



Année Universitaire : 2016-2017

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Technique

**Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques par cycloaddition
dipolaire 1,3 renfermant le motif indole**

Présenté par :

GHARBAOUI Abdelaali

Encadré par :

Pr.HAOUDI Amal

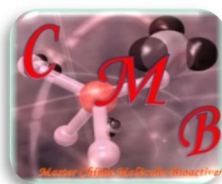
Soutenu Le 14 Juin 2017 devant le jury composé de :

- Pr. OUAZZANI CHAHDI Fouad
- Pr. KANDRI RODI Youssef
- Pr. HAOUDI Amal

Stage effectué au Laboratoire de Chimie Appliquée FST-Fès



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom : GHARBAOUI Abdelaali

Année Universitaire : 2016/2017

Titre : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques par cycloaddition dipolaire 1,3 renfermant le motif indole

Résumé

Dans le but de synthétiser des nouvelles molécules biologiquement actives, ce manuscrit décrit la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de dérivés l'indole via des réactions d'alkylations pour greffer des chaînes latérales sur l'azote en position 1 de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, engageant l'indole et ses dérivés portant une double ou triple liaison comme dipolarophiles, ainsi l'azide et l'oxime comme dipôles.

La première partie est un aperçu sur la synthèse, la réactivité de l'isatine vis-à-vis des différents réactifs, dans la deuxième partie on a réalisé la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par réactions d'alkylation dans les CTP ainsi par réactions de cycloaddition dipolaires 1,3.

Les molécules ainsi obtenues ont été caractérisées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et ^{13}C).

Mots clés : N-alkylations / CTP / Cycloaddition dipolaire-1,3 / oxime



Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce travail à toutes les personnes qui ont marqué ma vie :

- *A mes parents :*

Deux personnes qui m'ont tous données sans compter pour le soutien et les encouragements inconditionnels sans oublier les sacrifices moraux qu'ils ont consacrés. J'espère que j'ai été à la hauteur de leur espérance.

- *A mes sœurs et frères :*

En témoignage des liens solides et intimes qui nous unissent tout en vous souhaitant un avenir plein de succès et de bonheur.

- *A tous les enseignants :*

Qui n'ont jamais été avares ni par leurs temps, ni leurs connaissances pour satisfaire nos interrogations veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.

- *A mes amis :*

Tous mes amis et collègues et particulièrement les plus intimes en témoignage des moments inoubliables, des sentiments purs, et des liens solides qui nous unissent.



Remerciement

Notre projet de Fin d'Etudes n'est nullement le fruit d'un travail personnel, mais collaboration directe ou indirecte d'un certain nombre de personnes auxquelles nous tenons à présenter nos remerciements :

Tout d'abord nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au Pr: F.OUAZZANI CHAHDI, le responsable de la filière CMBA «Chimie des Molécules Bio-Active », pour son effort constructif tout au long de notre cursus scolaire.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Mme le professeur Amal HAOUDI, de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour son soutien, ses conseils, sa disponibilité et sa rigueur scientifique.

Par ailleurs, nous tenons à remercier les professeurs Mr Y.KANDRI RODI et Mr F.OUAZZANI CHAHDI pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'examiner ce travail et participer à ce jury. Au terme de ce travail, nous aimerons bien remercier et exprimer notre profonde gratitude au professeur Mr A.LHASSANI, Directeur de laboratoire CHIMIE APPLIQUEE.

Que l'ensemble des chimistes du laboratoire, trouve ici le témoignage de nos sincères remerciements, de leur accueil chaleureux et leur entière disponibilité.

Je remercie chaleureusement toute l'équipe du laboratoire de Chimie Appliquée en particulier Mr. O .Abdellaoui pour les nombreuses heures d'aide.



Liste des abréviations

Δ	Chauffage
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
BTBA	Bromure de tétrabutyle ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl_3	Chloroforme deutérie
CTP	Catalyse par transfert de phase
Cq	Carbone quaternaire
d	Doublet
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet dédoublé
DMF	Diméthylformamide
EtOH	Ethanol
J	Constante de couplage
h	heure
m	multiplet
MeOH	Méthanol
min	Minute
PF	Point de fusion
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
s	Singulet
t	Triplet
TA	Température ambiante
VIH	Virus d'immunodéficience humain



LISTE DES FIGURE

Figure 1 : Activité Biologique	2
Figure 2 : Réactivité de l'isatine.....	7
Figure 3 : Complexe Métallique.....	17
Figure 4 : Dérivés de L'isatine	18
Figure 5 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 32	25
Figure 6 : Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 75 MHz) du composé 32	25
Figure 7 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 33	26
Figure 8 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 34	27
Figure 9 : Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 75 MHz) du composé 34	27
Figure 10 : Spectre de de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 75 MHz) du composé 36	28
Figure 11 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 75 MHz) du composé 37	29
Figure 12 : Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 75 MHz) du composé 37	30
Figure 13 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 400MHz) du composé 38 (a)	31
Figure 14 : Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 400MHz) du composé 38(b)	32
Figure 15 : 1-allyl-5-bromo indoline 2,3dione	38
Figure 16 : 5-bromo-1-(prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione	38
Figure 17 : 5-bromo-1-(2diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione	39
Figure 18 : 5-bromo-1-(2diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione	39
Figure 19 : 3(2 ,3-dioxindolin-1-yl)propanenitrile	40
Figure 20 : 4-Chlorobenzeldehyde oxime	41
Figure 21 : benzaldéhyde oxime	41
Figure 22 : 1-(2-diethylamino) ethyl) indoline-2,3-dione oxime	42
Figure 23 : 5-bromo-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione.....	42
Figure 24 : 5-bromo-3'-phenyl-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one	43



LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Préparation de l'isatine par Erdmann et Laurent	3
Schéma 2 : Méthode de sandmeyer	5
Schéma 3 : Nitroacétanilides	5
Schéma 4 : laméthode de stolle	6
Schéma 5 : la première Méthode de Martinet	6
Schéma 6 : la deuxième méthode de Martinet.....	7
Schéma 7 : Autre Méthode	7
Schéma 8 : Réactivité de l'isatine.....	8
Schéma 9 : synthèse 1-alkyl-7- azaisatines	8
Schéma 10 : l'action des sulfates d'alkyles sur l'isatine	8
Schéma 11 : synthèse de la 5-fluoropipéridinométhylisatine.....	9
Schéma 12 : synthèse de 1-(2-((Z)-2-oxo-3-(2-oxoindolin-3-ylidene) indolin-1-yl)ethyl)indoline-2,3-dione	9
Schéma 13 : synthèse de 1-[(2E)-3-Phenylprop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione.....	10
Schéma 14 : Action de 1,3-dibromopropane	10
Schéma 15 : Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)éthane.....	11
Schéma 16 : Action du chlorure de benzyle.....	11
Schéma 17 : Action du dichlorhydrate de bis(chloroéthyl)amine	11
Schéma 18 : Le mécanisme réactionnel pour la formation d'oxindoles.....	12
Schéma 19 : synthèse des spirooxindolo pyrrolizidines	12
Schéma 20 : Mécanisme de formation régiosélectif de spirooxindolo pyrrolizidines.....	13
Schéma 21 : synthèse de la 5-hydroxy isatine semi-carbazone	13
Schéma 22 : La bromation de l'isatine.....	14
Schéma 23 : oxydation de l'isatine.....	14
Schéma 24 : pyrrolo[1,4]benzodiazépine	15
Schéma 25 : Réduction.....	15
Schéma 26 : Réactivité des amines et leurs dérivés.....	16
Schéma 27 : synthèse des oxindoles et des dioxindoles.....	17
Schéma 28 : structure de type allyle.....	18
Schéma 29 : structure de type allényle	19
Schéma 30 : le dipole et dipolarophile	19
Schéma 31 : synthèse des oxydes de nitriles	19
Schéma 32 : réactivité des oxydes nitriles.....	20
Schéma 33 : condensation des oxydes de nitrile	20
Schéma 34 : synthèse d'oxazoline liée à un spiro oxindole	20
Schéma 35 : synthèse de spiro-oxindole.....	21
Schéma 36 : la condensation de l'oxyde p-méthoxyarylnitrile	21
Schéma 37 : Alkylation des chaînes carbonées monohalogénés	24
Schéma 38 : précurseurs dans les réactions de cyclo addition	24
Schéma 39 : Action du chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthylethylamine et de 2-chloro-N,N-diméthylethylamine	26
Schéma 40 : Action de bromure de propionitrile	28
Schéma 41 : Action de la 4-chlorobenzaldéhyde oxime	29
Schéma 42 : Action de benzaldéhyde oxime.....	31
Schéma 43 : Perspective	44



SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
Introduction	2
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
I. Synthèse de l'isatine	5
1. Méthode de Sandmeyer	5
2. Utilisation des nitroacétanilides.....	5
3. La méthode de Stolle	6
4. Méthode de Martinet	6
5. Autres méthodes	7
II. Réactivité de l'isatine	7
1. Alkylation de l'isatine.....	8
2. Réactivité du noyau aromatique	13
3. Les différentes applications de l'isatine	14
4. Synthèse de l'oxindole et dioxindole.....	16
5. Les complexes métalliques.....	17
III. Cyclo addition 1,3 dipolaire	18
1. Introduction	18
2. Les oxydes de nitriles	19
3. Réactivité des oxydes de nitrile.....	20
<i>PARTIE THEORIQUE</i>	22
Introduction	23
I. Alkylation de l' isatine, caractérisation spectrale.....	23
1. Action des chaines carbonées monohalogénées.....	23
2. Action du chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diethylethylamine et de 2- chloro-N, N-dimethylethylamine	26
3. Action de bromure de propionitrile	28



II. Cycloaddition 1, 3 dipolaire, caractérisation spectrale.....	29
1. Action de 4-chlorobenzaldéhyde oxime	29
1. Action de benzaldéhyde oxime	30
BIBLIOGRAPHIE	33
PARTIE EXPERIMENTALE.....	36
I. Les réactions d'alkylation	37
1. 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione	37
2. 5-bromo-1-(prop-2-ynyl) indoline-2, 3-dione	38
3. 5-bromo-1-(2-(dimethyl amino) ethyl) indoline-2, 3-dione	39
4. 5-bromo-1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione	39
5. 3(2, 3-dioxoindolin-1-yl)propanenitrile	40
II. Cyclo addition 1,3 dipolaire	40
1. 1-(2-diethylamino) ethyl) indoline-2,3-dione oxime.....	41
2. 5-bromo-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione	42
3. 5-bromo-3'-phenyl-1-((3-phenyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one.....	43
CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	44



Introduction générale

Introduction

L'étude des systèmes hétérocycliques en résulte d'une large variété de produits importants dans les domaines industriels, tels que les indoles et les quinoléines comme matière pour la synthèse des médicaments[1].

En synthèse organique, plusieurs complexes des isatines avec les métaux de transition ont été utilisés comme catalyseurs des réactions de couplage oxydant des alkylphénols. D'autre part, Les isatines oximates de lithium et de thallium ont été employés dans la fabrication des électrodes sélectives aux ions de ces cations[2].

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

Au cours des années, les dérivés d'isatine (1H-indole-2,3-dione) sont des substrats synthétiquement polyvalents, où ils peuvent être utilisés pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques, tels que les indoles et les quinoléines, et comme matière première pour le la synthèse de nouveau médicament. On a signalé qu'ils possèdent un large spectre d'activité comme anticancéreuse [3], anti tumoral [4], activité antimicrobienne [5], anti-HIV [6], et anti-inflammatoire [7].Etc...

Exemples de dérivés d'isatine biologiquement actifs (Figure 1)

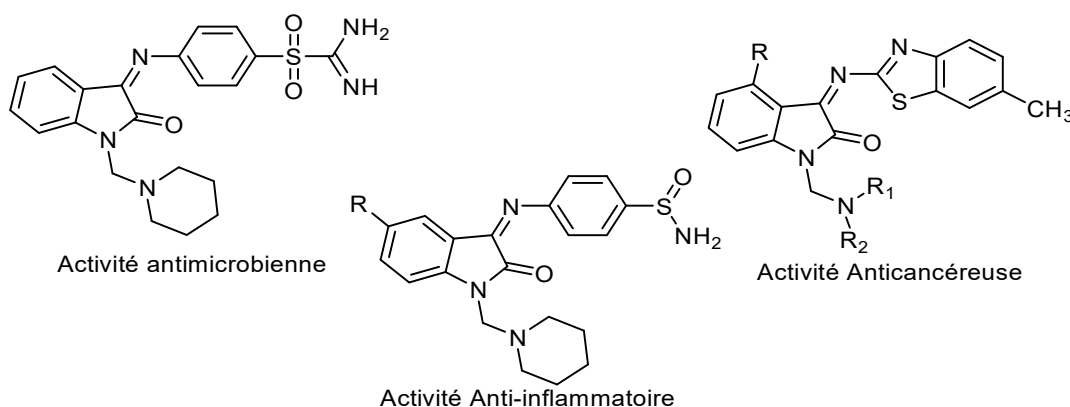


Figure 1 : Activité Biologique



L'isatine :

L'isatine et ses dérivés ont été trouvés dans les sécrétions de la glande parotide de la grenouille Bufo, les masses d'œufs des mollusques orbita Dicathais australiens (mollusques marins).trois plantes de la genus Isatis et les espèces Couroupita guianensi, Aubl,L'isatine (1H-indole-2,3-dione), est un composé obtenu par Erdman et Laurent en 1840[8], par l'oxydation de l'indigo par l'acide nitrique et l'acide chromique (Schéma 1).

