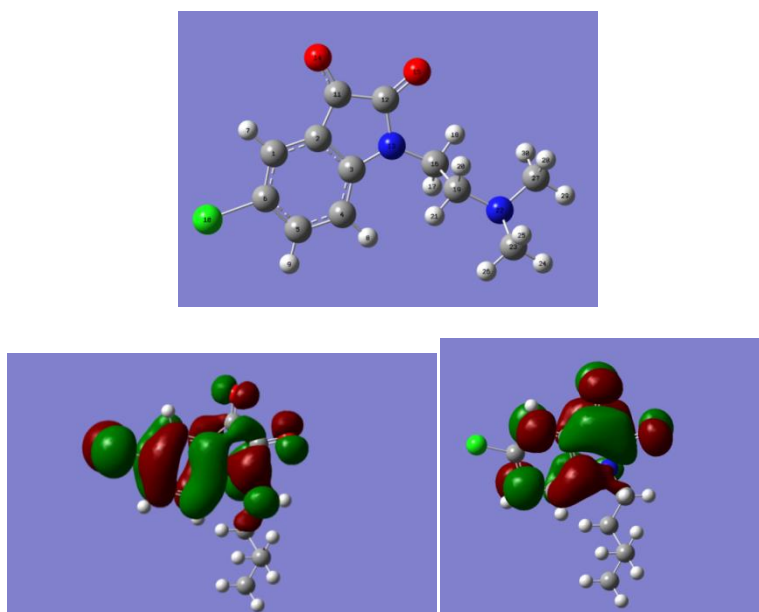


Figure 89: Les structures moléculaires obtenues et les orbitales HOMO et LUMO de l'inhibiteur 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione par DFT / B3LYP / 6-31G.

L'énergie d'HOMO est un paramètre chimique quantique qui est souvent lié à la capacité de la molécule donneuse d'électrons. La grande valeur d'E_{HOMO} est probablement une tendance de la molécule à donner des électrons à une molécule d'accepteur appropriée d'énergie orbitale vide de bas poids moléculaire. [54] Alors

que l'énergie de LUMO indique la capacité de la molécule à accepter des électrons. Ainsi, la plus grande valeur d' E_{LUMO} est plus probablement la molécule accepte des électrons

D'après les valeurs obtenues de l'énergie d'écart qui est un paramètre important en fonction de la réactivité de la molécule d'inhibiteur vers l'adsorption sur la surface métallique, on peut voir que le composé 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) ethyl) indoline-2,3-dione a une petite ΔE_{gap} . Ce paramètre fournit une mesure de la stabilité du complexe formé sur la surface métallique.

Le moment dipolaire est un autre paramètre électronique important qui résulte la répartition non uniforme des charges sur les différents atomes de carbone dans la molécule. La valeur élevée du moment dipolaire augmente probablement l'adsorption entre le composé chimique et surface métallique [55]. Nos résultats théoriques indiquent que le composé 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) ethyl) indoline-2,3-dione a une petite dureté (η) [56]. Les indices de Fukui calculés sont présentés dans le tableau 22 pour les atomes C, N et O.

Tableau 22: Charges atomiques calculées de Mulliken, fonctions de Fukui et indices de mollesse pour les atomes du composé 15 en utilisant la DFT au B3LYP / 6-31G

Atomes	q_N	q_{N+1}	q_{N-1}	f_k^+	f_k^-	S_k^+	S_k^-
1 C	0,12096	0,16953	0,01189	0,0485	0,10907	0,41396	0,92980
2 C	0,00681	0,00854	-0,00496	0,0017	0,01177	0,01475	0,10036
3 C	0,32678	0,33964	0,31944	0,0128	0,00733	0,10965	0,06255
4 C	0,06492	0,09411	-0,01718	0,0291	0,08210	0,24882	0,69991
5 C	0,06564	0,11052	-0,03795	0,0448	0,10360	0,38258	0,88317
6 C	-0,25548	-0,26922	-0,21946	-0,0137	-0,03602	-0,11713	-0,30709
10 Cl	0,08560	0,19235	-0,06282	0,1067	0,14842	0,90997	1,26527
11 C	0,22807	0,25737	0,16447	0,0292	0,06359	0,24975	0,54213
12 C	0,49742	0,50275	0,44286	0,0053	0,05456	0,04540	0,46509
13 N	-0,71013	-0,69166	-0,72829	0,0184	0,01815	0,15751	0,15476
14 O	-0,34850	-0,29600	-0,52697	0,0525	0,17846	0,44753	1,52134
15 O	-0,39382	-0,35827	-0,53104	0,0355	0,13722	0,30303	1,16972
16 C	0,26104	0,31027	0,21494	0,0492	0,04610	0,41964	0,39299
19 C	0,17881	0,28788	0,16494	0,1090	0,01386	0,92975	0,11822
22 N	-0,45081	-0,37395	-0,44604	0,0768	-0,00476	0,65516	-0,04061
23 C	0,15873	0,35195	0,12112	0,1932	0,03760	1,64715	0,32059
27 C	0,16393	0,36416	0,13505	0,2002	0,02887	1,70687	0,24616

Il a été rapporté que lorsque les charges de Mulliken du centre adsorbé deviennent plus négatives, plus facilement l'atome donne ses électrons à l'orbite inoccupée du métal [57].

D'après le tableau 22, il est clair que les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène et de chlore ont des densités de charges élevées. Les régions de fortes densités de charge sont généralement les sites auxquels les électrophiles peuvent se fixer [58]. C'est pourquoi les atomes C, N et O sont les centres actifs, qui ont la plus forte capacité à lier la surface métallique.

La réactivité locale de la 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione peut être analysée par des fonctions condensées de Fukui.

Les fonctions condensées de Fukui et les indices de mollesse condensée aident à distinguer chaque partie de la molécule en fonction de son comportement chimique distinct en raison des différents groupes fonctionnels. Ainsi, le site qui a la plus grande valeur f_k^+ est le site le plus probable pour une attaque nucléophile. À son tour, l'attaque électrophile est contrôlée par f_k^- .

Les sites les plus réactifs de l'inhibiteur pour l'attaque nucléophile sont C23, C27 et N22. Les sites les plus réactifs de l'inhibiteur pour l'attaque électrophile sont O14, O15. Le tableau 22 présente les résultats des indices de mollesse locale condensés S_k^+ et S_k^- qui sont liés aux fonctions condensées de Fukui. La mollesse locale suit la même tendance des fonctions de Fukui.

VI. Etude de l'effet d'inhibition de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux en milieu H₃PO₄ 1M :

VI.1. Effet de concentration:

Les essais de perte de poids de l'acier doux ont été réalisés dans l'acide phosphorique 1M à 303K après 6h d'immersion en absence et en présence du composé **15** à différentes concentrations.

D'après les résultats, il est clair que les valeurs de la vitesse de corrosion (C_R) diminuent de façon continue avec l'augmentation de la concentration de 5-chloro-1-(2-(diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione à 303 K. Tandis que les valeurs d'efficacité augmentent avec l'augmentation de la concentration jusqu'à une efficacité maximale qui vaut 91,9% à 10⁻³M (Tableau 23, Figure. 90).

Tableau 23: Paramètres obtenus à partir des mesures de perte de poids pour l'acier doux dans H₃PO₄ 1M à différentes concentrations du composé **15** à 303 K

Concentration (M)	C_R (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)	η (%)	θ
H ₃ PO ₄ 1M	0.470	--	--
10 ⁻³	0.038	91.91	0.919
5.10 ⁻⁴	0.065	86.21	0.862
10 ⁻⁴	0.076	83.91	0.839
5.10 ⁻⁵	0.164	65.16	0.652
10 ⁻⁵	0.227	51.73	0.517
10 ⁻⁶	0.237	49.60	0.496

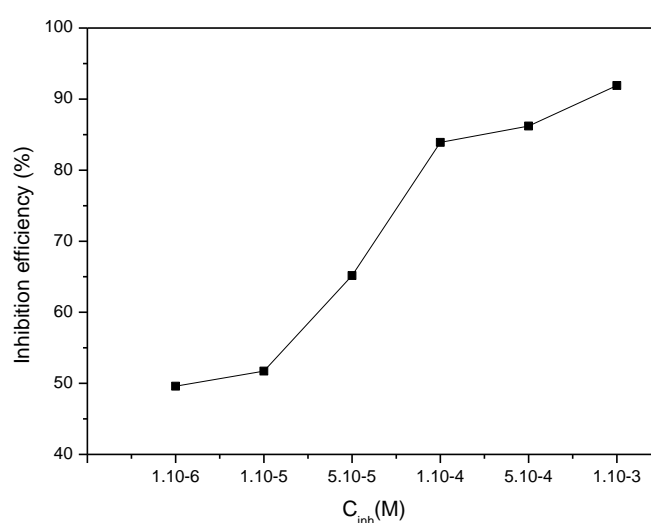


Figure 90: Variation de l'efficacité de l'inhibition en fonction de la concentration du composé **15** de l'acier doux dans l'acide H₃PO₄ 1M.

VI.2. Etude électrochimique :

VI.2.1. Les courbes de polarisation :

Les courbes de polarisation sont obtenues en mode potentiodynamique. Les mesures sont réalisées dans une cellule en verre Pyrex à trois électrodes, thermostatée et à double paroi. Les courbes de polarisation anodiques et cathodiques, potentiodynamique de l'acier doux, elles sont enregistrées après l'immersion dans l'acide phosphorique 1M.

Une première analyse de ces courbes montre (Figure 91) que l'ajout de l'inhibiteur en solution H₃PO₄ 1M induit la diminution du courant partiel anodique correspondant à la dissolution du métal décrite par la réaction : $Fe \leftrightarrow Fe^{2+} + 2e^-$ et également la diminution du courant cathodique correspondant à la réduction du proton

: $2H^+ + 2e^- \leftrightarrow H_2$, ce qui suggère que la 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione peut être classé comme un type d'inhibiteur mixte [59].

Les résultats obtenus (Tableau 24) montrent que les valeurs de la densité de courant de corrosion (I_{corr}) diminuent à mesure que la concentration du 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione augmente. Cela montre que l'addition de l'inhibiteur réduit le processus de dissolution du métal.

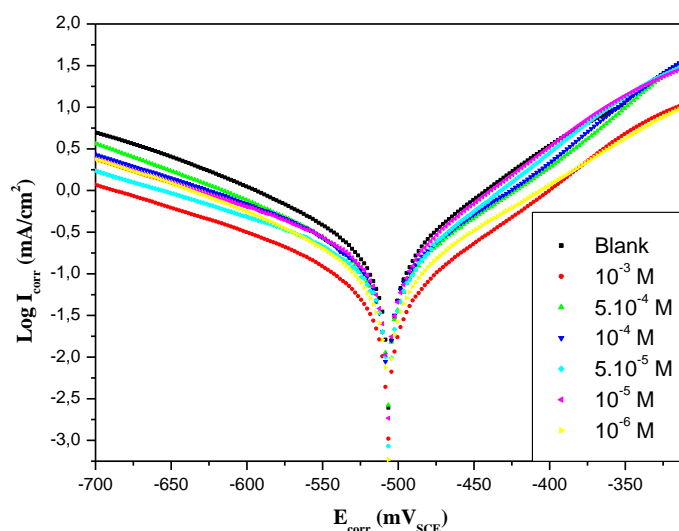


Figure 91: Courbes de polarisation potentiodynamique de l'acier doux à diverses concentrations de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione dans une solution d'acide phosphorique 1M.