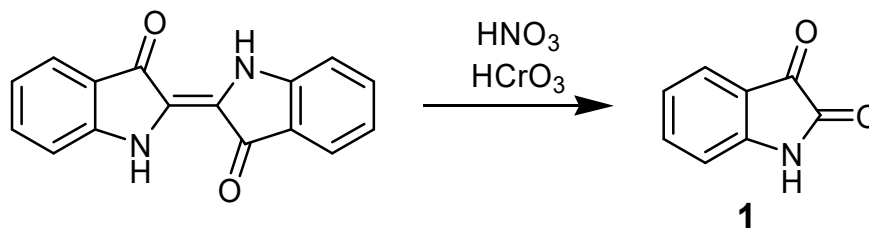


Schéma 1 : Préparation de l'isatine par Erdmann et Laurent

Par ailleurs, il est nécessaire de synthétiser de nouveaux dérivés de l'isatine pour développer des molécules actives.

Le présent travail comporte deux parties :

- La première partie sera consacrée à une étude bibliographique sur la synthèse et la réactivité de l'isatine.
- La deuxième partie du travail réalisée au laboratoire traitera la réactivité de l'isatine dans le but de synthétiser de nouvelles molécules dérivées le motif indole.



Partie Bibliographique

I. Synthèse de l'isatine

1. Méthode de Sandmeyer

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour la synthèse de l'isatine, celle développée par Sandmeyer est la plus fréquemment utilisée. Elle consiste en la condensation de l'aniline avec le trichloroéthandiol et le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence du sulfate de sodium aqueux. L'isonitroacétanilide formé est traité avec l'acide sulfurique concentré, pour donner l'isatine correspondante (Schéma 2) [9].

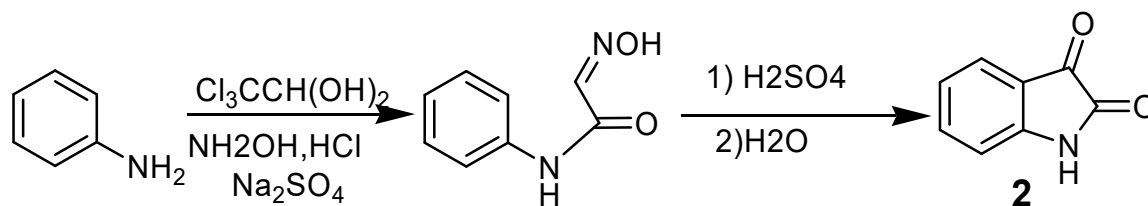


Schéma 2 : Méthode de sandmeyer

2. Utilisation des nitroacétanilides

Les nitroacétanilides obtenus par hydrolyse alcaline de 1-arylamino-1-méthylthio-2-nitroéthène, sont facilement cyclisés en isatine-3-oxime en utilisant l'acide sulfurique concentré ou l'acide trifluorométhane-sulfonique à température ambiante, cette dernière méthode conduit à l'isatine avec un rendement de 32% (Schéma 3) [10].

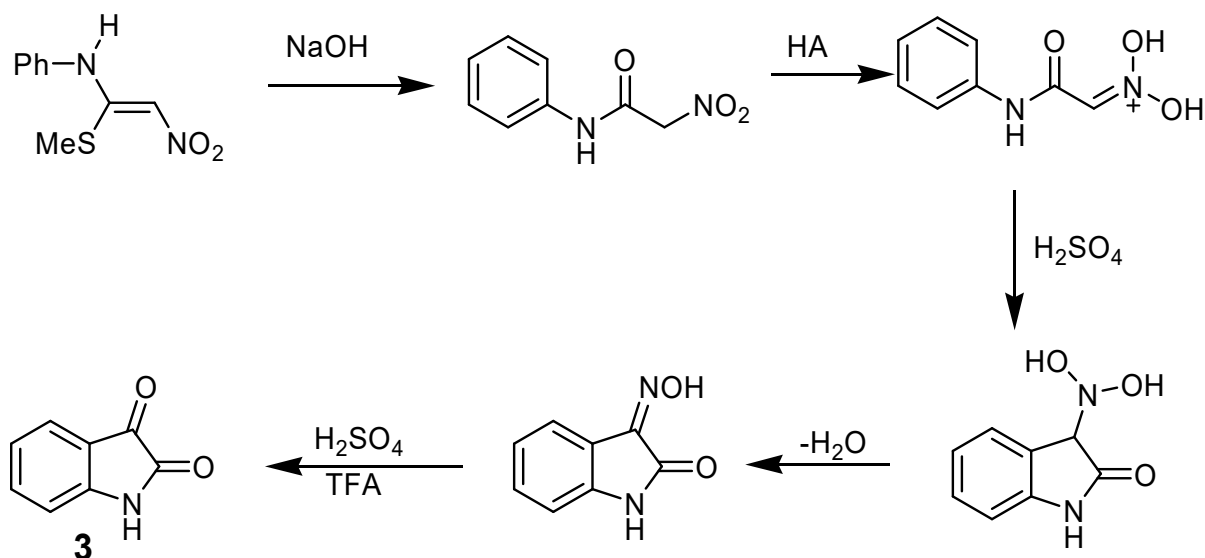


Schéma 3 : Nitroacétanilides

3. La méthode de Stolle

L'alternative la plus importante de la procédure de Sandmeyer est la méthode de Stolle. Dans ce procédé, on fait réagir des anilines avec du chlorure d'oxalyle pour former un intermédiaire chloro-oxalylanilide qui peut être cyclisé en présence d'acide de Lewis. Généralement, le chlorure d'aluminium ou l'éther éthylique de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) et TiCl_4 , ont également été utilisés pour obtenir l'isatine correspondante. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse des isatines polycycliques dérivées de phénoxazine, la phénothiazine et de la dibenzo azepine, ainsi que l'indoline. Dans le cas de diméthoxyanilines, une cyclisation spontanée peut donner les diméthoxyisatines en absence d'acide de Lewis, le (Schéma 4) illustre la synthèse de melosatine **4** [11].

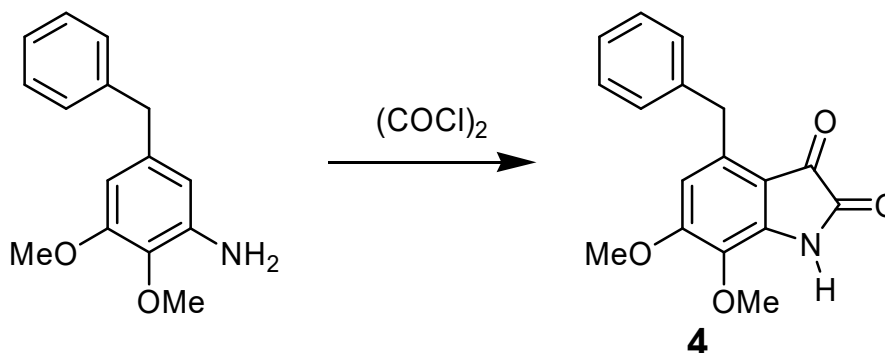


Schéma 4 : la méthode de stolle

4. Méthode de Martinet

La procédure de Martinet pour la synthèse de l'indole-2,3-diones implique la réaction d'un composé aromatique aminé et un ester oxomalonate ou son hydrate en présence d'un acide pour donner l'acide 3-(3-hydroxy-2-oxindole) carboxylique, qui après décarboxylation donne l'isatine **5** (Schéma 5) [11].

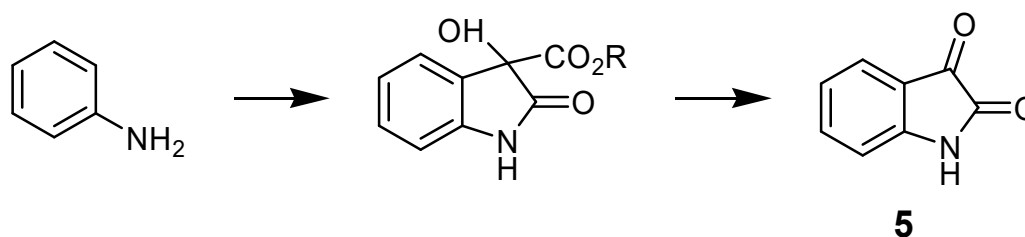


Schéma 5: la première Méthode de Martinet

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

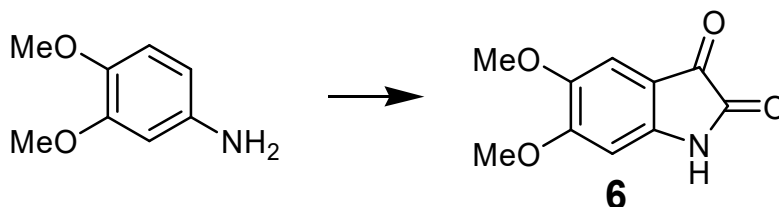


Schéma 6 : la deuxième méthode de Martinet

5. Autres méthodes

La plupart des procédures décrites précédemment pour la synthèse des isatines sont les plus générales et couramment utilisées. D'autres méthodes ont été développées, mais elles sont moins efficaces et certaines conduisent au produit désiré avec un faible rendement. C'est ainsi que, Parrick et coll[12].ont développé une méthode synthétique d' isatine à partir de l'indole , La bromation de ce dernier, suivi de l'oxydation donne le 3,3-dibromooxindole qui s'oxydent en isatines désirées **7** (Schéma 7).

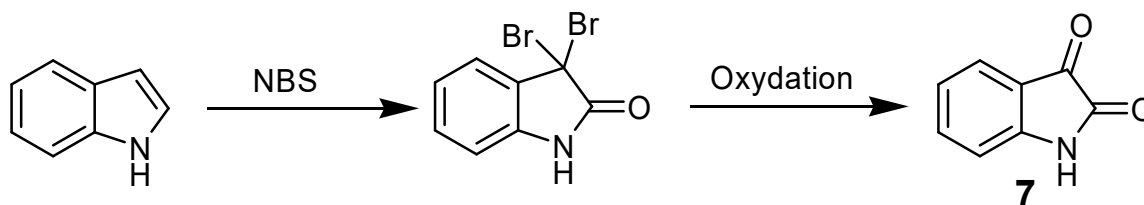


Schéma 7 : nouvelle Méthode

II. Réactivité de l'isatine

L'isatine réagit principalement sur trois sites différents et sa structure peut subir une N-alkylation, N-acylation, une substitution électrophile aromatique en C-5 du cycle benzénique et une substitution nucléophile en C-3 (celui du groupement carbonyle) (Figure 2)

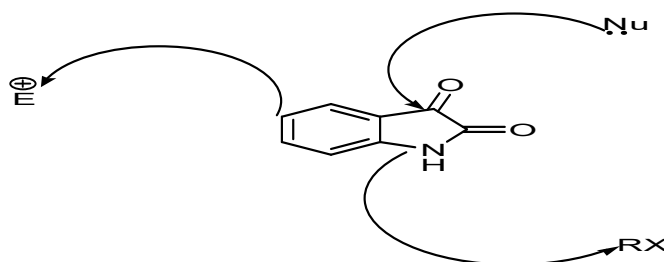


Figure 2: Réactivité de l'isatine

Exemples de réactions qui montrent la réactivité d'isatine :

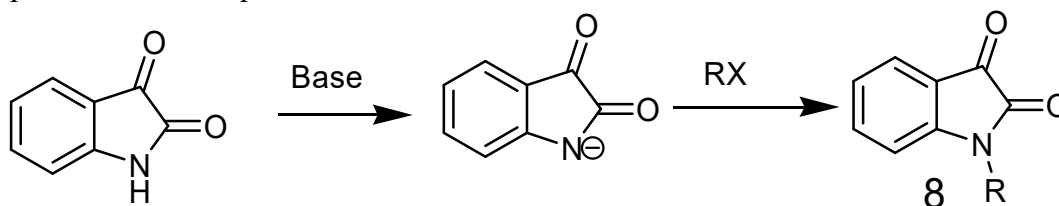


Schéma 8 : Réactivité de l'isatine

1. Alkylation de l'isatine

La littérature rapporte quelques études concernant l'alkylation de l'isatine. Ainsi, Tatsugi et coll[13]. ont développé une méthode pratique pour la conversion du 7-azaindole en 1-alkyl-7- azaisatines, Ces derniers ont été préparés par action du sel de sodium du 7-azaindole sur l'halogénure d'alkyle approprié dans le diméthylacétamide, à température ambiante, suivie de la réaction de bromation et d'oxydation (Schéma 9).

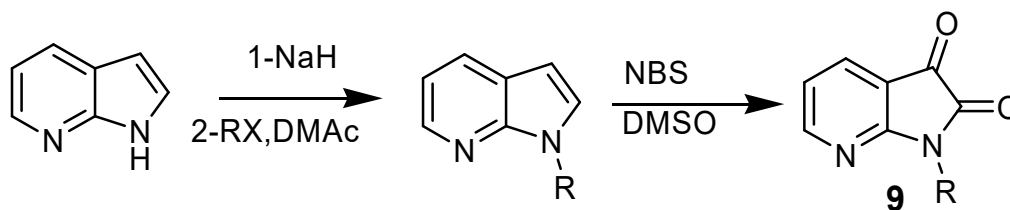


Schéma 9 :synthèse 1-alkyl-7- azaisatines

D'autre part, Arsenijevic et coll[14].ont étudié l'action des sulfates d'alkyles sur l'isatine en présence de soude aqueuse. Ils ont obtenu dans chaque cas un seul produit N-alkylé (Schéma 10).