Tableau 24: Paramètres de polarisation potentiodynamique à différentes concentrations de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione dans de H₃PO₄ 1 M.

	Concentration (M)	$-E_{corr}$ (mV/SCE)	$-\beta_c$ (mV/dec)	I_{corr} (μ A/cm ²)	E_I (%)
Blanc	0.3	520.2	151.7	2516	--
15	10^{-6}	510.6	157.2	1481	41.13
	10^{-5}	504.7	160.8	1327	47.25
	5.10^{-5}	506.4	166.1	1069	57.51
	10^{-4}	507.8	171.5	806	67.96
	5.10^{-4}	512.6	178.3	657	73.88
	10^{-3}	501.9	184.7	489	80.56

VI.2.2. Les courbes de l'impédance:

Dans cette partie, nous exposerons les résultats obtenus par la spectroscopie d'impédance électrochimique de l'acier doux dans H₃PO₄ 1M en absence et en présence du composé **15** (Figure 92).

Les diamètres des demi-boucles capacitives augmentent avec la concentration croissante en inhibiteur, indiquant que l'efficacité d'inhibition est fonction de la concentration en l'inhibiteur. Ces graphes sont constitués d'une seule boucle capacitive. Ce type de diagramme indique généralement que la réaction de corrosion est contrôlée par un processus de transfert de charges sur une électrode solide de surface hétérogène et irrégulière.

D'après les paramètres obtenus, nous constatons que l'addition de l'inhibiteur diminue la valeur de la capacité double couche C_{dl} et augmentent celle de la résistance de transfert de charges. 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. [60]

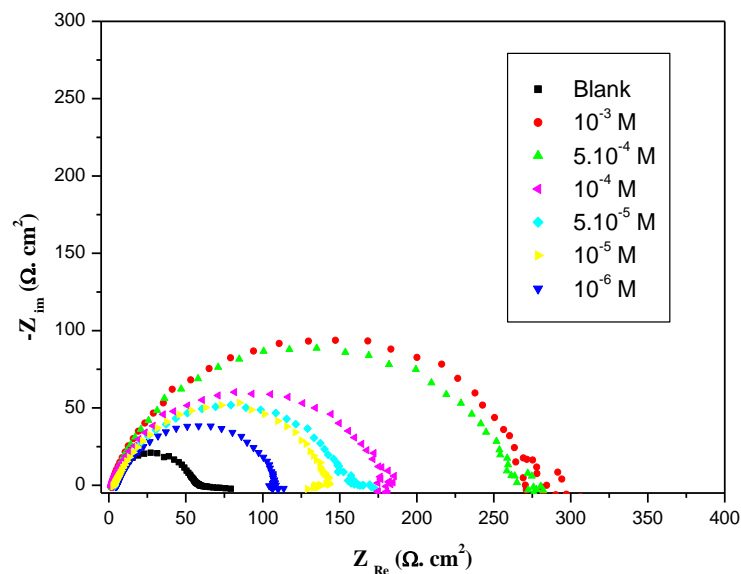


Figure 92 : Tracé d'impédance de l'acier doux obtenu en absence et en présence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione dans H₃PO₄ 1 M.

Tableau 25: Paramètres caractéristiques améliorés à partir du diagramme d'impédance d'acier dans H₃PO₄ 1M à diverses concentrations de composé **15**.

	Concentration (M)	R_t ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	R_{ct} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	N	C_{dl} ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	η (%)
Blanc	0.3	2.45	61.8	0.56	41.95	--
	10 ⁻⁶	3.56	112.6	0.83	57.06	45.11
15	10 ⁻⁵	1.45	121.4	0.78	54.27	49.09
	5.10 ⁻⁵	2.64	154.6	0.81	47.51	60.02
	10 ⁻⁴	2.19	185.7	0.77	49.57	66.72
	5.10 ⁻⁴	1.57	277.1	0.85	58.36	77.69
	10 ⁻³	3.04	300.9	0.86	43.87	79.46

VI.3. Etude thermodynamique:

VI.3.1. Effet de température :

Du fait que la température est l'un des facteurs susceptibles de modifier le comportement des matériaux dans un milieu corrosif, nous avons mené une étude thermodynamique de l'acier doux dans une solution d'H₃PO₄ 1M en absence et en présence du composé **15** à différentes températures comprises entre 303-333 K, les caractéristiques de corrosion sont regroupées dans le tableau 26.

On observe que l'efficacité de l'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration du composé **15**, mais diminue lorsque la température augmente. Cela se traduit par l'adsorption et la désorption des molécules inhibitrices qui sont toujours produites à la surface du métal à une température donnée. L'augmentation de la température favorise automatiquement la désorption de l'inhibiteur et conduit à une rapide dissolution du composé organique, provoquant un affaiblissement de la résistance à la corrosion de l'acier [61].

Tableau 26: Les vitesses de corrosion et les efficacités d'inhibition dans H₃PO₄ 1M à différentes températures pendant une heure.

Température	C_{inh} (mol/L)	C_R ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)	η (%)	θ
303	Blanc	0,113	---	---
	10 ⁻³	0,007	94,1	0,941
	10 ⁻⁴	0,025	77,6	0,777
	10 ⁻⁵	0,037	67,0	0,671
	10 ⁻⁶	0,054	52,1	0,521

313	Blanc	0,138	---	---
	10 ⁻³	0,011	92,0	0,920
	10 ⁻⁴	0,034	75,5	0,756
	10 ⁻⁵	0,055	60,4	0,604
	10 ⁻⁶	0,074	46,2	0,463
323	Blanc	0,386	---	---
	10 ⁻³	0,039	89,9	0,899
	10 ⁻⁴	0,150	61,0	0,610
	10 ⁻⁵	0,251	34,8	0,348
	10 ⁻⁶	0,313	18,7	0,188
333	Blanc	0,644	---	---
	10 ⁻³	0,127	80,2	0,803
	10 ⁻⁴	0,286	55,6	0,556
	10 ⁻⁵	0,426	33,7	0,338
	10 ⁻⁶	0,550	14,5	0,145

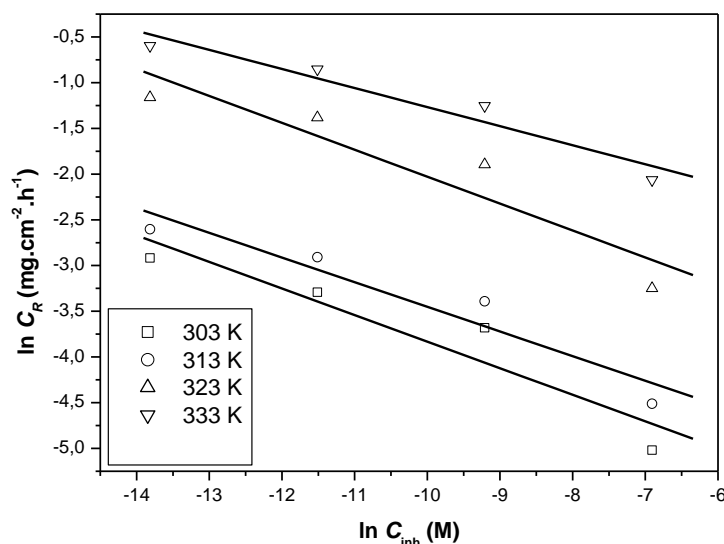


Figure 93 : Variation de $\ln C_{CR}$ avec $\ln C_{inh}$ de l'acier doux dans H₃PO₄ 1M contenant du 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione à différentes températures

VI.3.2. Isotherme d'adsorption et les paramètres thermodynamiques :

L'inhibition de la corrosion des métaux par les composés organiques est expliquée par leur adsorption sur la surface métallique. Les isothermes d'adsorption sont alors un complément important susceptible de déterminer le mécanisme électrochimique qui conduit à l'adsorption de ces composés organiques sur la surface. Afin d'obtenir

l'isotherme, le taux de recouvrement de la surface métallique en fonction de la concentration en inhibiteur doit être obtenu

La courbe obtenue (Figure 94) en présence de différentes concentrations du composé **15** montre que il y a une variation linéaire entre le rapport C_{inh}/θ et la concentration de inhibiteur qui indique que le comportement d'adsorption de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione décrit par l'isotherme d'adsorption de Langmuir pour toutes les températures étudiées.

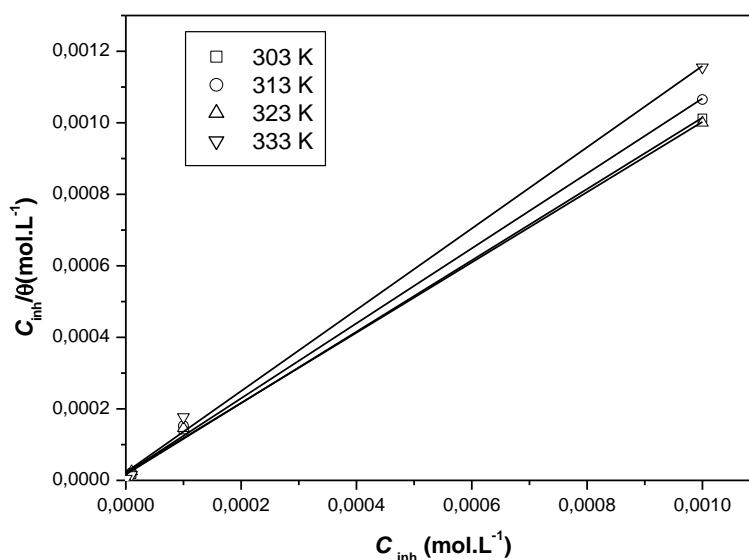


Figure 94: Isotherme d'adsorption du modèle de Langmuir de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione sur la surface de l'acier doux en H₃PO₄ 1 M à diverses températures.

Les grandeurs thermodynamiques K_{ads} et ΔG°_{ads} , obtenues à partir des isothermes d'adsorption sont regroupées dans le tableau **27**.

Les valeurs négatives des enthalpies libres d'adsorption (ΔG°_{ads}) indiquent une adsorption spontanée des inhibiteurs sur l'acier doux.

Tableau 27: Paramètres thermodynamiques à différentes températures sur l'acier doux dans une solution de H₃PO₄ 1 M.