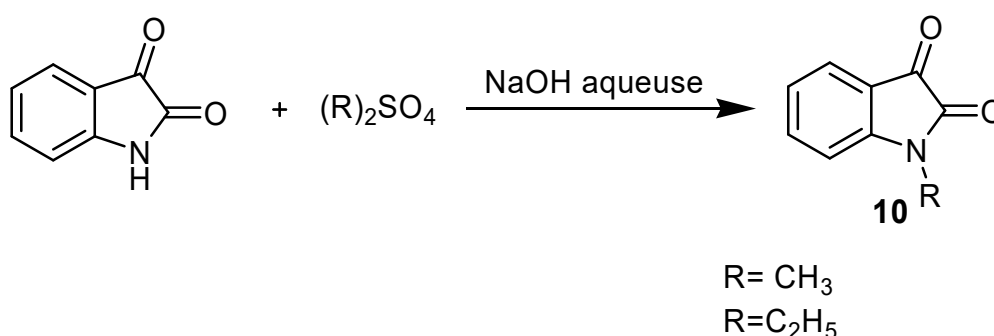


Schéma 10 :l'action des sulfates d'alkyles sur l'isatine

Récemment, Mesropyan et coll [15].ont réalisé la réaction de Mannich des amines secondaires : la morpholine et la pipéridine avec le formaldéhyde sur la 5-fluoroisatine, ils ont obtenu respectivement la 5-fluoro-N-morpholinométhylisatine et la 5-fluoropipéridinométhylisatine avec des bons rendements(Schéma 11).

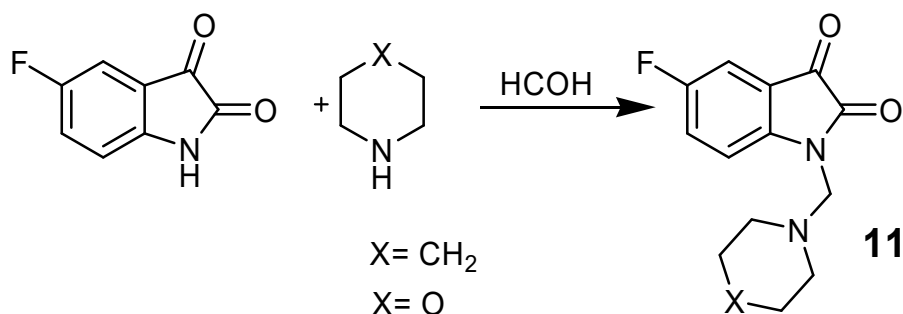


Schéma 11 : synthèse de la 5-fluoropipéridinométhylisatine

La réaction de l'isatine avec le 1,2-dibromoéthane dans l'acétone en présence de quelques gouttes d'éthanolates de sodium à reflux pendant 2 heures permet d'isoler le composé 1-(2-((Z)-2-oxo-3-(2-oxoindolin-3-ylidene) indolin-1-yl)ethyl)indoline-2,3-dione avec un rendement de 52%. Ce composé montre l'activité vers les bactéries Gram négatives (Schéma 12) [16].

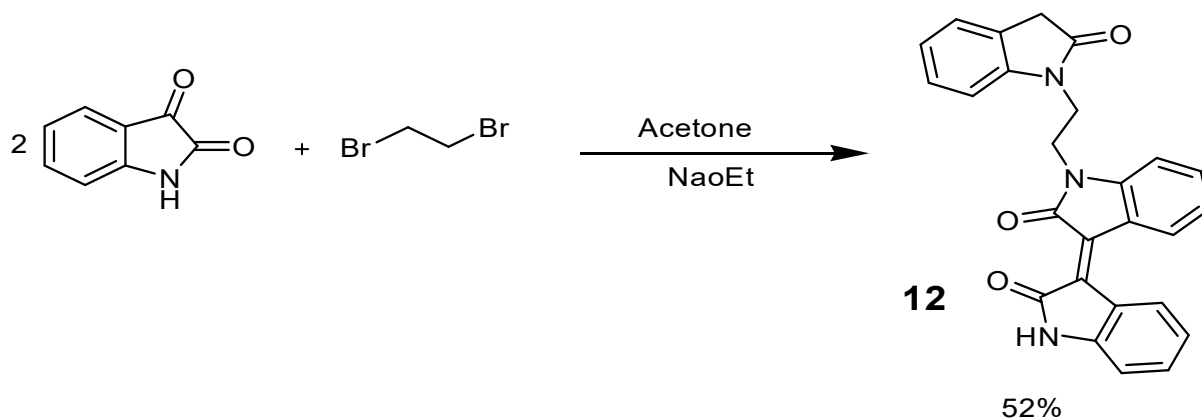


Schéma 12 : synthèse de 1-(2-((Z)-2-oxo-3-(2-oxoindolin-3-ylidene) indolin-1-yl)ethyl)indoline-2,3-dione

L'examen de la littérature montre que la plupart des méthodes décrites pour la Synthèse de N-alkylisatines consistent en la condensation du sel d'isatine obtenu par déprotonation par une base forte, avec des halogénures d'alkyle ou des sulfates d'alkyles.

Afin d'améliorer les rendements des réactions d'alkylation, les chercheurs ont mis au point une nouvelle méthode très efficace : la catalyse par transfert de phase CTP [17]. Selon la nature de la base utilisée, on distingue :

La CTP liquide-liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant

Aprotique tel que le benzène ou le toluène.

La CTP liquide-solide : elle fait intervenir une base moins forte telle que le carbonate de potassium dans le DMF.

Dans notre laboratoire, Y.kharbach, et F. Z. Qachchachi[18], Ont réalisé La réaction de l'isatine avec le 3-bromo-1-phenyl-1-propene dans le DMF dans les CTP avec l'utilisation de K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur pendant 48h à température ambiante permet de récupérer le 1-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione avec un rendement de 86% Schéma (13).

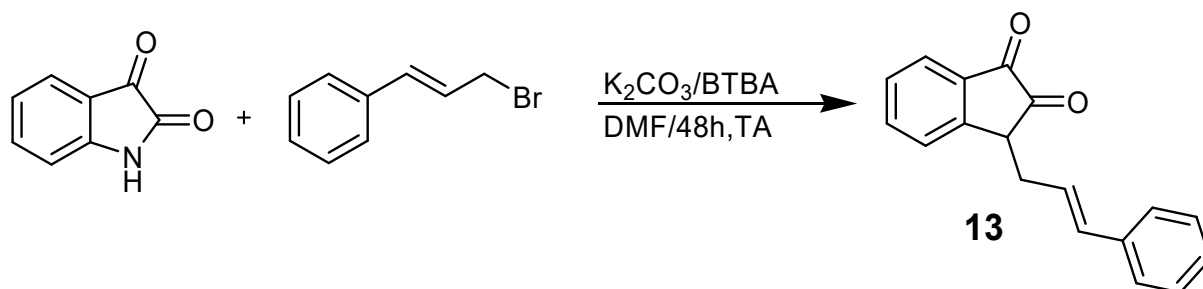


Schéma 13 : synthèse de 1-[(2E)-3-Phenylprop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione

La condensation de l'isatine avec un légers excès de 1,3-dibromopropane dans le DMF dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence d'une quantité catalytique de BTBA et carbonate de potassium comme base pendant 48h à température ambiante, conduit au produit monoalkylé avec un rendement de 74% (Schéma 14) [19].

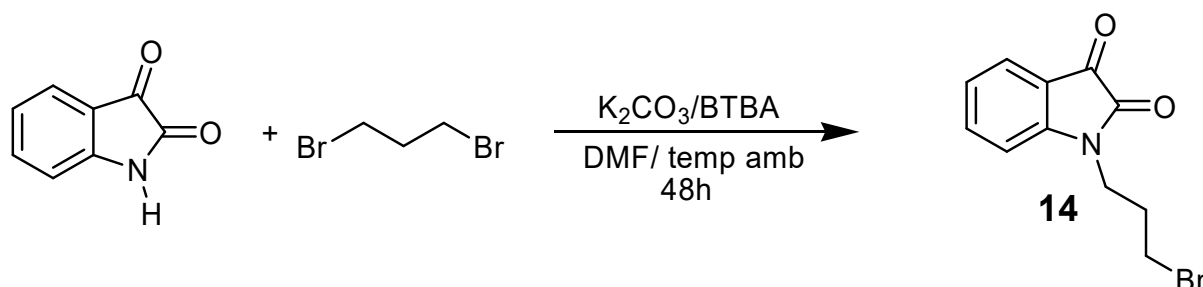


Schéma 14 : Action de 1,3-dibromopropane

la réaction de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione avec le 1,2-Bis(2-chloroethoxy)ethane dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide dans le DMF comme solvant et le bicarbonate de potassium comme une base faible, nous a permis d'isoler le produit N-alkylé (Schéma 15)[20].

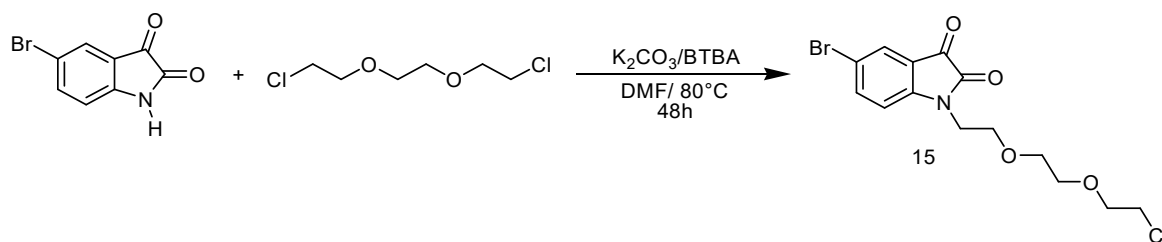


Schéma 15 : Action de 1,2-Bis(2-chloroéthoxy)éthane

L'action du chlorure de benzyle sur la 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione dans le DMF pendant 48 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, permet l'alkylation d'azote avec un bon rendement et la formation de monocristaux (Schéma 16) [21].

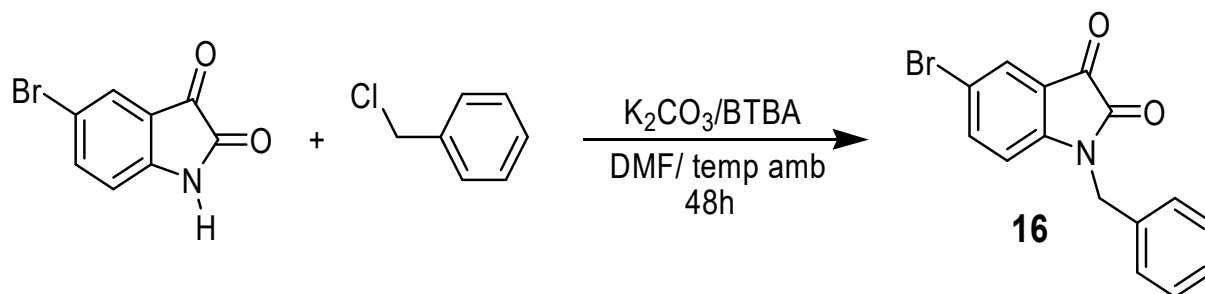


Schéma 16 : Action du chlorure de benzyle

L'alkylation des isatines avec du dichlorhydrate de bis(chloroéthyl)amine à température ambiante, en utilisant des conditions de la catalyse par transfert de phase, a donné une synthèse de oxindoles (Schéma 17) [22].