T (K)	K_{ads} (mol/L)	ΔG°_{ads} (kJ.mol ⁻¹)
303	167546,2	-40,5
313	93586,64	-40,2
323	36508,58	-39,13
333	13279,43	-37,70

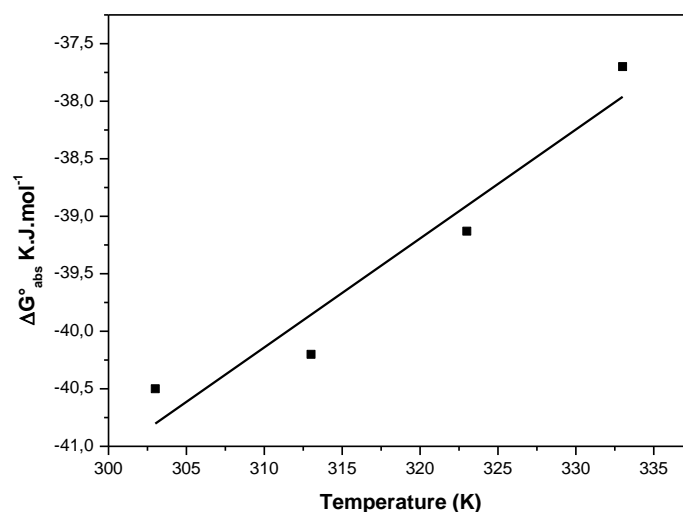


Figure 95: Variation de ΔG°_{ads} par rapport à T sur de l'acier doux dans du H₃PO₄1M contenant de la 5-chloro-1-(2-(diméthylamino)éthyl)indoline-2,3-dione

Les résultats obtenus ont révélé que la capacité d'adsorption (ΔH°_{ads}) diminue en augmentant la température, donc l'adsorption est de nature exothermique.

L'étude thermodynamique reflète la faisabilité et la nature spontanée du processus d'adsorption. Les paramètres tels que l'énergie libre (ΔG°_{ads}), la variation d'enthalpie (ΔH°_{ads}) et la variation d'entropie (ΔS°_{ads}) peuvent être estimées à partir des constantes d'équilibres à différentes températures, ils peuvent également être calculées selon l'équation de Van't Hoff (Figure 96) (Méthode 2) et en utilisant l'équation de Gibbs-Helmholtz (Méthode 3) (Figure 97). Les valeurs obtenues dans le tableau 28 par les trois méthodes sont en bon accord.

Tableau 28: Paramètres thermodynamiques d'adsorption du composé **15** dans H₃PO₄1M à différentes températures

T (K)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔH°_{ads} (KJ.mol ⁻¹)	ΔS°_{ads} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
	Méthode 1		Méthode 2		Méthode 3	
303						-94.05
313	-69.49	-94	-71.39	-89.04	-69	-92.01
323						-92.47
333						-93.99

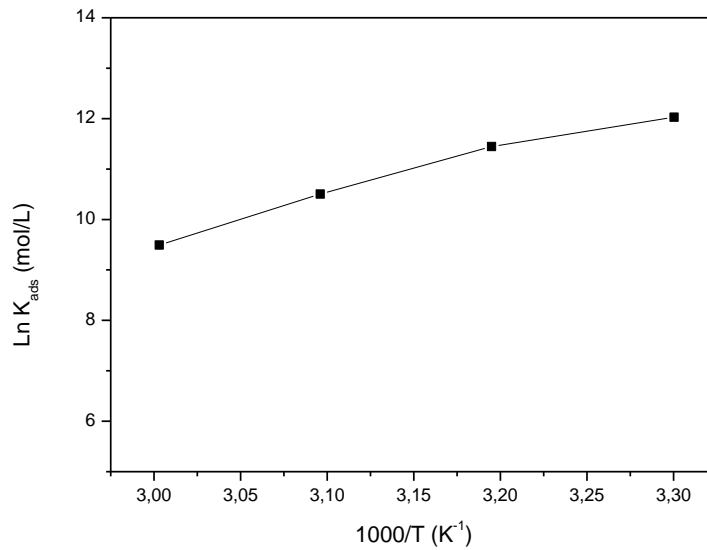


Figure 96 : Courbe de Van't Hoff de l'acier doux dans l'acide phosphorique 1M du composé **15**

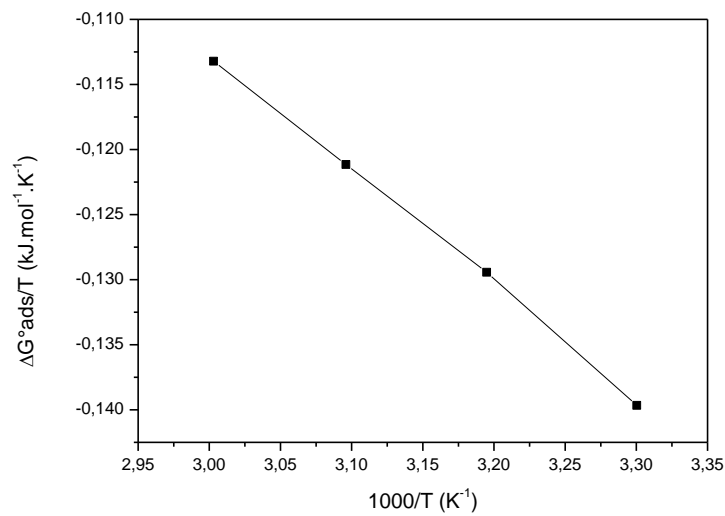


Figure 97 : Relation entre $\Delta G^{\circ}_{ads}/T$ et l'inverse de la température absolue.

VI.3.3. Paramètres cinétiques-thermodynamiques:

Dans le cas de la corrosion en milieu acide, de nombreux auteurs [62-65] utilisent l'équation d'Arrhénius pour rendre compte de l'effet de la température (T) sur la vitesse de corrosion. Cette relation permet de calculer E_a qui représente l'énergie d'activation apparente

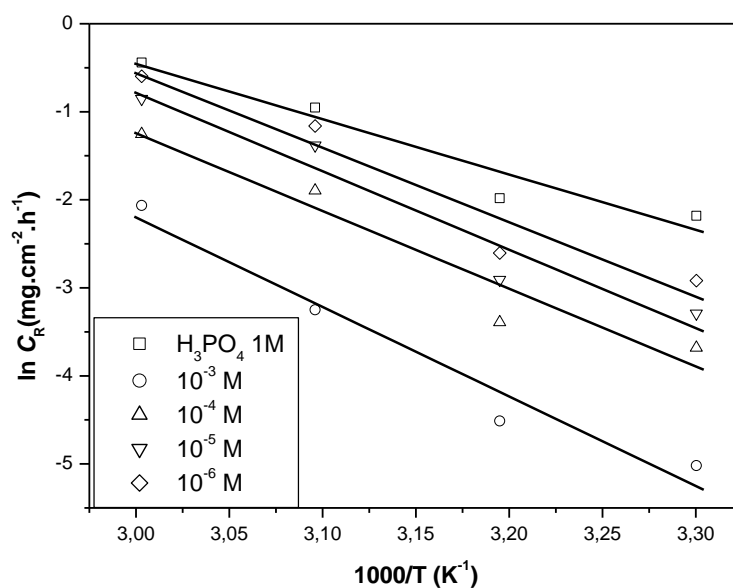


Figure 98: Courbes d'Arrhenius pour les taux de corrosion de l'acier doux dans H₃PO₄ 1M en absence et en présence de diverses concentrations de 5-chloro-1- (2-(diméthylamino) éthyl) indole-2, 3-dione

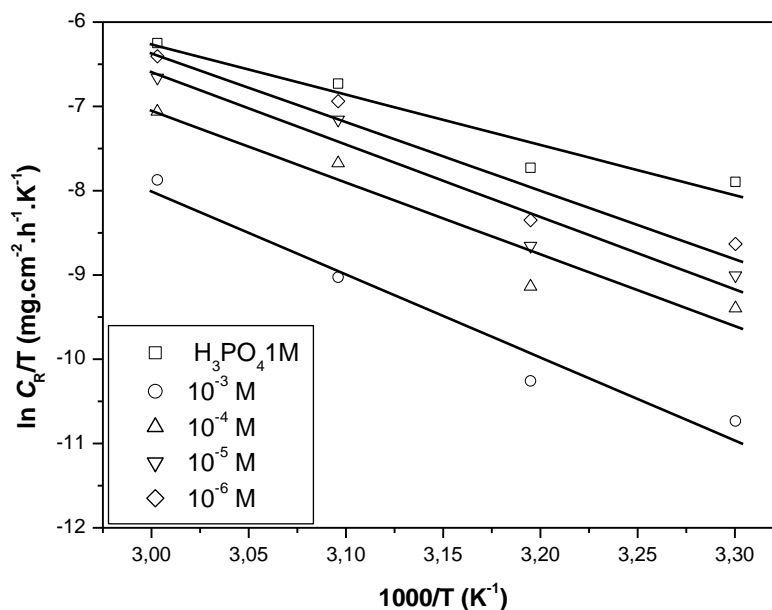


Figure 99 : Variation de Ln (C_R/T) en fonction de 1000/T pour 10⁻³ du composés **15** en H₃PO₄ 1M.

Tableau 29: Paramètres cinétiques de corrosion en absence et présence de différentes concentrations du composé **15** de l'acier dans H₃PO₄ 1 M

C_{inh} (mol/L)	E_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔH_a (kJ.mol ⁻¹)	ΔS_a (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$E_a - \Delta H_a$
Blank	61.01	59.45	-70.80	1.56
10 ⁻⁶	70.33	67.70	-46.99	2.64
10 ⁻⁵	73.35	71.62	-37.55	2.73
10 ⁻⁴	80.65	77.76	-21.49	2.89
10 ⁻³	91.48	89.66	2.67	2.81

La figure 98 représente le tracé en coordonnées d'Arrhénius de la vitesse moyenne de corrosion de l'acier doux dans H₃PO₄ 1M en absence et en présence du composé **15**. Les valeurs des énergies d'activation obtenues à partir de ces droites sont entre 61.01 kJ mol⁻¹ et 91,48 kJ mol⁻¹, en accord avec les données de la littérature [66-68]

On constate donc que l'énergie d'activation E_a augmente quand la concentration de l'inhibiteur dans le milieu devient de plus en plus grande, alors que l'efficacité diminue lorsque la température augmente. Ce comportement est rapporté comme étant caractéristique d'un phénomène de physisorption de l'inhibiteur à la surface du métal.

Le taux de recouvrement, très faible aux températures plus élevées, suggère qu'à ces températures la vitesse de destruction du film adsorbé physiquement augmente plus vite que sa vitesse de formation. Ce phénomène peut être expliqué également par le fait que le processus de corrosion de l'acier doux en présence de l'inhibiteur ne dépend pas seulement de la réaction qui a lieu à la surface du métal nu, mais aussi de la diffusion des ions Fe_2^+ à travers la couche d'inhibiteur adsorbé. Les valeurs obtenues des enthalpies (ΔH_{abs}) et des entropies (ΔS_{abs}) suggèrent une nature endothermique du processus de dissolution et ainsi une diminution du désordre lors de la transformation des réactifs en complexe fer-molécule activé dans la solution de l'acier doux [69].

VI.4. Etude de surface par microscopie électronique à balayage (MEB) :

La figure 100 montre les micrographies MEB de la surface de l'acier doux après six heures d'immersion dans une solution H₃PO₄ 1M sans et avec l'addition du composé **15** étudié à une concentration de 10⁻³ M (Figure 100) [70] .