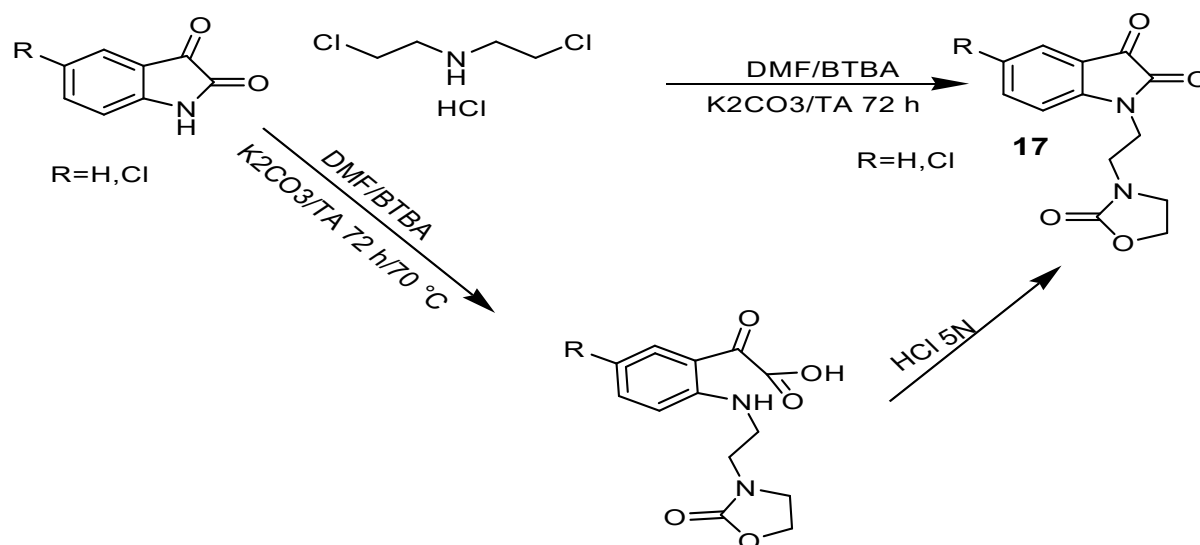


Schéma 17 : Action du dichlorhydrate de bis(chloroéthyl)amine

- Le mécanisme réactionnel pour la formation d'oxindoles (Schéma 18)

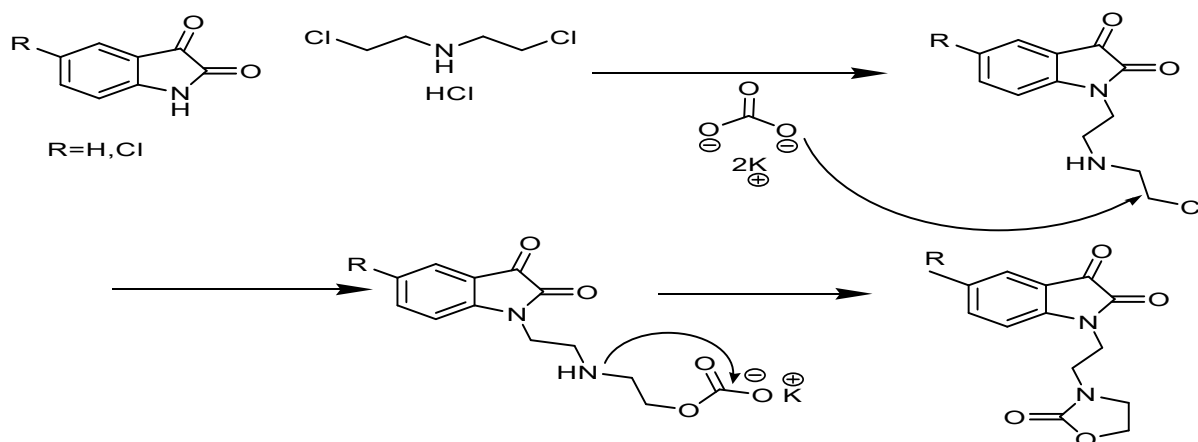


Schéma 18 : Le mécanisme réactionnel pour la formation d'oxindoles

Tiwari et Coll[23], ont réalisé une condensation régiosélective à trois composants simples et respectueux de l'environnement d'ylures d'azométhine non stabilisé générés in situ à partir d'isatines et de L-proline avec un acrylonitrile / acrylate de méthyle pour donner des spirooxindolo pyrrolizidines. La réaction met en évidence l'utilisation de l'eau comme solvant avec de bons rendements (Schéma 19).

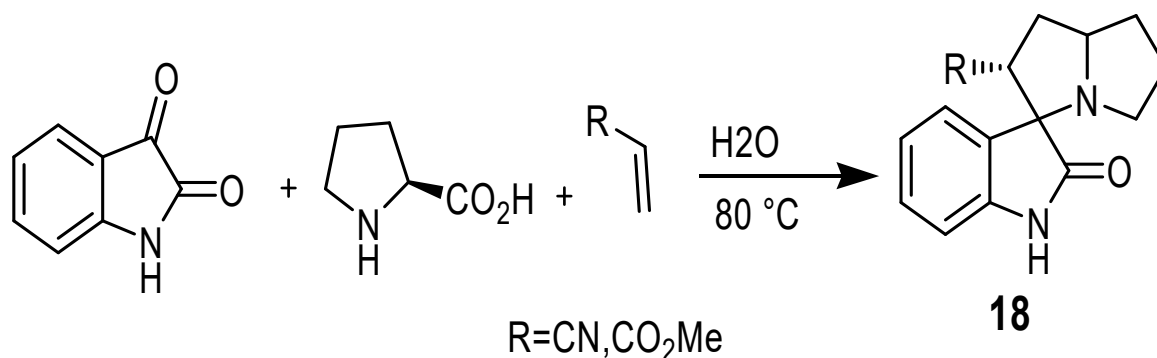


Schéma 19: synthèse des spirooxindolo pyrrolizidines

Mécanisme de formation régiosélectif de spirooxindolo pyrrolizidines (Schéma 20).

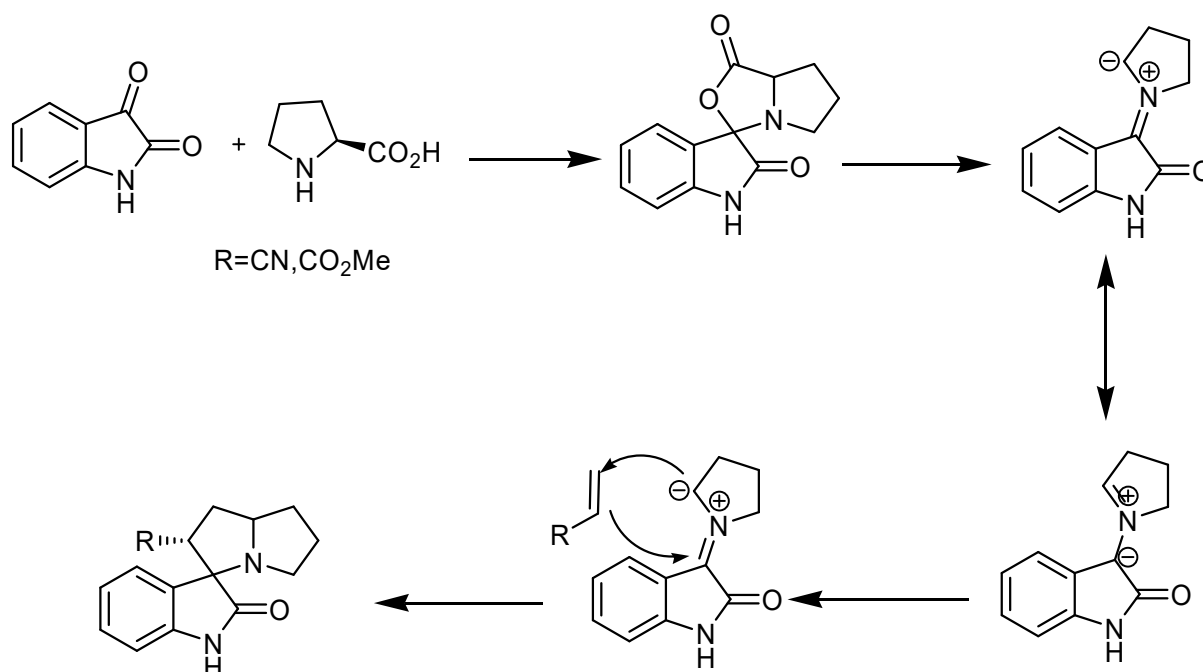


Schéma 20 : Mécanisme de formation régiosélectif de spirooxindolo pyrrolizidines

Swathi et Coll[24].ont rapporté la synthèse de la 5-hydroxy isatine semi-carbazone par réaction de condensation entre 5-hydroxyisatine et semicarbazide dans l'éthanol au reflux en présence de gouttes d'acide acétique (schéma 21).

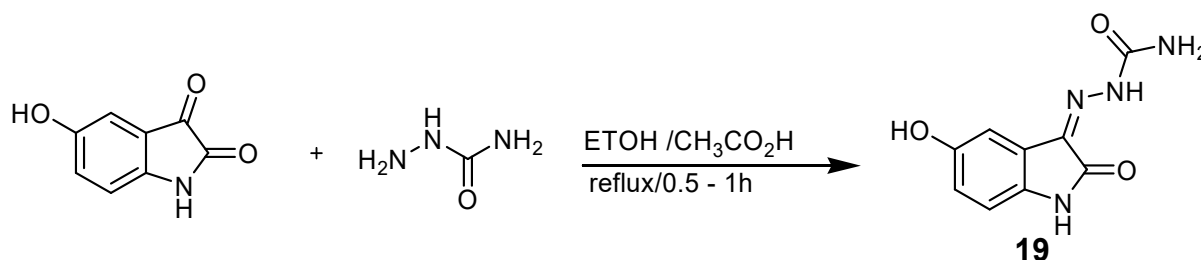


Schéma 21 : synthèse de la 5-hydroxy isatine semi-carbazone

2. Réactivité du noyau aromatique

Les isatines avec des substituants liés au noyau aromatique sont généralement obtenus à partir des anilines substituées, ils peuvent être synthétisés par substitution électrophile aromatique. La nitration d'isatine s'effectue dans un mélange sulfonitrique qui aboutit à la formation de 5-nitroisatine, le contrôle précis de la température est nécessaire, si non un mélange de produits nitrés est obtenu [25].

La bromation de l'isatine dans un milieu acide en présence des alcools donne le 5,7-dibromo-3,3-dialkyloxindole, La monobromation en position 5 peut être réalisée, en utilisant de la *N*- bromoacétamide dans un milieu d'acide acétique, La 5-Bromoisatine peut subir une arylation à l'aide d'un aryle par la réaction de Suzuki catalysée par le palladium. Récemment, le 4,6-dibromoisatine, un intermédiaire clé dans la synthèse de convolutamydine a été préparée par bromation d'un dérivé de 5-aminoisatinedans l'éthanol (Schéma 22) [26].

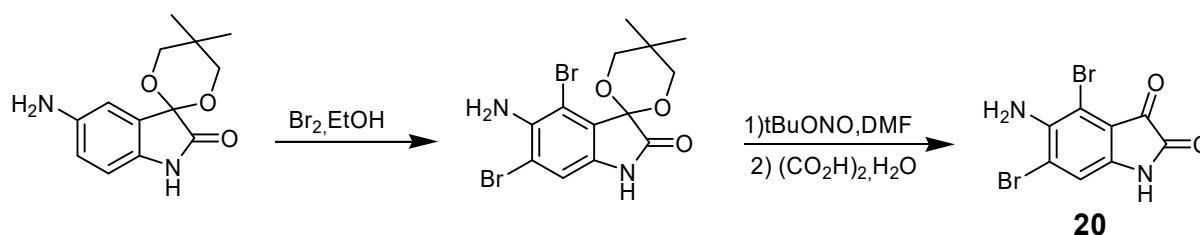


Schéma 22 : La bromation de l'isatine

3. Les différentes applications de l'isatine

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

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

a. Oxydation

L'oxydation de l'isatine en utilisant, soit le peroxyde d'hydrogène ou l'anhydride chromique donne l'anhydride isatoïque (Schéma 23).

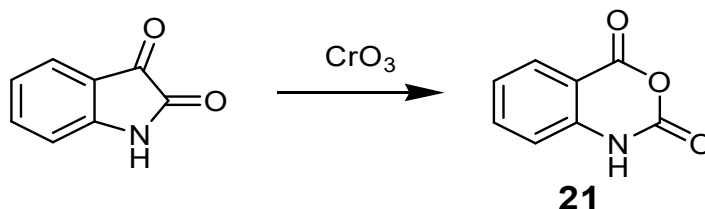


Schéma 23 :oxydation de l'isatine

L'anhydride isatoïque peut être condensé avec la proline dans des solvants polaires aprotiques à haute température, ou dans une réaction catalysée par une enzyme (la catalase),

pour donner le pyrrolo[1,4]benzodiazépine, un modèle structurel trouvé dans certains antibiotiques antinéoplasiques (Schéma 24)[27-28].

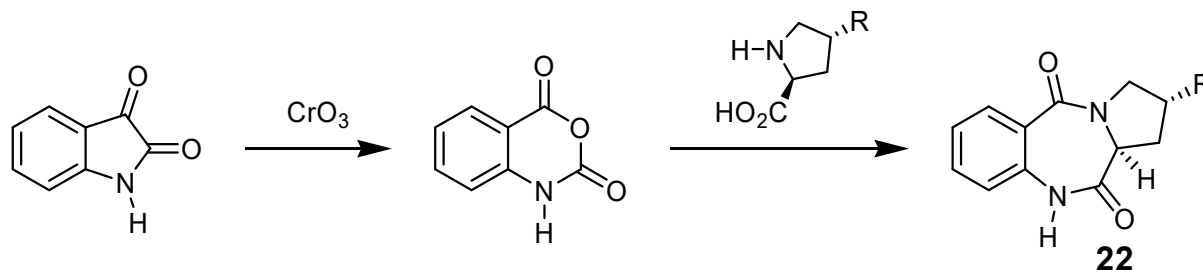


Schéma 24 : pyrrolo[1,4]benzodiazépine

b. Réduction

La réduction de l'isatine avec l'hydruire de lithium et d'aluminium dans de la pyridine donne des indoles avec des rendements modérés. Cependant, l'utilisation de THF comme solvant sous une atmosphère inerte, donne des rendements plus élevés (86-92%) [29]. Les isatines peuvent avoir une réaction d'alkylation chimiosélective au niveau des positions N-1 et C-3. La réduction de ces composés en utilisant des hydrures métalliques conduit aux 1- ou 3-alkylindoles (Schéma 25) [30].