L'observation au microscope électronique à balayage permet de constater qu'en absence du composé **15**, l'échantillon d'acier doux représenté sur la figure 100 (b) a été gravement endommagé en raison de l'attaque de corrosion rapide.

Contrairement en présence du composé **15** on observe une réduction au niveau de l'attaque corrosive sur la surface de l'acier doux (Figure 100. c) qui résulte que le produit **15** possède un pouvoir protecteur.

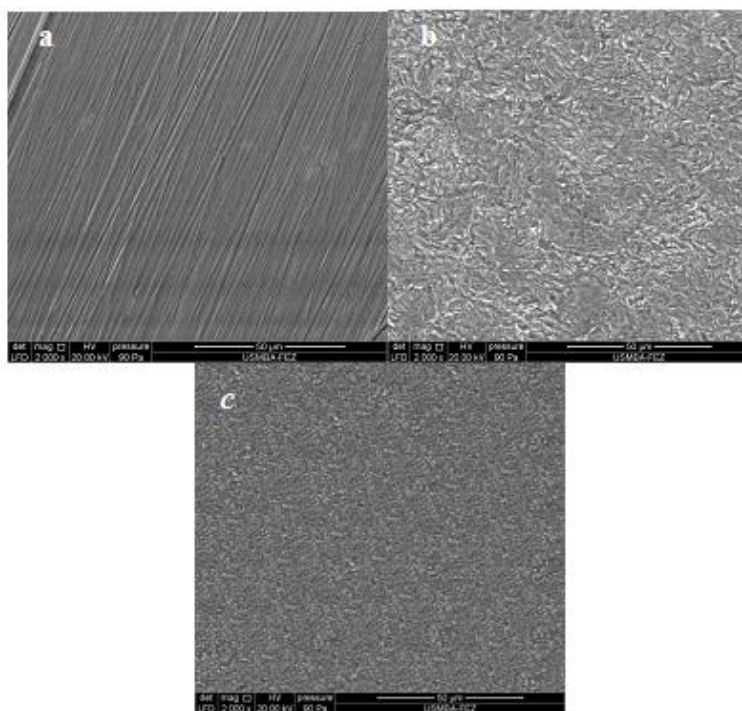


Figure 100: Micrographies MEB de la surface de l'acier doux, en absence et en présence de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione à 10^{-3} M après 6 heures d'immersion dans H₃PO₄ 1M.

VII. Conclusion :

Nous constatons que tous les résultats obtenus lors de cette étude prouvent que le 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indole-2,3-dione présente de bonnes efficacités inhibitrices de la corrosion de l'acier doux dans les deux acides.

Ce travail consiste dans ce domaine à l'évaluation du pouvoir protecteur de ce nouveau inhibiteur organique sur la tenue à la corrosion de l'acier doux en milieu acide chlorhydrique et phosphorique par différentes techniques, à savoir la gravimétrie, thermodynamique et les mesures électrochimiques. Des analyses de surface ont également été réalisées par l'intermédiaire de la microscopie électronique à balayage (MEB).

Les différents résultats obtenus ont permis de dégager les points suivants :

L'efficacité de l'inhibition augmente avec la concentration de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione à 303K.

L'action de ce composé est basée sur un mécanisme d'action par simple adsorption à la surface du métal, bloquant ainsi les sites actifs. Leur adsorption à la surface métallique a conduit à la formation d'un film monocouche et adhérent. De plus, l'adsorption du composé **15** obéit à l'isotherme de Langmuir. Ce modèle suppose que l'adsorption est monomoléculaire et que les interactions entre particules absorbées sont négligeables.

L'efficacité de l'inhibition de la 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione diminue proportionnellement avec l'augmentation de la température de 303 à 333 K, conduit à une augmentation de l'énergie d'activation du processus de corrosion, les valeurs calculées de ΔG_{ads} indiquent une forte adsorption et spontanée sur la surface de l'acier doux.

Les résultats de polarisation et de l'impédance indiquent que le composé 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione est un bon inhibiteur mixte.

Les Micrographies MEB montrent que l'addition de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione dans du HCl 1 M et H₃PO₄ 1M en solution forme un film protecteur contre la corrosion sur la surface d'acier doux, ce qui provoque la diminution de la rugosité sur la surface métallique.

La corrélation entre l'efficacité de l'inhibition de la 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione et les paramètres chimiques quantiques a été étudiée en utilisant le calcul de DFT/B3LYP/6-31G.

L'efficacité inhibitrice de de 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione est directement liée aux paramètres de la chimie quantique, tels que les orbitales moléculaires (E_{HOMO}) et (E_{LUMO}), l'écart d'énergie (ΔE), la dureté globale (η) et les fonctions de Fukui. Ceci est en bon accord avec les observations expérimentales suggérant que le composé 5-chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione a une bonne efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier doux dans le milieu acide.

Références bibliographiques :

- [1]. M Yadav., P.N Yadav., U Sharma., *Indian. J. Chem. Technol.* 20 (2013) 363.
- [2]. C Liang., J Xia., D Lei., X Li., Q Yao., *Gao J., Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 742.
- [3]. Poornima T., Jagannatha N., Nityananda Shetty A., *Port. Electrochim. Acta.* 28 (2010) 173
- [4]. P Kumar., A.N Shetty., *Surf. Eng. Appl. Electrochem.* 49 (2013) 253.
- [5]. A Zarrouk., B Hammouti., A Dafali., F. Bentiss., *Ind. Eng. Chem. Res.* 52 (2013) 2560.
- [6]. H Zarrok., H Oudda., A El Midaoui., A Zarrouk., B. Hammouti., M .Ebn Touhami., A. Attayibat, S.Radi, R.Touzani, *Res. Chem. Intermed.* 38 (2012) 2051.
- [7]. M.Belayachi, H. Serrar, H.Zarrok, A.El Assyry, A.Zarrouk, H.Oudda, S. Boukhris., B.Hammouti .,E. Ebenso Eno , A.Geunbour ., *Int. J. Electrochem. Sci.* 10 (2015) 3010.
- [8]. H.E.Waldrip, *Corros* 4 (1948) 61.
- [9]. A. Zarrouk, H .Zarrok. R .Salghi., B.Hammouti, R.Touir, I.Warad, F.Bentiss, H. Abou El Makarim ., N.Benchat , *Res. Chem. Intermed.*39 (2013) 1279–1289.
- [10]. H. Zarrok, K .Al Mamari., A. Zarrouk., R .Salghi., B. Hammouti, S.S.Al-Deyab, E.M Essassi., F. Bentiss ., H. Oudda. *Int. J. Electrochem. Sci.* 7 (2012) 10338–10357.
- [11]. I Ahamad ., R. Prasad, M.A.,Quraishi, *Corros. Sci.* 52 (2010) 933.
- [12]. F.Bentiss , M. Outirite , M. Traisnel ., H. Vezin ., M. Lagrenée ., B. Hammouti , S.S.Al-Deyab, C. Jama , *Int. J. Electrochem. Sci.*7 (2012) 1699.
- [13]. H. Zarrok ., A. Zarrouk ., B. Hammouti ., R. Salghi ., C. Jama ., F. Bentiss ., *Corros. Sci.* 64 (2012) 243–252.
- [14]. D. Landolt, *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*, 1st Edition, Alden Press, Oxford, (1993) 489.
- [15]. G. Avci, *Physicochem. Eng. Aspects*, 317, (2008) 730
- [16]. K.E. Heusler, G.H. Cartledge, *J. Electrochem. Soc.* 108 (1961) 732.
- [17]. E. Bayol, K. Kayakırılmaz, M. Erbil, *Mater. Chem. Phys.* 104 (2007) 74.
- [18]. B. El Mehdi, B. Mernari, M. Traisnel, F. Bentiss, M. Lagrenee, *Mater.Chem. Phys.* 77 (2002) 489.
- [19]. F. H. Karman, I. Felhosi, E. Kalman, I. Cserny, L. Kover, *Electrochim. Acta*, 43 (1998) 75.
- [20]. A. Popova, E. Soklova, S.Raicheva, M. Christov, *Corros. Sci.* 45(2003)33.
- [21].A. Popova, E. Soklova, S.Raicheva, M. Christov, *Corros. Sci.* 45(2003)33. [
- [22].P. Bommersbach, C. Dumont-Aleman, J.P. Millet, B. Normand, *Electrochim. Acta* 51 (2005) 1076.
- [23]. A. Ostovari, S.M. Hoseinieh, M. Peikari, S.R. Shadizadeh, S.J. Hashemi, *Corros. Sci.* 51 (2009) 1935.
- [24]. I. Langmuir, . *J. Am. Chem. Soc.* 1916, 38, 2221-2295
- [25]. J. L Bahr.,; J. M Tour.,; *J. Mater. Chem.* 2002, 12, 1952.
- [26] Z. Tribak, A. Haoudi, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, M. K. Skalli, Y. Ouzidan, A. Mazzah, E.M. Essassi, *Mor. J. Chem.* 4(4) (2016) 1157-1163
- [27]. A Zarrouk., H Zarrok., R Salghi., B.Hammouti, R.Touir, I.Warad, F.Bentiss, H.Abou El Makarim, N.Benchat, *Res. Chem. Intermed.*39 (2013) 1279–1289.
- [28]. H. Zarrok, K .Al Mamari., A.Zarrouk, R.Salghi, B.Hammouti, S.S Al-Deyab., E., M., Essassi, F Bentiss., H . Oudda. *Int. J. Electrochem. Sci.* 7 (2012) 10338–10357.
- [29]. M Yadav., Usha Sharma., P.N Yadav., *Egypt. J. Petro.*22 (2013) 335–344
- [30]. I Ahamad., Prasad., Quraishi M.A., *Corros. Sci.* 52 (2010) 933.

- [31]. Bentiss F., R Outirite M., M Traisnel., H.Vezin, M. Lagrenée., B.Hammouti, S.S Al-Deyab., C.Jama, *Int. J. Electrochem. Sci.*7 (2012) 1699.
- [32]. H Zarrok., A. Zarrouk., B Hammouti., R Salghi., C . Jama., F Bentiss., *Corros. Sci.* 64 (2012) 243–252.
- [33]. F.M.Reisde, H.G Melo., I Costa.,*Electrochim. Acta.* 51 (2006) 1780.
- [34] Y Kharbach., A Haoudi., M. K Skalli., Y Kandri Rodi., A Aouniti., B Hammouti., O Senhaji., A Zarrouk.,*J. Mater. Environ. Sci.* 6 (10) (2015) 2906-2916.
- [35].H. Ma, X. Cheng, G. Li, S. Chen, Z. Quan, S. Zhao, L. Niu, *Corros. Sci.* 42, 1669 (2000).
- [36]. Y ELouadi., F Abridach ., A Bouyanzer., R Touzani., O Riant., B ElMahi., A El Assyry., S. Radi, A Zarrouk., B Hammouti., *Der. Pharma. Chemica.* 7(8) (2015) 265-275.
- [37] I.B Obot., N.O.Obi-Egbedi, *Curr. Appl. Phys.* 11 (2011) 382–392.
- [38] E Khamis. M.A Ameer., N.M., Al-Andis, G.Al-Senani, *Corrosion.* 56 (2000)127.
- [39] E.A Noor., *Corros. Sci.* 47(2005) 33
- [40] M Tourabi. K Nohair., A Nyassi., B Hammouti., C Jama., F Bentiss.,*J. Mater. Environ. Sci.* 5 (4) (2014) 1133-1143.
- [41] A.S Fouda., A.A Ibrahim., W.T El-behairy.,*Der. Pharma. Chemica.* 6 (2014) 144-157.
- [42] Z. Tribak, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, I. Abdel-Rahman, A. Haoudi, M. K. Skalli, Y. Kadmi, B. Hammouti, M. Ali Shariati, E. M. Essassi, *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (3) (2017) 1116-1127.
- [43] M Outirite., M. Lagrenée., M Lebrini., M .Traisnel., C .Jama., H .Vezin., F .Bentiss., *Electrochim. Acta.* 55(2010) 1670
- [44] N.El Hamdani., R Fdil., M Tourabi., C Jama., F Bentiss., *Appl. Surf. Sci.* 357 (2015) 1294–1305.
- [45] A. Zarrouk., B Hammouti., T Lakhliifi., M. Traisnel., H.Vezin., F.Bentiss, *Corros. Sci.* 90 (2015) 572–584
- [46] M Bouklah., B Hammouti., M Lagrenée., F Bentiss., *Corros. Sci.* 48 (2006) 2831.
- [47] S Bilgic., *Mater. Chem. Phys.* 76 (2002) 52.
- [48] I Dehri., M Ozcan., *Mater. Chem. Phys.* 98 (2006) 316.
- [49] M., Behpour, S. M Ghoreishi., N Soltani., M .Salavati-Niasari., M., Hamadani , A Gandomi., *Corros. Sci.* 50 (2008) 2172
- [50] K. F Khaled., *Electrochim. Acta.* 53 (2008) 3484.
- [51] V.V Torres., R.S Amado., C F De Sa., T. L Fernandez., C.A Da Silva Riehl., A.G Torres., E D'Elia.,*Corros. Sci.* 53 (2011) 2385–2392.
- [52] Z. Tribak, Y. Kharbach, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, M. El Azzouzi, A. Aouniti, B. Hammouti, O. Senhaji, *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (6) (2016) 2006-2020
- [53] I. Lukovits ., E. Kalman., F.Zucchi., *Corros.* 57 (2001) 3.
- [54] A.Y. Musa, A. H. Kadhum, A. B. Mohamad, A.b. Rohoma, H. Mesmari, *J. Mol. Struct.*, 969 (2010) 233.
- [55] E.E. Ebenso, D.A. Isabirye, N.O. Eddy, *Int. J. Mol. Sci.*, 11 (2010) 2473.
- [56] T. Arslan, F. Kandemirli, E.E. Ebenso, I. Love, H. Alemu, *Corros. Sci.* 35 (2009) 51.
- [57] M SXia, L Qiu, F Yu, H Liu, Zhao, *Corros.Sci*, 50 (2008) 2021-2029.
- [58] S. Kumar S.,D. G. Ladha , P.C. Jha, N.C Shah. *Inter J. Corros.* (2013), ID 819643, 10
- [59] E. McCafferty, N. Hackerman., *J. Electrochem. Soc.*, 119, 146 (1972).
- [60] S. Murlidharan., K.L.N., Phani, S. Pitchumani., S. Ravichandran, *J. Electrochem. Soc.*, 142 (1995) 1478

- [61] F. Bentiss., M. Lagrenée., M. Traisnel ., B. Mernari , H. Elattari , *J. Heterocyclic Chem.*, 36 (1999) 149.
- [62] A. E. Stoyanova, E. I. Sokotova et S. N. Raicheva, *Corros. Sci.*, 39 (1997)1595.
- [63] A. S. Fouda, S. S. El Kaabi et A. K. Mohamed, *Anti-Corrosion*, 8 (1989) 9.
- [64] E. Stupnisek-Usac, Z. Ademovic, Proceedings of the 8th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara (Italy), N. S. Sez suppl. 3, 1995,,(1) 257.
- [65] B. Sanyal, K. Srivastava, *Br. Corros. J.*, 2 (1974) 103
- [66] F.Gesmundo., F.Viani ., *Mater. Chem. Phys.*, 20 (1988) 513.
- [67] A. Doner ., R. Solmaz ., M. Ozcan ., G. Kardas ., *Corros. Sci.*, 53 (2011) 2902.
- [68] F. Bentiss., M. Lagrenee., M Traisnel ., B Mernari ., H Elattari ., *J. Appl. Electrochem.*, 29 (1999) 1073.
- [69] A.C.A. de Vooy, G.L. Beltrano, B. Van Riet, J.A.R. Van Veen, M.T.M. Koper, *Electrochim. Acta* 49 (2004) 1307.
- [70] S.J Olusegun., O.O Oluwasina., K.K Alaneme., P.A Olubambi., *J. Mater. Sci.*, 7 (2016) 1086.

Chapitre V :
Evaluation de l'activité antibactérienne et
l'activité myorelaxante de quelques dérivés
de 5-Chloroisatine

I. Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de 5-Chloro-1H indole-2,3-dione :

I.1.Introduction:

La recherche bibliographique, relative au cinquième chapitre, concernant l'intérêt biologique des dérivés 5-Chloro-1H indole-2,3-dione, a révélé, que cette classe de produits, présente un grand intérêt dans le domaine médical et pharmaceutique, elle constitue la structure de base de plusieurs médicaments, comme les anticancéreux [1,2], anti malariques [3,4], antiviraux [5], et les antibactériens [6,7].

Aussi, au vu de la propagation du phénomène de résistance et du nombre limité d'antibiotiques en cours de développement, la découverte de nouveaux agents antibactériens, est devenue plus qu'indispensable. Ceci nous a amené à nous pencher sur l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de 5-Chloro-1H indole-2,3 dione préparés au deuxième et troisième chapitre

I.2. Rappel bibliographique sur les micro-organismes utilisés:

I.2.1. Définition d'une bactérie

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires procaryotes, caractérisés par une absence de noyau et d'organites. La plupart des bactéries possèdent une paroi glucidique, le peptidoglycane.

Il existe cependant de nombreuses espèces pathogènes à l'origine de beaucoup de maladies infectieuses [8] comme le choléra, la syphilis, la tuberculose...

I.2.2. Types de bactéries:

Les bactéries peuvent être divisées en deux groupes (Gram positif et Gram négatif) basés sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi cellulaire

Staphylococcus aureus : +

Les Staphylocoques sont des cocci à Gram positif qui tendent à se grouper en amas irrégulier à la façon d'une grappe de raisin. C'est un germe aérobic-anaérobic facultatif [9] qui possède une coagulase, ce qui le distingue de la plupart des autres espèces de Staphylocoques. Les Staphylocoques peuvent provoquer des abcès locaux.

Ils font partie des bactéries pathogènes les plus résistantes et sont difficiles à éliminer de l'environnement humain. Ils sont à l'origine de nombreuses infections nosocomiales [10].

Bacillus subtilis : +

Bacillus cereus est responsable de toxi-infections caractérisées par des symptômes diarrhéiques et d'intoxications se traduisant par des symptômes émétiques. Il s'agit d'un bâtonnet à coloration Gram positive, sporulant et aéro-anaérobie facultatif. Il fait partie d'un ensemble d'espèces apparentées, souvent regroupées dans la littérature sous le terme « Bacillus cereus sensu lato » [11]

Pseudomonas aeruginosa : -

Le genre Pseudomonas est fait de bacilles mobiles aérobies stricts, se cultive facilement sur les milieux usuels. Cette espèce se caractérise par la pigmentation bleu-vert de ses colonies. Ce germe est considéré comme germe-type des infections hospitalières ou nosocomiales [12].

Escherichia coli :

C'est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif. Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers [13]

I.3. Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne :

L'examen des données bibliographiques fait apparaître la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antibactérienne d'un produit. Le choix de la méthode est conditionné par l'insolubilité des produits à tester dans les milieux aqueux, leur volatilité, et la nécessité de les tester à de faibles concentrations.

- Méthode de disques ou méthode par diffusion en milieu gélosé [14] (en bactériologie médicale appelée antibiogramme).
- Méthode de diffusion en puits, proposée par COOPER et WOODMAN en 1946. Elle assure une diffusion radiale du produit à tester en donnant une zone d'inhibition claire facilement mesurable [15].
- Méthode de dilution. Les produits à tester peuvent également être directement mélangés en concentration connue au milieu de culture, qu'il soit solide ou liquide. Le milieu est ensuite inoculé à un taux déterminé de microorganismes, après incubation, on note la présence ou l'absence de culture. La lecture peut-être visuelle ou à l'aide d'un spectrophotomètre [16].

I.3.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque :

Cette méthode permet d'évaluer l'activité antibactérienne d'un produit. Bien qu'elle soit reconnue comme fiable et reproductible, elle est surtout utilisée en étape préliminaire à des études plus approfondies, car elle permet d'accéder à des résultats essentiellement qualitatifs. La technique utilisée est une modification de la méthode de Hayes et Markovic. Elle consiste à déposer un disque stérile, imbibé par le produit à tester, sur un tapis bactérien au tout début de sa croissance et de mesurer la zone où les bactéries n'ont pas pu se développer. Le diamètre d'inhibition, qui traduit l'activité antibactérienne du produit testé, est ainsi déterminé.

L'activité antimicrobienne des dérivés de 5-Chloro-1*H*-indole-2,3-dione a été évaluée selon la méthode de diffusion sur disque [17] en utilisant des microorganismes différents, dont quatre types de bactéries: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et en utilisant un milieu LB (milieu Luria Bertani: extrait de levure 5,0 g, peptone 10,0 g, chlorure de sodium 5,0 g, eau distillée 1000 ml).

On a inoculé des boîtes de Petri contenant du milieu de agar LB par une suspension bactérienne ajustée à un équivalent de turbidité d'une norme de 0,5 McFarland ($\approx 1,5 \times 10^8$ CFU / mL), puis des disques de papier filtrant (environ 6 mm de diamètre) ont été déposés inoculés et imprégnés de 5 μ L de composés d'essai.[18]

Les échantillons d'essai ont été dissous dans 2% de diméthylsulfoxyde (DMSO). Les plaques ont été incubées à 4°C pendant 2 h pour permettre une bonne diffusion avant incubation à 37 ± 2 °C pendant 24 heures. L'activité antibactérienne des extraits a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition. [19]

I.3.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de nos produits a été évaluée selon la méthode de microdilution avec quelques modifications [20]. La concentration minimale inhibitrice (CMI) a été déterminée comme la concentration la plus faible ne présentant pas de croissance microbienne par rapport au témoin positif. DMSO (2%) a été utilisé comme témoin négatif, chaque expérience a été réalisée en triple exemplaire.