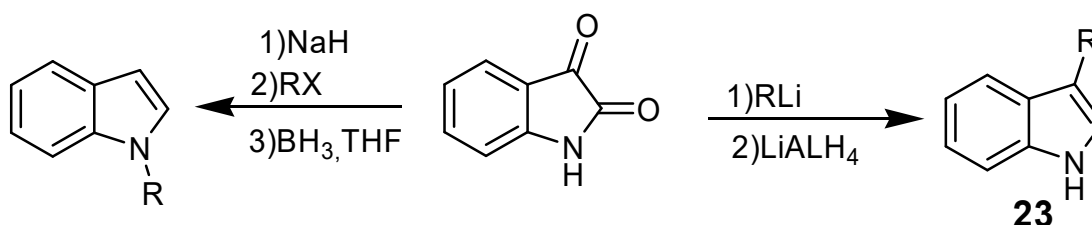


Schéma 25 : Réduction

c. Attaque nucléophile en C-2 et C-3

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

d. Les amines et leurs dérivés

L'isatine réagit avec l'hydroxyde d'ammonium ou l'acétate d'ammonium pour former un mélange de composés. Parmi ceux, l'acide isamique et l'isamide. L'acide isamique peut être considéré comme un dimère formé par addition/condensation d'un équivalent de l'ammoniac avec deux équivalents d'isatine. La formation de l'intermédiaire subit une lactonisation suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire. L'action d'une deuxième molécule d'ammoniac conduit à l'amide (Schéma 26) [31].

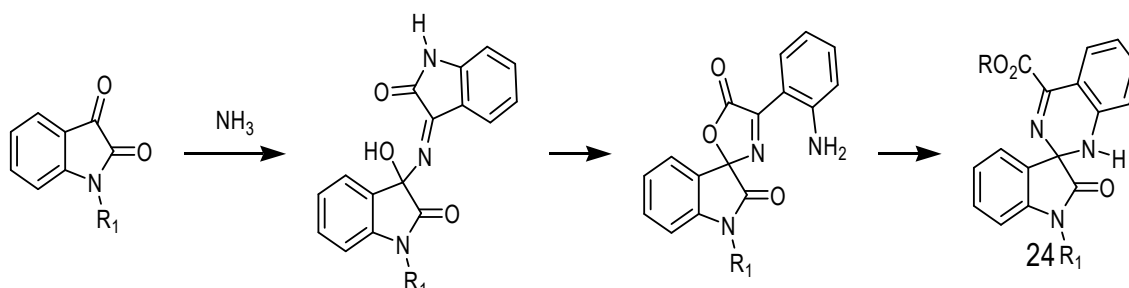


Schéma 26 : Réactivité de les amines et leurs dérivés

4. Synthèse de l'oxindole et dioxindole

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

Les dioxindoles peuvent être obtenus à partir de l'isatine par réduction ou par addition du carbanion à la fonction cétone C-3. Parmi les méthodes les plus utilisées pour la réduction de l'isatine en dioxindole, on trouve l'utilisation de Zn/HgCl₂ au reflux dans le benzène, le Fe/HCl dans une solution aqueuse de l'éthanol, la réduction électrochimique et photochimique, ainsi que la *N*-méthylisatine peut être réduite en dioxindole par réaction avec le tétracarbonylhydridoferrate de potassium (K₂Fe(CO)₄) [32].

Les oxindoles peuvent être préparés par la réduction, soit de dioxindole, ou de l'isatine. Les réductions ont été réalisées à l'aide du phosphore rouge et l'acide iodique, par l'utilisation de H₂S dans la pyridine, ou par la réaction de Wolf-Kishner [33]. En présence de l'EtOH ou l'*i*-propanol. La condensation de l'isatine avec l'oxindole en milieu acide permet d'isoler

l'isoindego. La réduction diastéroselective de ce dernier en présence de Zn/AcOH, suivie d'un réarrangement acido-catalysé, conduit au diazacrisenodione (Schéma 27) [34].

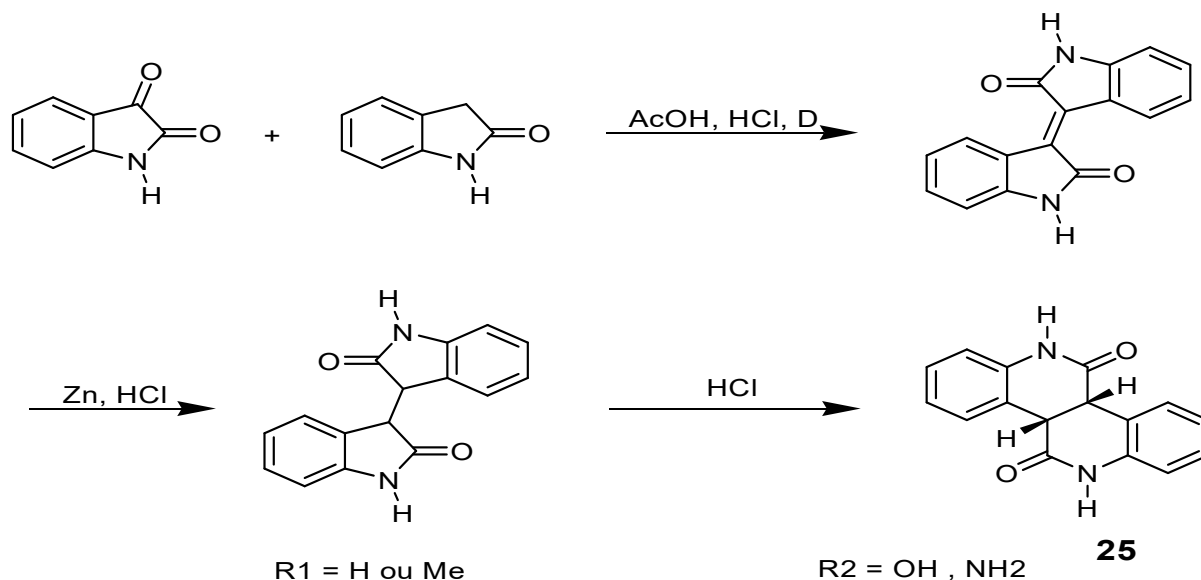


Schéma 27: synthèse de Les oxindoles et les dioxindoles

5. Les complexes métalliques

Le fragment cis α -dicarbonyle est un bon substrat pour la synthèse des complexes métalliques, seuls ou avec d'autres ligands. Leurs dérivés sont utilisés comme ligands et principalement ceux qui sont substitués en position C-3 tels que l'isatine-3-hydrazone et l'isatine-3-imines portant un cycle hétéroaromatique supplémentaire. De cette manière, les bases de Schiff formées à partir d'un gel de silice sont utiles pour les cations divalents et de Fe (III) (Figure 3)[35].

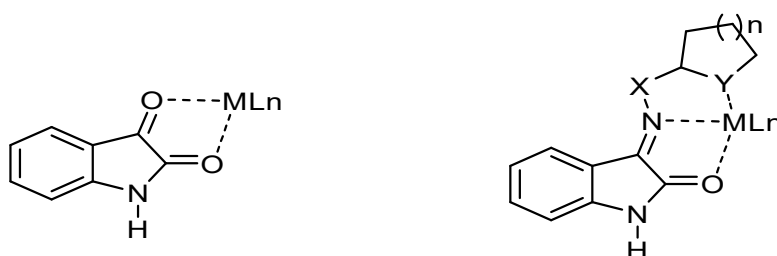


Figure 3 :Complexe Métallique

En raison de sa capacité à lier des ions ferriques, l'isatine-3-thiosemicarbazone peut être utilisé pour former des composites magnéto-polymères avec du poly (chlorure de vinyle) [36].

III. Cyclo addition 1,3 dipolaire

1. Introduction

Les dérivés de l'isatine biologiquement actifs possèdent généralement, à des degrés divers, les mêmes propriétés pharmacologiques: anxiolytique, anticonvulsivante, antimicrobienne la modification chimique, liée à la nature des substituants en positions 1, 3 et 5 de l'isatine, a une influence sur l'activité biologique de la molécules (figure 4) [37].

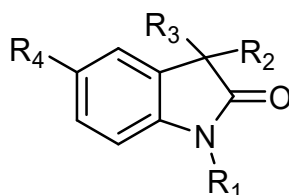
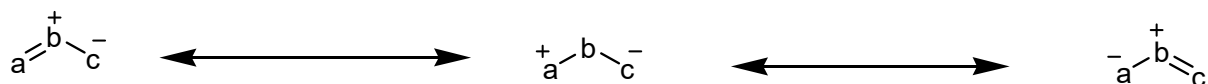


Figure 4 :Dérivés de L'isatine

Vu l'intérêt biologique que peut avoir cette classe de composés, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels susceptibles de présenter des applications pharmacologiques potentielles et renferment l'indolinone, l'oxadiazoline, le dioxazoline, le 1,2,3-triazole, l'isoxazoline et l'isoxazole. Pour cela, nous avons accédé à cette synthèse via réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec l'isatine et ses dérivés alkylés. Les dipôles-1,3 que nous avons retenu pour la réalisation de ce travail sont les nitrilimines, les oxydes de nitrile et les azides.

Les réactions de cycloaddition sont parmi les réactions les plus utilisées en chimie organique pour la synthèse de nombreux nouveaux systèmes hétérocycliques. Les principes généraux de la cycloaddition dipolaire-1,3 sont introduits par Huisgen et coll[38].En 1963. Un dipôle-1,3 est une entité chimique qui existe en équilibre entre plusieurs formes en résonance électronique de 4e- délocalisés sur trois centres. Nombreux dipôles-1,3 peut être obtenue, à partir de différentes combinaisons de carbone, oxygène et d'azote. Huisgen a classé le dipôle-1,3 de type allyle de structure coudée (Schéma 28).



structure de type allyle

Schéma 28 : structure de type allyle



Et le type allène propargyle de structure linéaire (Schéma 29).

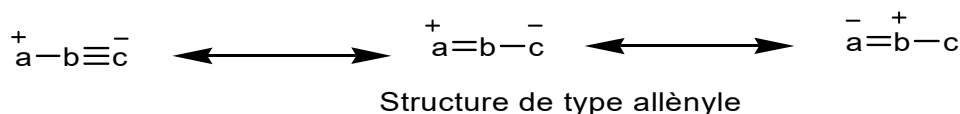


Schéma 29 : structure de type allényle

La dissymétrie de charge sur les différents sites du dipôle-1,3 permet de l'engager dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec un système à liaison multiple appelé dipolarophile. Leur condensation conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq centres (Schéma 30).

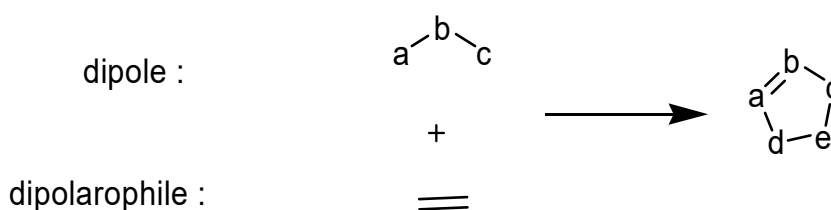


Schéma 30 : le dipole et dipolarophile

2. Les oxydes de nitriles

Les oxydes de nitriles sont des dipôles-1,3 réactifs vis-à-vis des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone-hétéroatome (azote, soufre ou oxygène). Cependant, ils permettent l'accès à la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques.

Ils se présentent sous forme $Ar-C\equiv N^+-O^-$ et sont préparés, in situ, car ils ont une forte tendance à se dimériser ou à se polymériser en se transformant en isocyanate et en 2-oxyde-1, 2,5-oxydiazolefuroxane. Ils sont obtenus à partir des chlorures d'acide hydroxamiques (Schéma 31) [39].

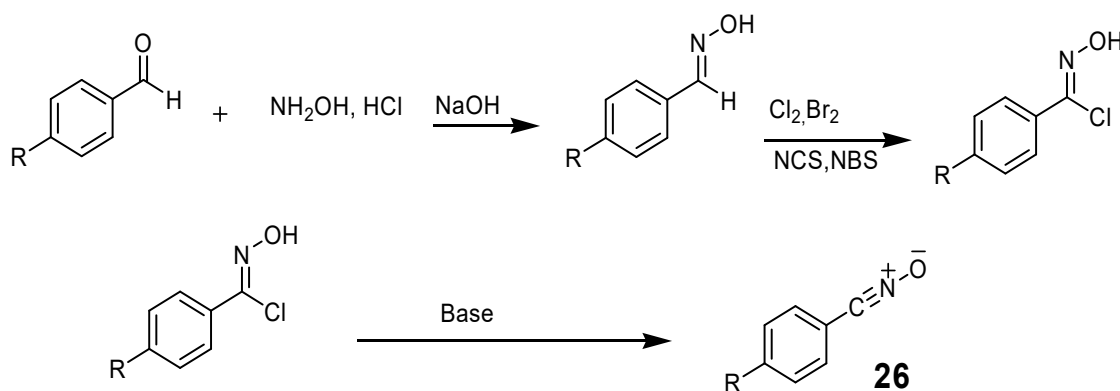


Schéma 31 : synthèse des oxydes de nitriles

3. Réactivité des oxydes de nitrile

Weinder-wells et coll[41], ont isolé deux régioisomères issus de la réaction de cycloaddition de l'oxyde de nitrile sur un dérivé de l'acide cinnamique. La réaction est péri et non régiosélective. Les pourcentages des deux régioisomères dépendent de la nature du substituant lié aux carbonyles (Schéma 32).

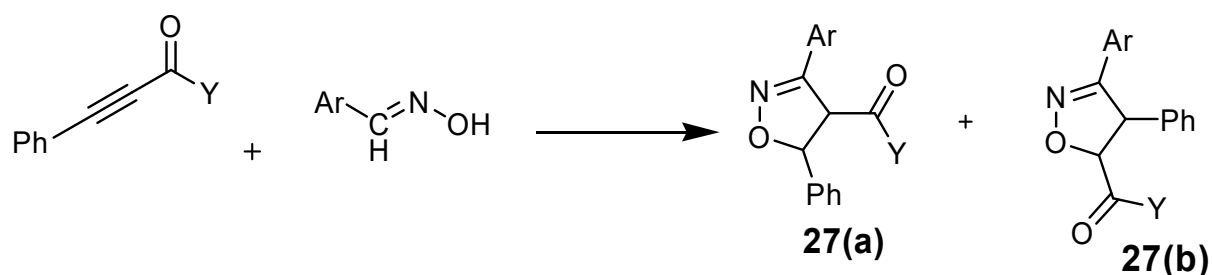


Schéma 32 :réactivité des oxydes nitriles

Nair et coll[42],ont condensé des oxydes d'arylonitrile sur la 3,5-ditertiobutyl-1,2-benzoquinone, ils ont obtenu deux composés régiosélectivement issus d'une en position 1 et celle en position 2. Les doubles liaisons carbonés-carbonés ne sont pas affectées par le dipôle (Schéma 33).

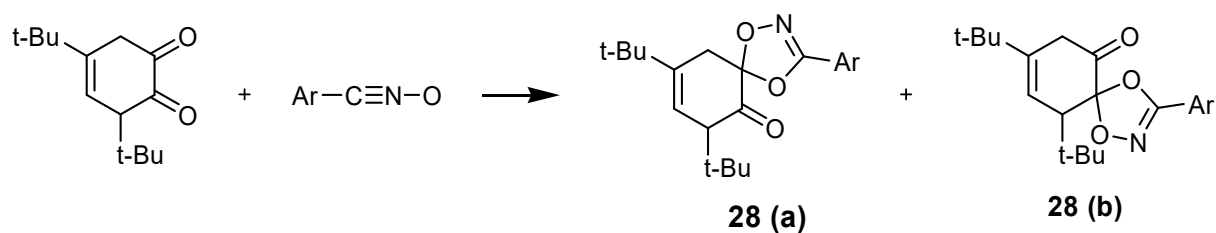


Schéma 33 : condensation des oxydes de nitrile

Nair et coll [42], ont étudié la réaction de nitrile ylide généré, in situ, en présence d'une Base à partir du chlorure de 4-nitro-N-benzylbenzimidoyl 83 avec l'isatine dans le benzène à Température ambiante. La réaction a conduit à une oxazoline liée à un spiro oxindole 84 avec un rendement de 80% (Schéma 34).

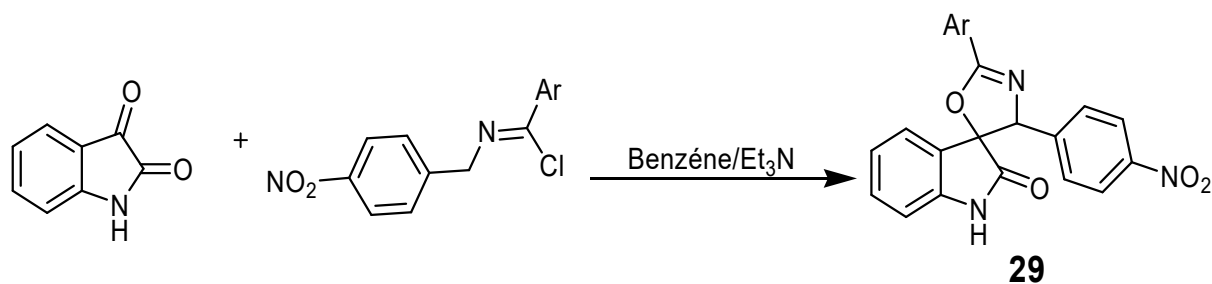


Schéma 34 : synthèse d'oxazoline liée à un spiro-oxindole

La réaction entre l'isatine (**a**) et pyrrolidine-2-carboxylic acide (**b**) pour former un Dipôle qui sera additionné sur le (3)5-benzylideneimidazolidine-2,4-diones (**c**) qui Joue le rôle dipolarophile afin de préparer le spiro-oxindole (**30**) (Schéma 35) [43].

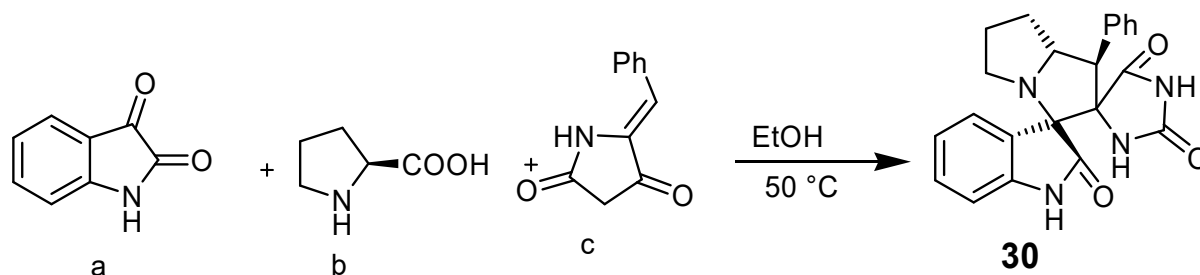


Schéma 35 : synthèse de spiro-oxindole

La réaction de condensation de l'oxyde p-méthoxyarylnitrile, préparé in-situ par action de l'eau de Javel sur la p-méthoxybenzaldehyde oxime, avec l'isatine et la N-benzylisatine dans un milieu biphasique (eau/éthanol) à 0 °C pendant 5 heures. Elle conduit, à la formation d'un seul cycloaddition de dipôle sur le groupement dipolarophile C-O en position 3 (Schéma 36) [44].

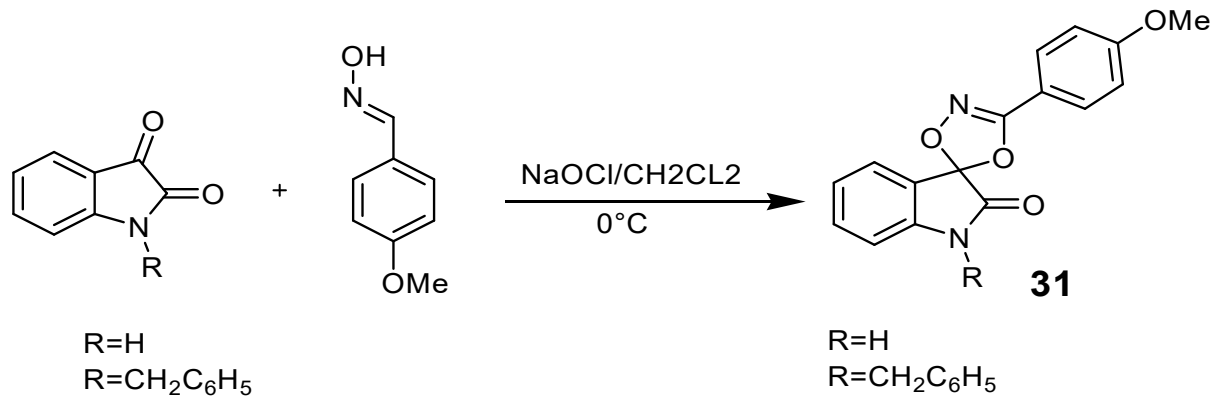


Schéma 36 : la condensation de l'oxyde p-méthoxyarylnitrile



Partie théorique
Les réactions d'alkylation des indol-2,3-
diones et cycloaddition dipolaire-1, 3



Introduction

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

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

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

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

I. Alkylation de l' isatine, caractérisation spectrale

1. Action des chaines carbonées monohalogénées

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

Y.Kharbach et all [44] , ont préparé de nouveaux dérivés de la 5-bromo-isatine en réalisant des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP), par différents agents alkylants (bromoalcanes à longues chaines) dans le DMF avec l'utilisation de K_2CO_3 comme base en présence d'une quantité catalytique de BTBA pendant 48h, conduisent aux *N*-alkylisatines avec de bons rendements (Schéma 37).

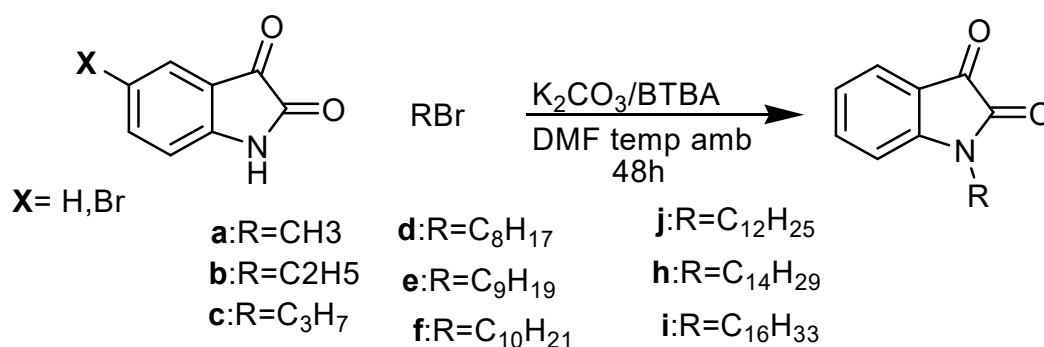


Schéma 37 : Alkylation des chaînes carbonées monohalogénés

Pour préparer de nouveaux composés qui peuvent être utilisés, comme précurseurs dans les réactions de cyclo addition, nous avons choisi de faire réagir la 5-bromo-1*H*-indole-2,3-dione avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant (Schéma 38).

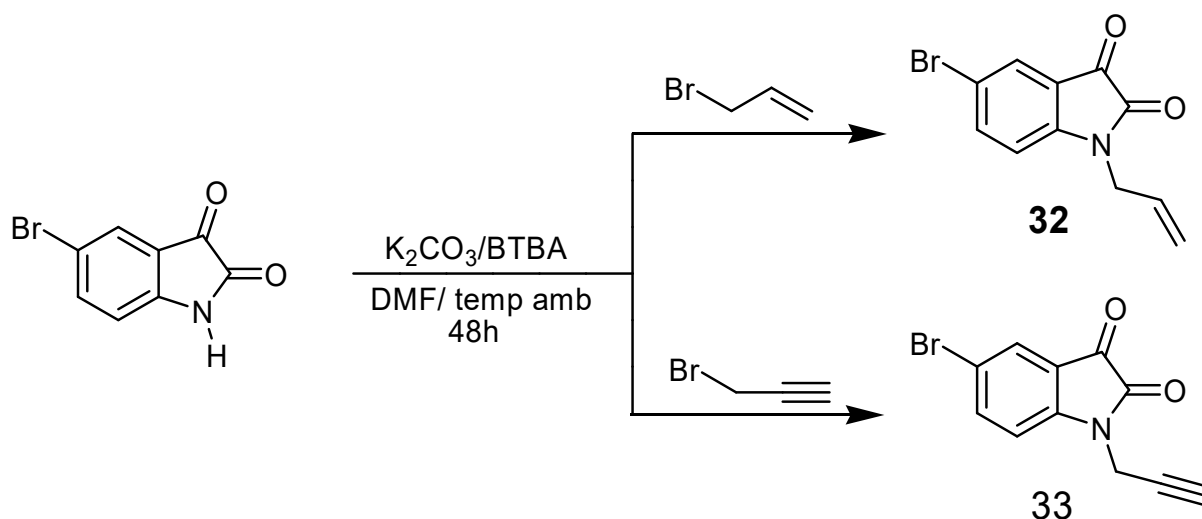


Schéma 38 : précurseurs dans les réactions de cyclo addition

Le spectre de RMN ¹H du composé **32** révèle le signal du proton (CH=CH₂), sous forme d'un massif à 5.72 ppm, et d'un multiplet à 5.22 ppm attribuable au méthylène vinyliques (=CH₂) déblindés par effet anisotropique. On note ainsi la présence d'un doublet ditriplet à 4.3 ppm correspondant au groupement méthylène (N-CH₂) (Figure 5).

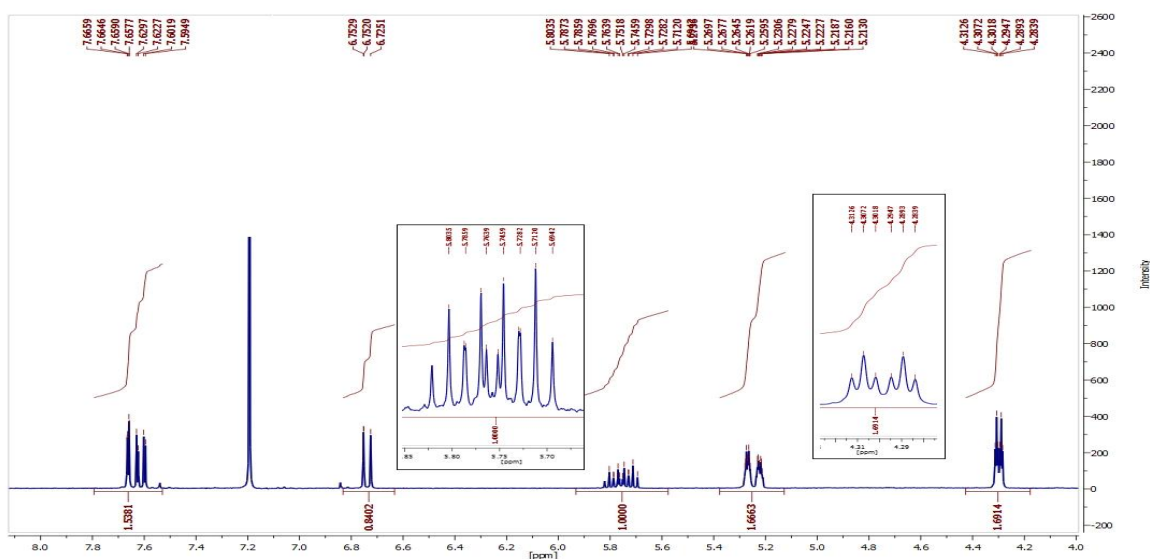


Figure 5 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **32**.