En bref la dilution des dérivés de 5-Chloroisatine a été préparé dans un bouillon Mueller Hinton complétée, pour atteindre une concentration finale entre 5 mg / mL et 0,004 mg / mL. Ensuite, chaque puits est inoculé avec un inoculum microbien préparé dans le même milieu à une concentration finale de 106 UFC / mL.

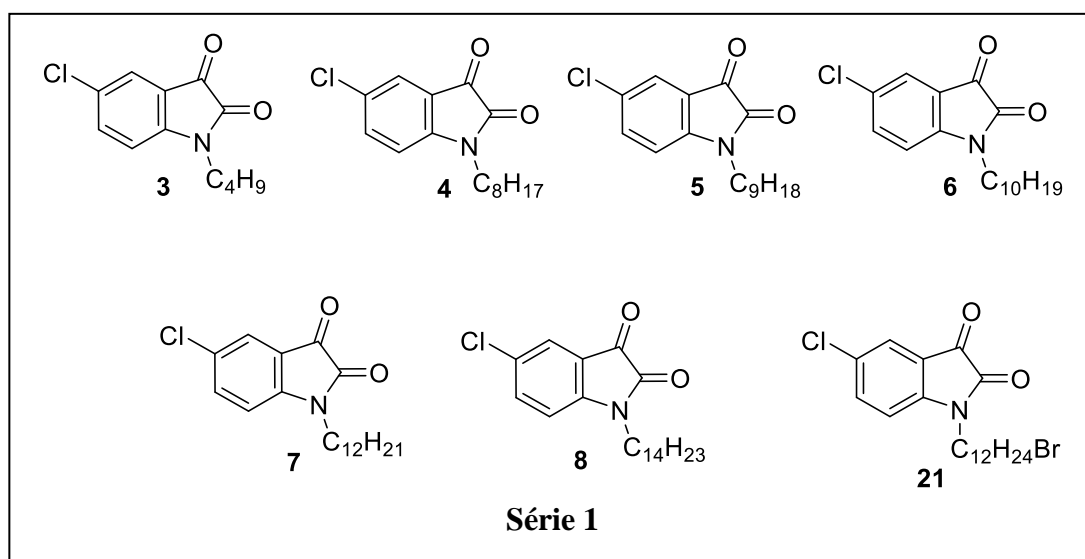
La concentration finale des extraits a été incluse à partir de 5 mg ml⁻¹ (3ème puits) à 0,019 mg ml⁻¹ (puits 11). Après incubation à 37 °C pendant 24 heures, on ajoute 10 µL de rezasurine à chaque puits comme indicateur de croissance mycobactérienne. Après une nouvelle incubation à 37°C pendant 2 heures, la croissance bactérienne a été révélée par réduction de la résazurine de colorant bleu à la resorufine rose [21].

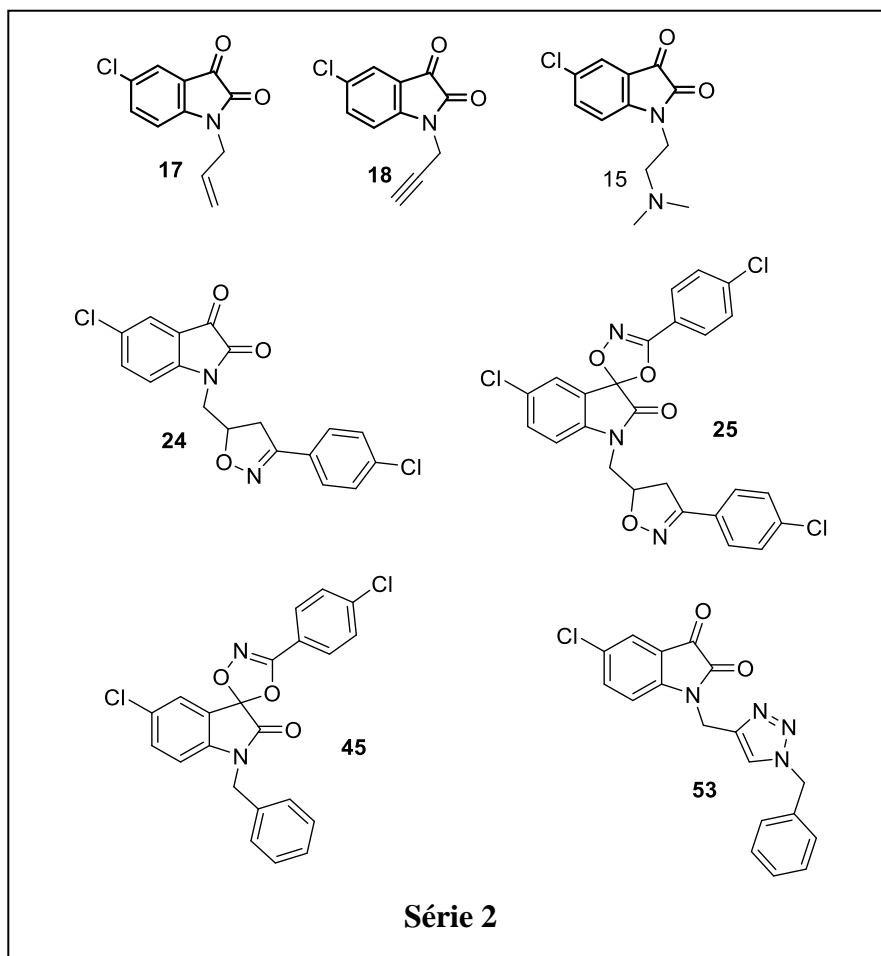
I.3.3. Concentration minimale bactéricide (CMB):

Pour déterminer la CMB, on réalise 24 heures plus tôt, un témoin de bactéricide en ensemencant en strie sur une gélose en boîte de Pétri, après microdilution au bouillon en étalant 5 µl des puits négatifs sur des plaques de gélose Luria Bertani (milieu Luria Bertani: extrait de levure 5,0 g, peptone 10,0 g, chlorure de sodium 5,0 g, eau distillée 1000 mL). La CMB sera la plus petite concentration dont le repiquage montre une croissance de germe inférieure ou égale à 0,01% de survivants [22].

I.3.4. Produits à testés :

Deux séries de produits ont été évaluées





II. Résultats et discussions :

D'après les résultats obtenus, les séries de produits testés semblent être doués d'une activité inhibitrice sur certaines classes de micro-organismes testées.

Tableau 30: Rapport des CMI et CMBs des composés contre les souches bactériennes utilisées

Composés	MIC/ CMB (mg/mL)			
	Gram+		Gram-	
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	0,156/0,156	0,313/0,313	-	-
4	0,078/0,078	0,156/0,156	-	-
5	0,078/0,078	0,01/0,01	-	-
6	0,625/0,625	0,313/0,313	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
21	-	1,25/1,25	1,25/1,25	

Le tableau 30 montre que le composé **5** exerçait une excellente activité inhibitrice contre *Staphylococcus aureus* - à Gram positif avec une valeur CMI de 0,01 mg / mL alors que les composés **4** et **5** présentaient une activité comparable contre *Bacillus cereus* avec une valeur CMI de 0,078 mg/mL, alors que les composés **4** et **6** présentaient une activité modérée à bonne contre les bactéries Gram+ étudiées.

Les composés **21** ont présenté un effet inhibiteur modéré contre les bactéries Gram + et Gram- (*Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*) à une valeur de CMI de 1,25 mg/mL. Cependant, *Pseudomonas aeruginosa* (à Gram - bactéries) était résistante à tous les composés testés. De plus, les composés **7** et **8** n'ont présenté aucun effet antimicrobien contre toutes les souches testées.

Généralement, les bactéries Gram-positives sont beaucoup plus sensibles aux agents antibactériens que les bactéries Gram négatif, dont la résistance est attribuée aux structures de leur paroi cellulaire. Les bactéries Gram-négatives ont une bicouche lipidique épaisse qui est sélectivement perméable

Tableau 31: le rapport des CMI et CMB des composés contre les souches bactériennes utilisées

Composés	CMI/ CMB (mg/ml)			
	Gram+		Gram-	
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
15	0,156/0,156	0,313/0,313	0,625/0,625	1,25/1,25
17	-	0,156/0,156	0,625/0,625	-
18	-	0,625/0,625	2,5/2,5	-
24	-	-	-	5/5
25	-	-	-	-
45	-	5/5	5/5	-
53	-	-	-	-

Les valeurs des CMI et des CMBs indiquent que le composé **15** synthétisé présentait une activité antibactérienne contre toutes les bactéries de Gram-, Gram + testés, le composé **15** exerçait une excellente activité inhibitrice contre *Bacillus cereus* - à Gram positif - avec une valeur CMI de 0,156 mg / mL.

Alors que les composés **17** et **18** présentaient une activité comparable contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Le composés **45** a présenté un effet inhibiteur modéré contre les bactéries Gram + et Gram- (*Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*) à une valeur de CMI de 5 mg/mL. Cependant, la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* était résistante au composé **24**.

Tandis que les composés **25** et **53** n'ont présenté aucun effet antimicrobien contre toutes les souches testées. En général, les bactéries à gram positif montrent des zones d'inhibitions supérieures à ceux observées chez les bactéries à gram négatif dans le cas des produits synthétisés.

Notons aussi, que la présence d'un atome d'azote dans le cas du composé **15** augmente le pouvoir antimicrobien. La présence d'un atome d'azote semble d'une grande importance du fait qu'il permet d'accroître le potentiel antimicrobien.

III. Activité myorelaxante de quelques dérivés de 5-Chloro-1H indole-2,3-dione :

III.1. Introduction :

Les spasmes intestinaux sont des troubles liés aux intestins. Il s'agit d'une contraction violente qui survient au niveau des intestins, ils peuvent être de courte ou de longue période de temps. Les spasmes sont en général assez douloureux créant des malaises aux personnes qui en sont atteintes et ils apparaissent souvent comme un symptôme d'un trouble intestinal tel que le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcéreuse, constipation ou la diarrhée.

Les malades souffrant des troubles gastro-intestinaux ou génito-urinaires font souvent recours aux médicaments à effets antispasmodiques (myorelaxant) (pour soulager la douleur), cependant plusieurs médicaments disponibles dans le marché pharmaceutique comportent un grand nombre d'effets indésirables : trouble de l'accommodation oculaire (maintien d'une pupille dilatée ou mydriase), augmentation de fréquence cardiaque, sécheresse buccale, etc. [23]

III.2. Partie expérimentale:

On s'est intéressé durant cette étude à explorer l'activité myorelaxante sur l'intestin isolé du lapin de nos molécules renfermant la molécule de 5-Chloroisatine qui possède un noyau indole ayant à la fois la partie céto et lactame a suscité une curiosité énorme en raison de ses diverses études biologiques et pharmacologiques.