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **32**, on peut noter la présence de deux signaux à 148.1 et 120.8 ppm correspondant aux deux carbones quaternaires, et trois signaux à 112.6, 103.1 et 42.5 ppm correspondant aux carbones vinylique (Figure 6).

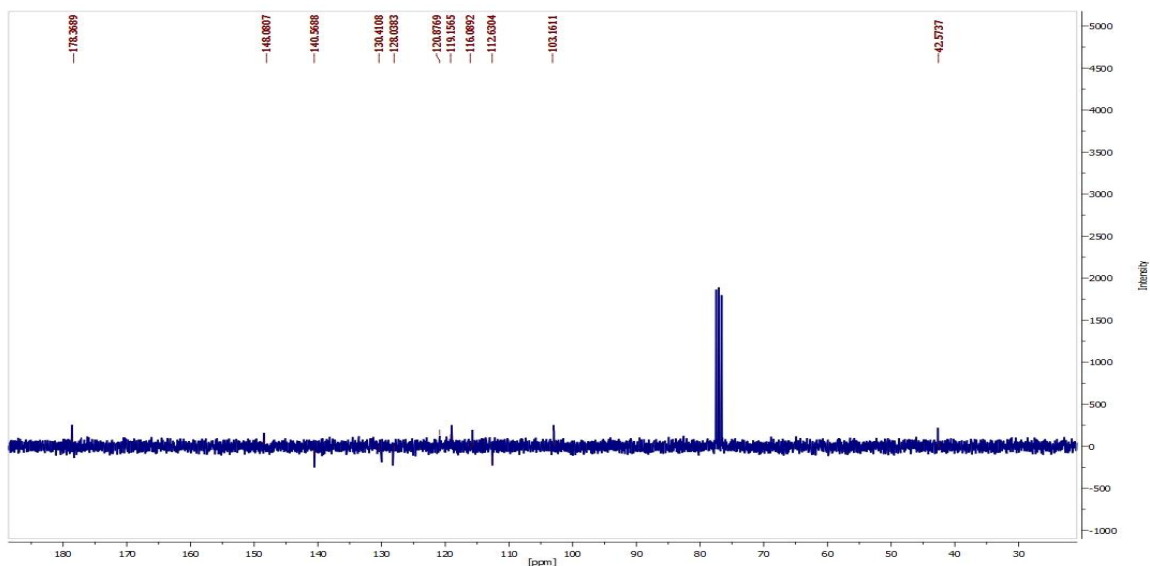


Figure 6 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **32**.

Le spectre de RMN ^1H du composé **33**, révèle les signaux du groupe propargyle : un doublet à 4.5 ppm intégrant les protons méthyléniques et un triplet à 2.3 ppm attestant la présence de proton CH du l'alcyne (Figure 7).

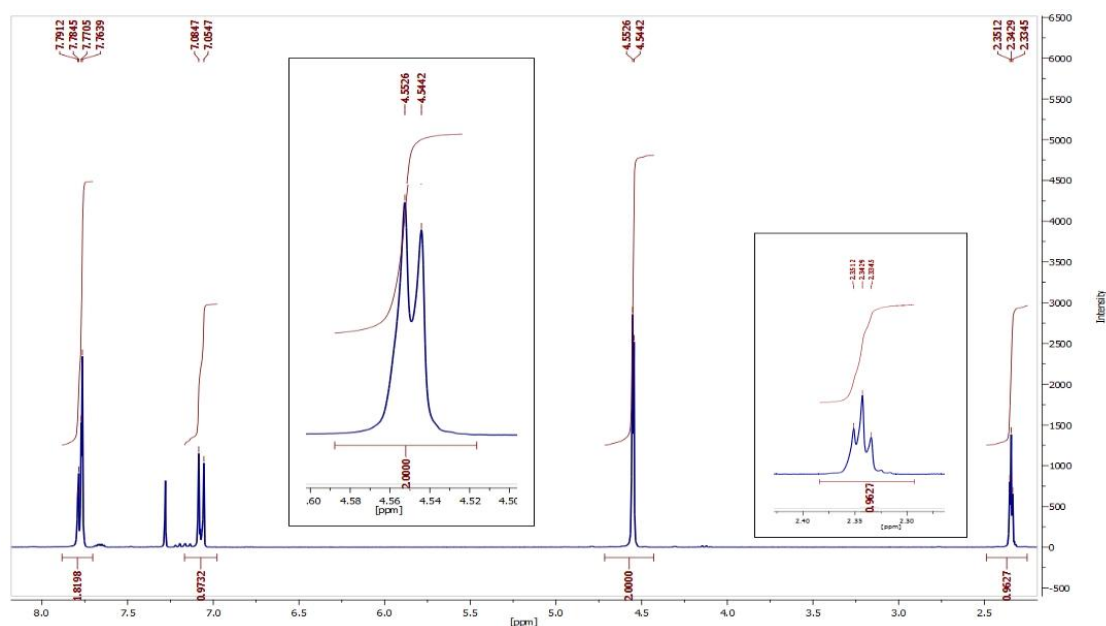


Figure 7 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **33**.

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

La réaction de la 5-bromo-1H-indole-2,3-dione avec le chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diethylethylamine et de 2-chloro-N, N-dimethylethylamine dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/solide dans le DMF comme solvant et le bicarbonate de potassium comme base faible, nous a permis d'isoler le produit N-alkylé (Schéma 39).

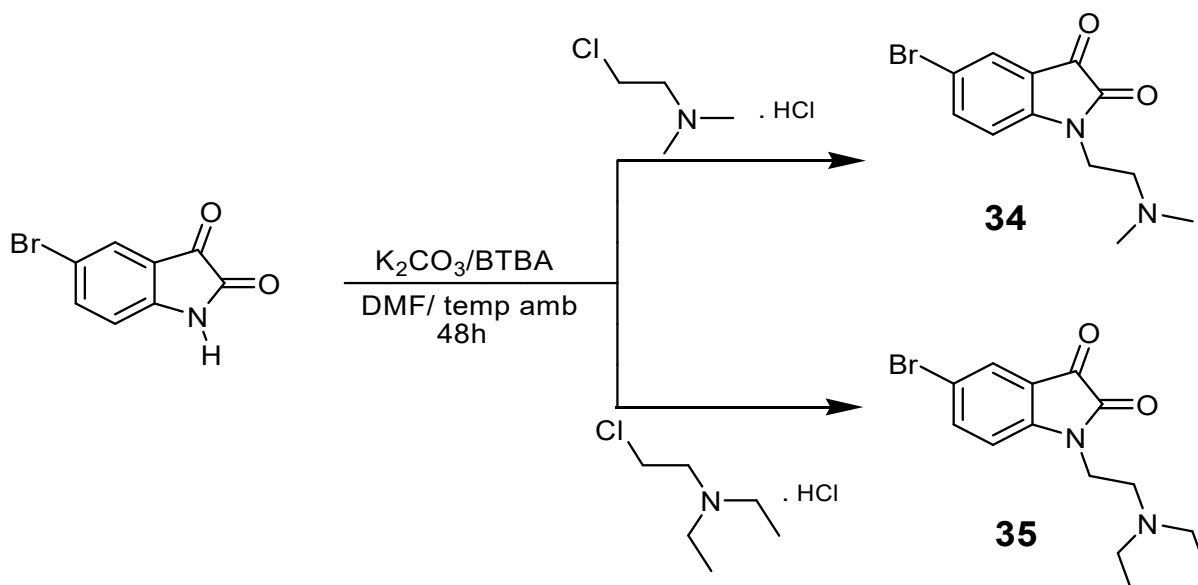


Schéma 39 : Action du chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diethylethylamine et de 2-chloro-N,N-dimethylethylamine

Le spectre RMN¹H du composé **34**, met en évidence les signaux relatifs aux protons aromatiques entre 7,52 et 8.71 ppm et ceux correspondants aux groupement méthylènes à 2.9 et 4.6 ppm (Figure 8).

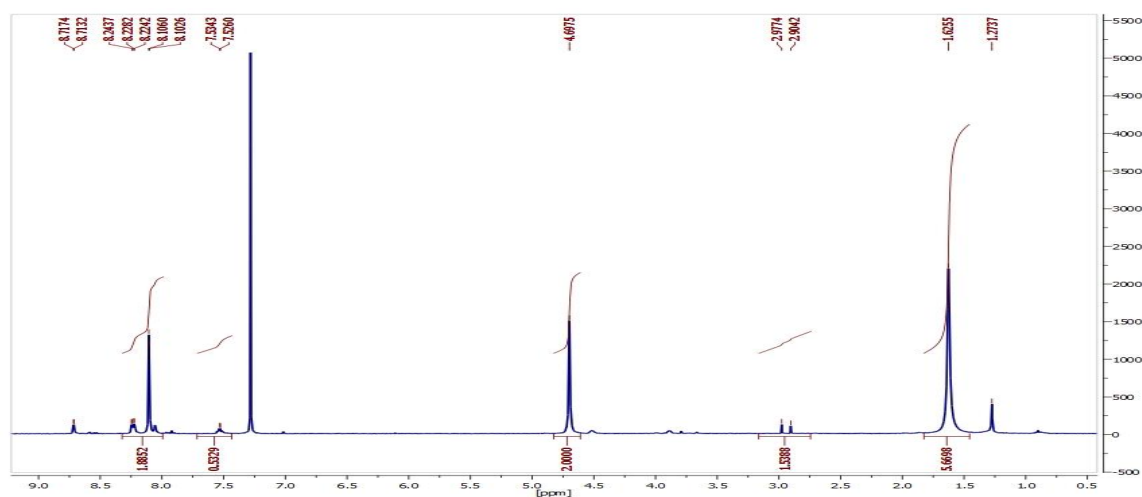


Figure 8: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) du composé **34**.

Le spectre RMN¹³C du composé **34** présente les signaux dus aux groupements méthylènes à 61.3 et 52.1 ppm. Les carbones aromatiques résonnent entre 140.9 et 112.3 ppm (Figure 9).

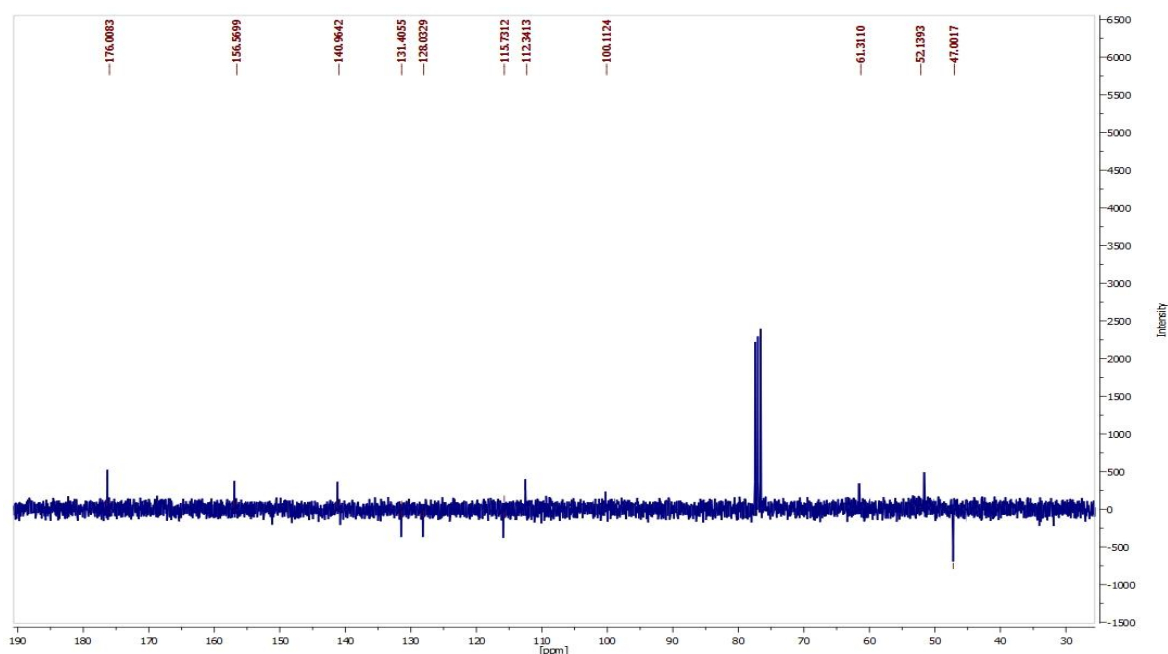


Figure 9: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) du composé **34**.