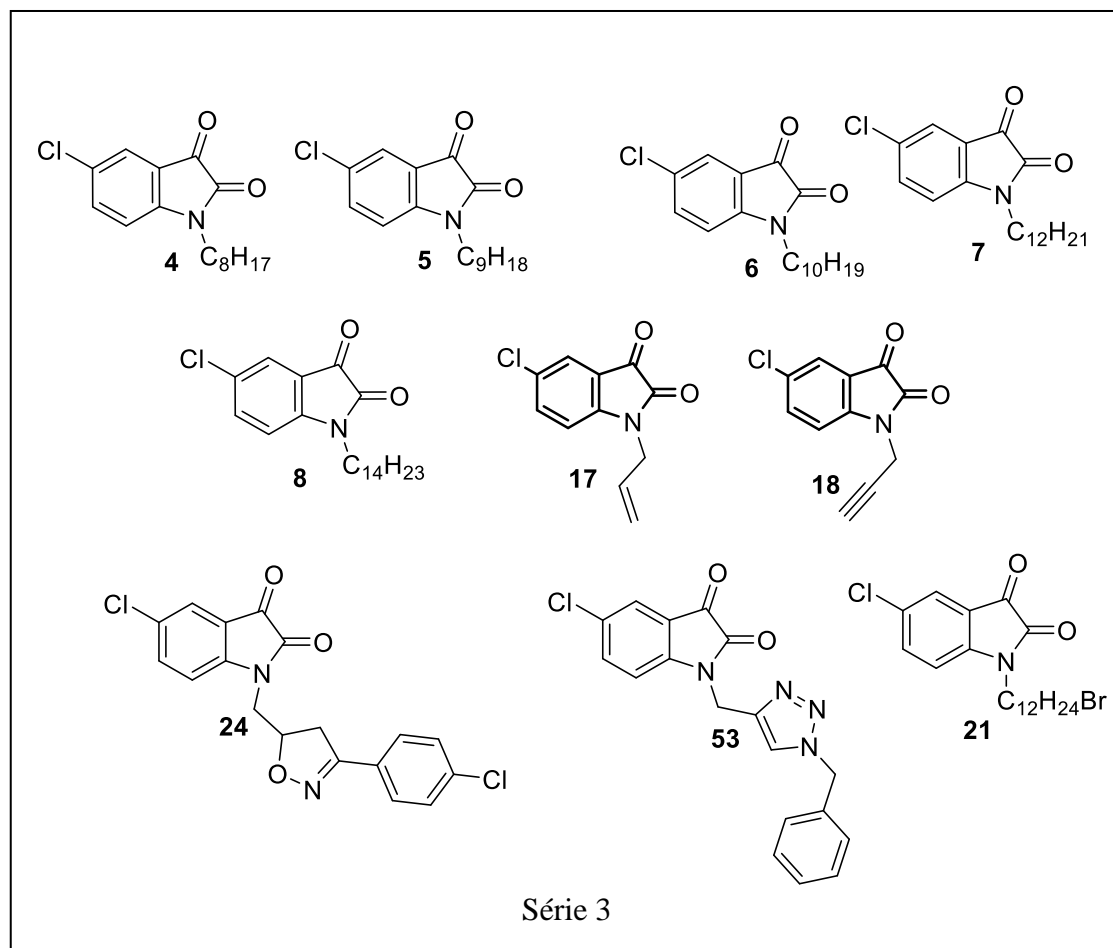
III.2.1. Animaux:

Les animaux utilisés lors des expériences sont placés dans une animalerie, soumis à une photopériode naturelle alternant éclairage et obscurité.

Les expériences sur le muscle lisse jéjunal sont réalisées en utilisant des lapins des deux sexes de 1,5 kg.

III.2.2. Produits testés:

Les produits de synthèse destinés à l'expérimentation sont les suivants :



III.2.3. Préparation du jéjunum:

Une fois sacrifié par exsanguination, le lapin a été placé en décubitus dorsal, ses pattes ont été écartées latéralement [24]. Une incision de la peau a été réalisée le long de la partie ventrale en allant vers le menton. La cavité abdominale a été ouverte et la plupart des organes internes [25] ont été visualisés en place y compris la masse digestive (l'œsophage, la masse-intestinale, le foie, la rate et le pancréas). Ensuite, plusieurs segments du jéjunum de 2 à 3 cm ont été isolés à partir de l'intestin grêle et ont été rapidement placés dans la solution du Tyrode refroidie à 4°C pour stopper toute déperdition de l'ATP afin de faciliter la relance de la contraction du jéjunum *in vitro* [26]. Ces segments ont été débarrassés du tissu conjonctif et montés sur une

cuve à organe isolé contenant du Tyrode barboté en continu par du carbogène [27] (95% O₂ et 5% CO₂) à 37 °C et pH = 7,4 et dont la composition en mM est la suivante: NaCl = 136,9, KCl = 2,7, CaCl₂ = 1,8, MgCl₂ = 1,05, NaHCO₃= 11,9, NaH₂PO₄ =0,4, Glucose = 5,6.

Les contractions spontanées ont été enregistrées à l'aide de l'oscillographe. Après 30 min de stabilisation, les contractions apparaissent faibles sont écartés du protocole. Pour chaque essai, nous avons utilisé un nouvel segment du jéjunum.

IV. Résultats et discussion :

La présente étude a pour but la recherche in vitro d'éventuel effet myorelaxant des nouvelles molécules hétérocycliques de synthèse. .

Une fois la préparation montée sur la cuve à organe isolé, nous attendons sa stabilisation (environ 30 min). Une fois stable, les contractions spontanées du jéjunum du lapin sont enregistrées (Figure 101).

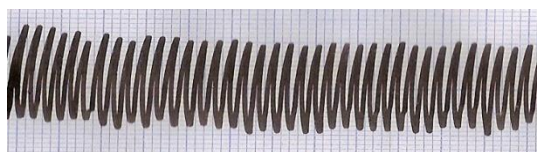


Figure 101: Contractions spontanées et rythmiques du jéjunum du lapin in vitro

Résultats

Après le screening pharmacologiques des échantillons étudiés nous avons pu démontrer que les produits **4, 5, 17, 18** et **53** appartenant à la famille de 5-Chloro-1*H* indole-2,3-dione sont dotés d'activité myorelaxante au niveau des segments isolés du jéjunum. En effet, l'amplitude des contractions des segments du jéjunum isolé du lapin de base a été réduite d'une manière concentration- dépendante (10, 30, 100, 300, 1000 µg/ml) (produits: 4, 5, 17, 18, 53). Cependant, aucune diminution significative des contractions de base des segments du jéjunum isolé du lapin n'a été observée après l'administration des produits 6, 7, 8, 21 et 24

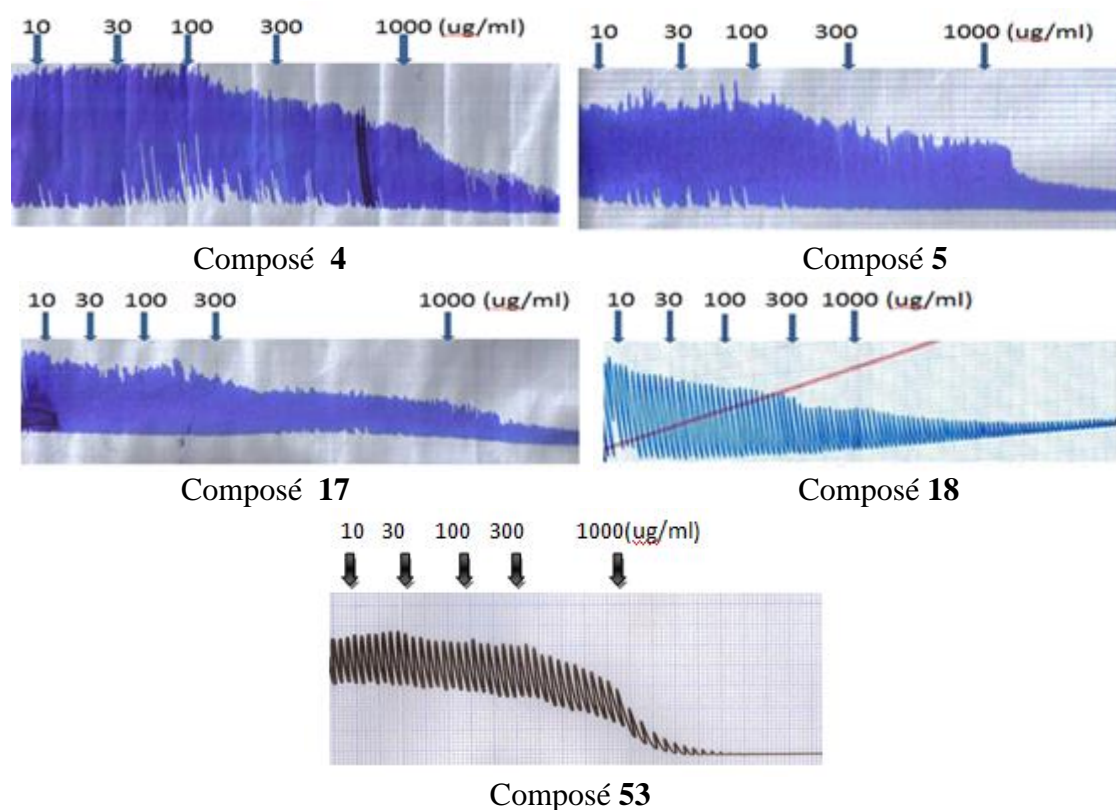


Figure 102: le tracé original montre un effet significatif myorelaxant des composés au-dessus sur l'activité contractile du jéjunum du lapin

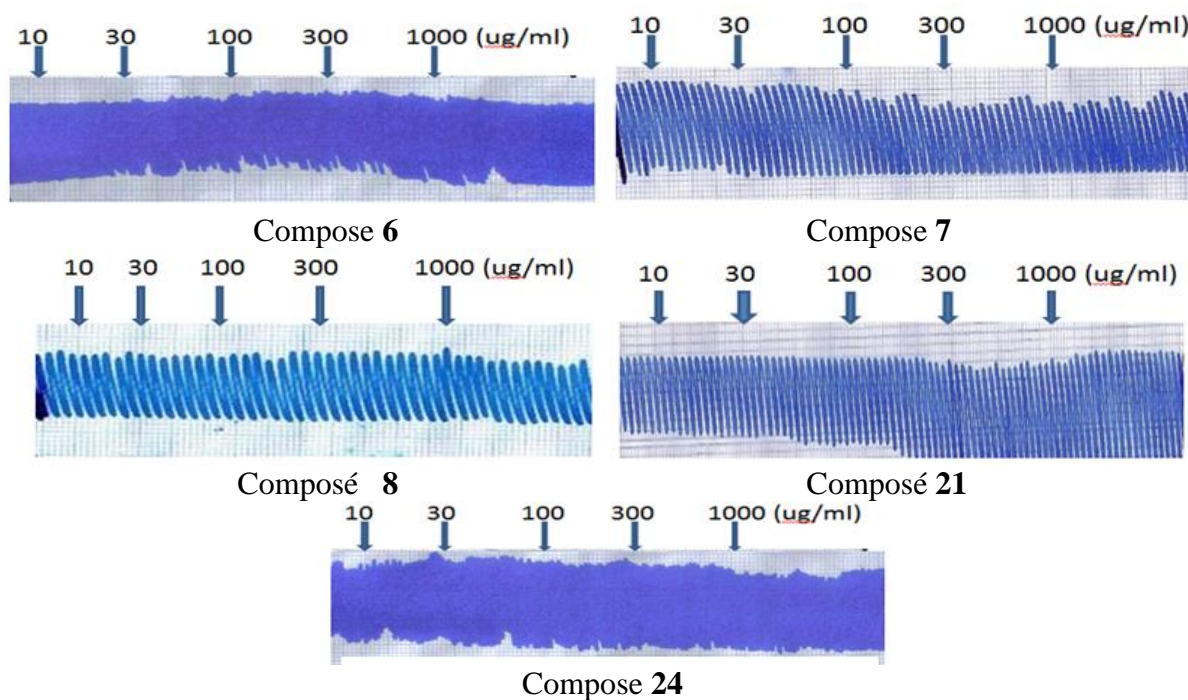


Figure 103: le tracé original ne montre aucun effet significatif myorelaxant des composés au-dessus sur l'activité contractile du jéjunum du lapin

Ce travail évalue l'effet biologique des dérivés de 5-Chloroisatine sur des segments de jéjunum du lapin.

Les résultats obtenus nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

Les produits (**6, 7, 8, 21, 24**) n'ont pas d'effet myorelaxant au niveau du jéjunum du lapin. Cependant les produits **4, 5, 17, 18, 53** ont une action myorelaxante, cette action s'est avérée concentration-dépendante.

V. Conclusion:

Le travail réalisé dans cette partie de notre étude a pour objectif de déterminer l'activité antibactérienne et myorelaxante des dérivés de 5-Chloro-1*H* indole-2,3-dione.

L'activité antibactérienne a été évaluée sur quatre types de bactéries par la méthode de diffusion en milieu solide. Les composés testés ont témoigné une activité antibactérienne intéressante sur la plupart des souches testées. Parmi les dix produits testés, le composé **5** a donné les meilleurs résultats de l'activité antibactérienne.

Alors que les expériences de l'activité myorelaxante que nous avons mis au point au cours de ce travail montrent que les produits **4, 5, 17, 18** et **53** exercent une activité myorelaxante au niveau des segments isolés du jéjunum tandis que les produits **6, 7, 8, 21, et 24** ne montrent aucun effet significatif myorelaxant.

Références bibliographiques :

- [1] M. E. Wall, M.C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim; *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1966, 3888-3890.
- [2]. W. J. Slichenmeyer, D. D. Von Hoff; *J. Clin. Phar*, 30,1990, 770-788.
- [3] F. Dorvault,. "*L'Officine*", 21e éd. éd. Vigot, 1982, p. 1323.
- [4]. N. L. Allinger, M. P Canh,. D. C De jongh, C. R Johnson,. N. A. Lebel, C. L. Stevens, "*Chimie Organique*", éd. Mc Graw-Hill, Tome III, 1984, p. 774.
- [5].Y. Ohta, I. Shinkai; *Bio, Med, Chem*, 5(3),1997, 465-466.
- [6].F. Dorvaults «*L'officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, 1982, p 346.
- [7]. R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, 1984, 22, 117.
- [8] C .Nauciel,. *Bactériologie médicale*, Masson .Ed. Paris. 2000. p 276.
- [9] J.L Avril,.; H.; Dabernat, F.; Denis, H., *Monteil, Bactériologie clinique*, 2000, 3^{ème} Ed. Ellipses, Paris. p 602.
- [10] Schaechter.; Medoff.; Eisenstein., *Microbiologie et pathologie infectieuse*, 1999, 2.Ed.de Boeck, Paris
- [11] A Andersson,. U Rønner,. P. E Granum,. *Inter J Food Microbiology* 28, 145–155 (1995).
- [12] H Leclerc, J-L Gaillard, M Simonet. *Microbiologie générale, la bactérie et le monde bactérien*. Doin Editeurs, Paris. 1995.
- [13] J., Mainil, *Ann .Méd. Vét*, 2003, 147, 105-126
- [14] A. J Hayes, B Markovic. *Food Chem Toxicol*. 2002.40. 535-543.
- [15] A Shtayeh, M-S., Yaghmour R-M-R., Faidi Y-R., Salem K., Al Nuri M-a. *J, Ethno, Pha*, 60, 1998, 265-271
- [16] K Rahal 6^{ème} Ed (2011). 25-26
- [17] M Sadiki., M Balouiri., H Barkai., H Maataoui., S Ibsoud., S Elabed., *Inter. J. Pharm. Pharmaceutical. Sci.* 6 (2014) 6-9.
- [18] J.L Kadurugamuwa,. T.J Beveridge,. (1997). *J Antimicrob Chemother* 40, 615–621.
- [19] A.S Kaprelyants,. D.B Kell,. (1993) *J Microbiol Methods* 17,115–122.
- [20] H. Ismaili, L. Milella, S. Fkih-Tetouani, A. Ilidrissi, A. Camporese, S. Sosa, G. Altinier, R. D. Loggia,. *J Ethno. pharmacol* 91(2004) 31–36
- [21] S. R Lo´pez-Amoro´. D.J Mason. D. Lloyd, (1995). *J Microbiol Methods* 22, 165–176.
- [22] S. Bouhdid, J. Abrini, A. Zhiri, M.J. Espuny,A. Manresa *J. Appl Microbiol*, 106 (2009) 1558–1568
- [23] Magnus Ingelman-Sundberg Ph.D., B.Sc.Med. *N Engl J Med* 2008; 358:637-639
- [24] A Merzouki, F Ed-derfoufi, Molera-Mesa *J.Contrib knowledge Rifian traditio Med* 2000;71:278-307.
- [25]. J El-Hilaly, M Hmammouchi, B Lyoussi. *J Ethnopharmacol*.2003;86:149-58.
- [26] A Boudjelal, C, Henchiri, M Sari, D Sarri, N Hendel, A Benkhaled, et al. *J Ethnopharmacol*. 2013;148:395-402.
- [27]. A. Chda, M El Kabbouli, A Chokri, K El Abida, A Tazi , R Ben Cheikh, *Eur J Med Plants* 11(2): 1-13, 2016.

Conclusion générale et perspectives

Le travail présenté dans cette thèse, rentre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans notre laboratoire, il est consacré à la synthèse, l'étude théorique et l'évaluation des activités biologiques ainsi que l'inhibition de la corrosion de nouveaux composés hétérocycliques.

Les dérivés isatines, naturels ou synthétiques, présentent des propriétés biologiques intéressantes et variées. Pour cela, la préparation de nouveaux produits renfermant le motif 5-chloroisatine, tient une place importante en synthèse organique.

En effet, plusieurs méthodes de préparations de ces dérivés ont été rapportées dans la littérature.

Le premier chapitre représente un aperçu bibliographique sur la synthèse, la réactivité ainsi que sur l'aspect biologique de l'isatine. 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

Dans le deuxième chapitre, nous avons préparé de nouveaux dérivés de 5-chloroisatine via des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide avec différents agents alkylants. Dans tous les cas il nous a été possible d'isoler un seul type de composés N-alkyles avec de bons rendements, alors que l'application d'autres réactions particulières tels que l'action de Diamino-5-bromopyridine, triméthylamine permet la synthèse de nouveaux structures hétérocycliques avec de bons rendements.

Dans le troisième chapitre, nous avons développé la synthèse des hétérocycles à cinq atomes grâce à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les groupements dipolarophiles de 5-chloroisatine (carbonyle en position 3 et la chaîne allyle et propargyle en position 1). Ces réactions ont permis de générer des isoxasolines, isoxazoles et des triazoles avec de très bons rendements. L'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi la théorie de la densité fonctionnelle (DFT : Density Functionnal Theory) qui est un bon compromis entre la précision et le temps du calcul. Comme le montre la large part qu'il occupe dans cette thèse.

Par ailleurs, dans le quatrième chapitre, une étude de l'inhibition de corrosion d'acier doux a été réalisée sur une nouvelle molécule organique de la famille de 5-chloroisatine par différentes techniques. Cette étude a montré que le composé 5-

chloro-1- (2- (diméthylamino) éthyl) indoline-2,3-dione est un bon inhibiteur de la corrosion en milieu acide chlorhydrique et phosphorique.

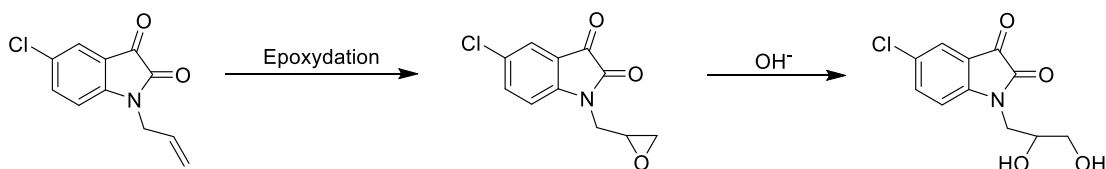
Une étude préliminaire sur la recherche d'une activité antibactérienne et myorelaxante éventuelle des composés synthétisés a été réalisée et bien décrite dans le dernier chapitre.

L'ensemble des réactions utilisées tout au long de ce travail sont des réactions très importantes qui se déroulent dans des conditions relativement douces et avec précautions particulières et les rendements sont globalement très bons, et toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées sans difficultés par les techniques spectroscopiques usuelles (RMN¹H et RMN¹³C). Certains produits ont été identifiés par des études cristallographiques par diffraction aux rayons X sur monocristal.

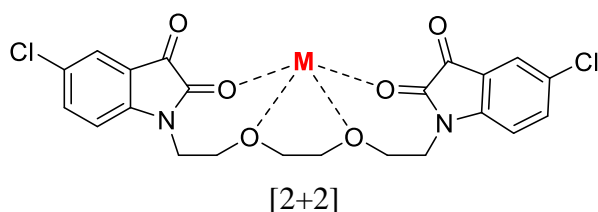
Notre objectif initial a globalement été atteint, mais ce travail offre tout de même de nombreuses perspectives tant du point de vue de synthèse que du point de vue des propriétés physico-chimiques et biologiques.

En perspective d'avenir, nous envisagerons de :

- engager d'autre réaction d'alkylation et de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la 5-Chloroisatine.
- développer de nouveaux dérivés de 5-Chloroisatine par des réactions de substitution nucléophile et d'époxydation.



- synthétiser des nouveaux macrocycles de type [2+2], par la suite, faire complexer les macrocycles obtenus par différents métaux; et étudier les activités prévues pour les composés de complexation.



- Augmenter le rendement des dérivés de 5-Chloroisatin en jouant sur les paramètres : nombres d'équivalent, nature de l'agent alkylant, la nature des dipôles et les conditions opératoires (solvant, température ... etc.).

- Approfondir l'étude de l'effet de solvant sur le mécanisme et sur les sélectivités des réactions de cycloaddition en utilisant les approches de dynamique moléculaire et de simulation Monte Carlo.
- Déterminer le mode d'action de l'activité myorelaxante des échantillons testés et d'entamer les tests antidiarrhéique in vivo afin de confronter les résultats obtenus in vitro à ceux in vivo.