II. Cycloaddition 1, 3 dipolaire, caractérisation spectrale

1. Action de 4-chlorobenzaldéhyde oxime

La réaction de condensation de la 4-chlorobenzaldéhyde oxime est préparée par l'action de l'eau de Javel sur l'oxime avec N-alkylisatine dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 4 heures. Elle conduit à la formation du Composé **37** (Schéma 41).

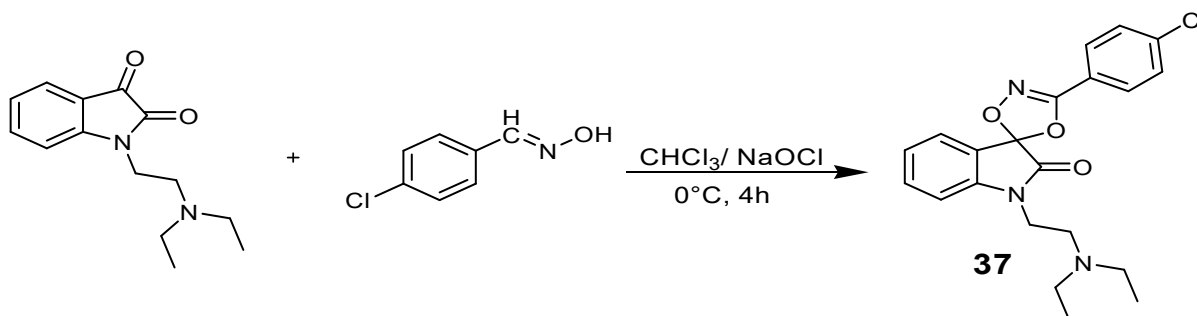


Schéma 41 : Action de la 4-chlorobenzaldéhyde oxime

Le spectre de RMN ¹H du composé **6** présente un triplet (CH₃-) à 1.1 ppm et un quadruplet (-CH₂-) à 2.6 ppm et un triplet à 3.85 ppm. Les protons des cycles aromatiques apparaissent sous forme d'un signal massif entre 7.05 et 7.67 ppm (Figure 11).

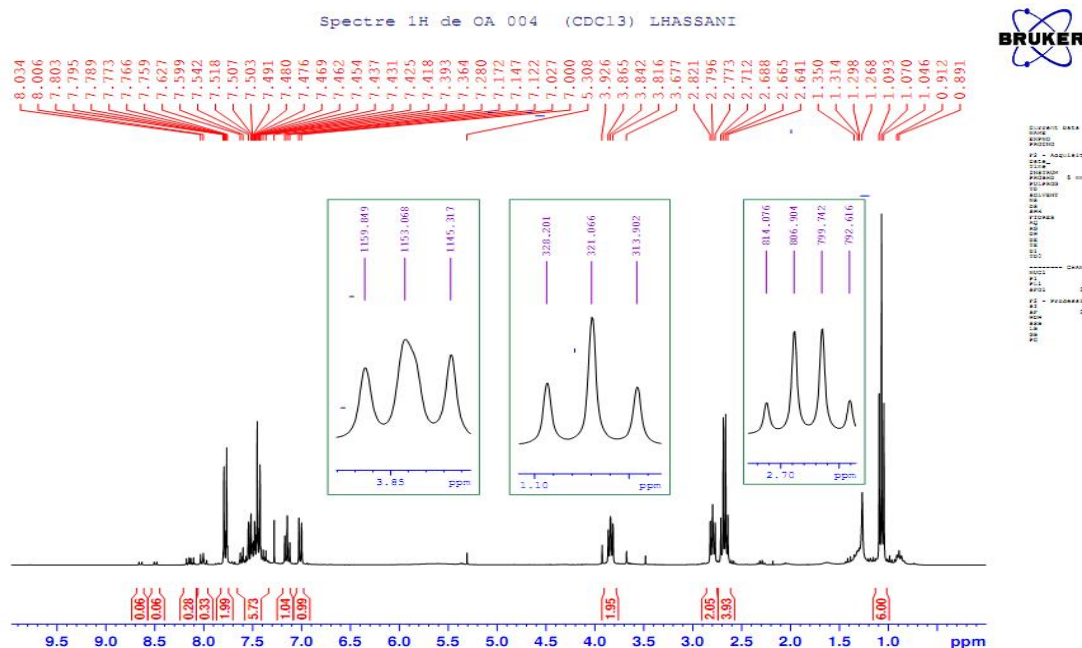


Figure 11 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 75 MHz) du composé **37**.

Le spectre RMN ^{13}C du composé **37**, révèle essentiellement les signaux relatifs aux carbones des cycles aromatiques entre 119.5 et 168 ppm (Figure 12).

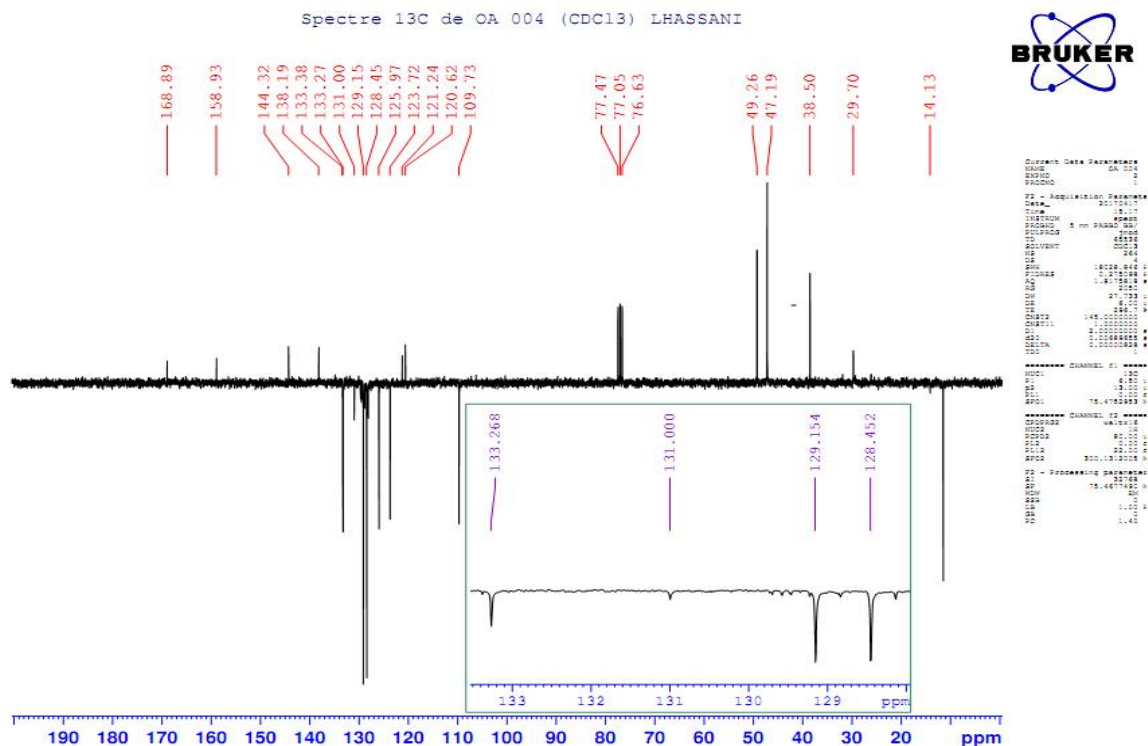


Figure 12 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl₃ ; 75 MHz) du composé **37**.

1. Action de benzaldéhyde oxime

Nous nous sommes intéressés à la réactivité des nitriloxydes vis-à-vis des doubles liaisons exocycliques carbone-carbone. Cette réaction entre le composé **32** et le benzaldéhyde oxime conduit à deux cycloadduits **38(a)** et **38(b)** avec un bon rendement. Le composé **38(a)** résulte d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5-bromo isatine, et le deuxième composé **38(b)** provient à la fois d'une cycloaddition dipolaire sur la double liaison carbone-oxygène en position 3 et d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de 5-bromo isatine (Schéma 42).

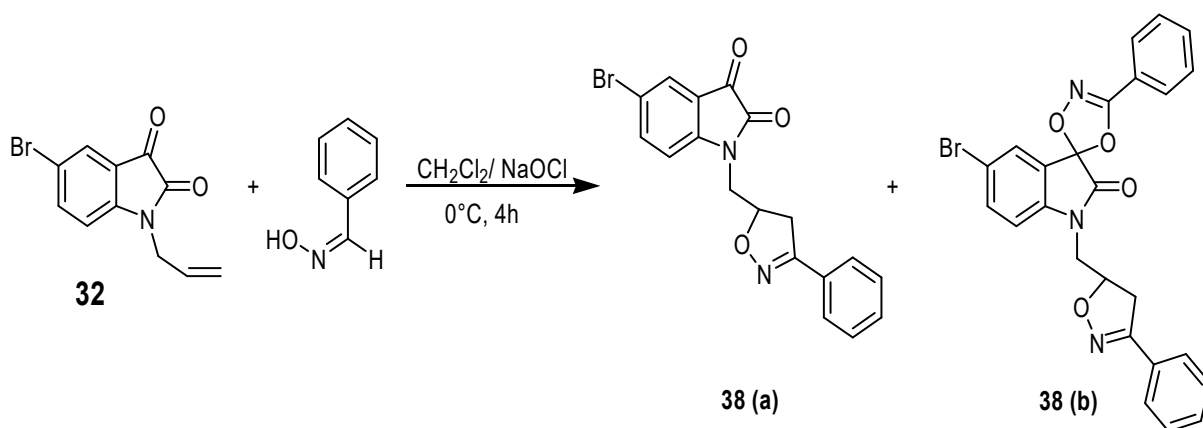


Schéma 42 : Action de benzaldéhyde oxime

Le spectre de RMN ^1H du composé **38 (a)** dans le CDCl_3 montre la présence d'un multiplet vers 5.08 ppm relatifs au proton en position 5 du noyau dihydroisoxazolinique, et l'absence du groupe allyle par l'existence des signaux entre 3.25 ppm et 4.08 ppm relatifs aux protons du noyau dihydroisoxazolinique et des protons CH_2 adjacents à l'atome d'azote (Figure 13).

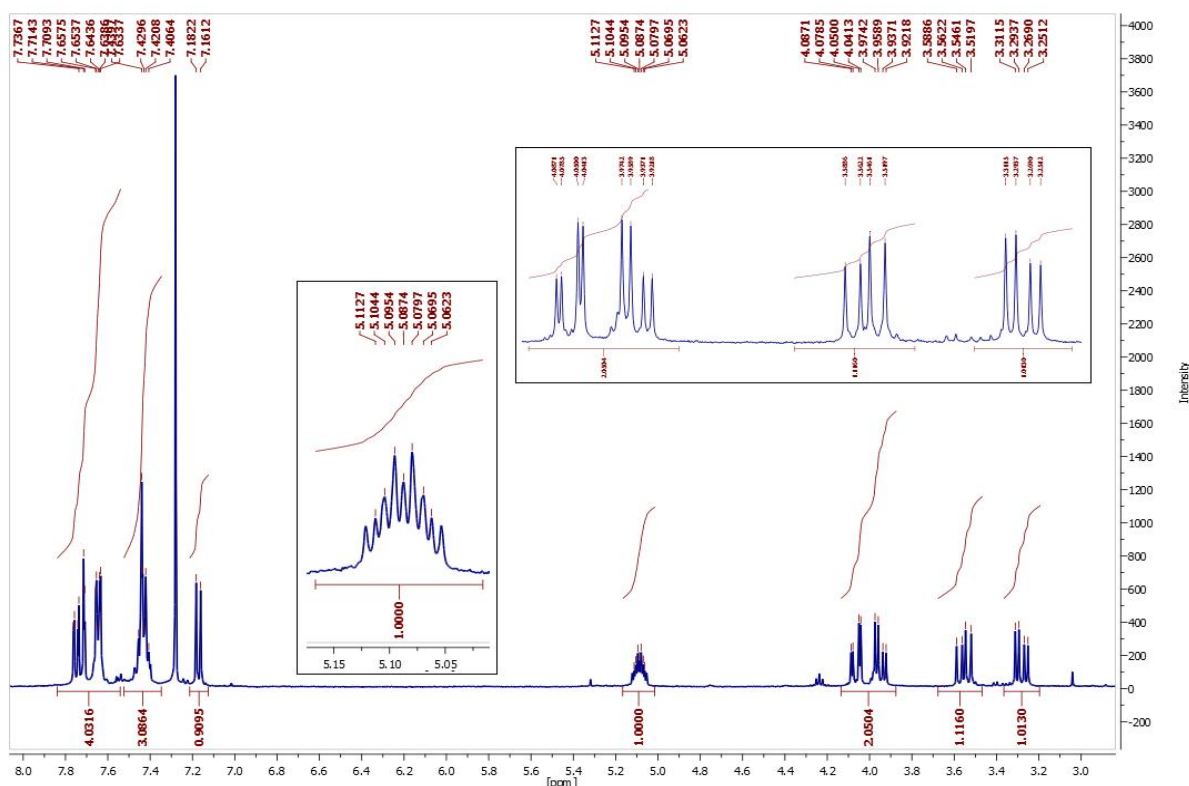


Figure 13: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) du composé **38 (a).**

Le spectre de RMN¹H du deuxième cycloadduit **38(b)** révèle, en particulier, des signaux sous forme de multiplets entre 3.15 ppm et 5 ppm qui correspondent aux groupes méthylène et du noyau isoxazolique (Figure 14).

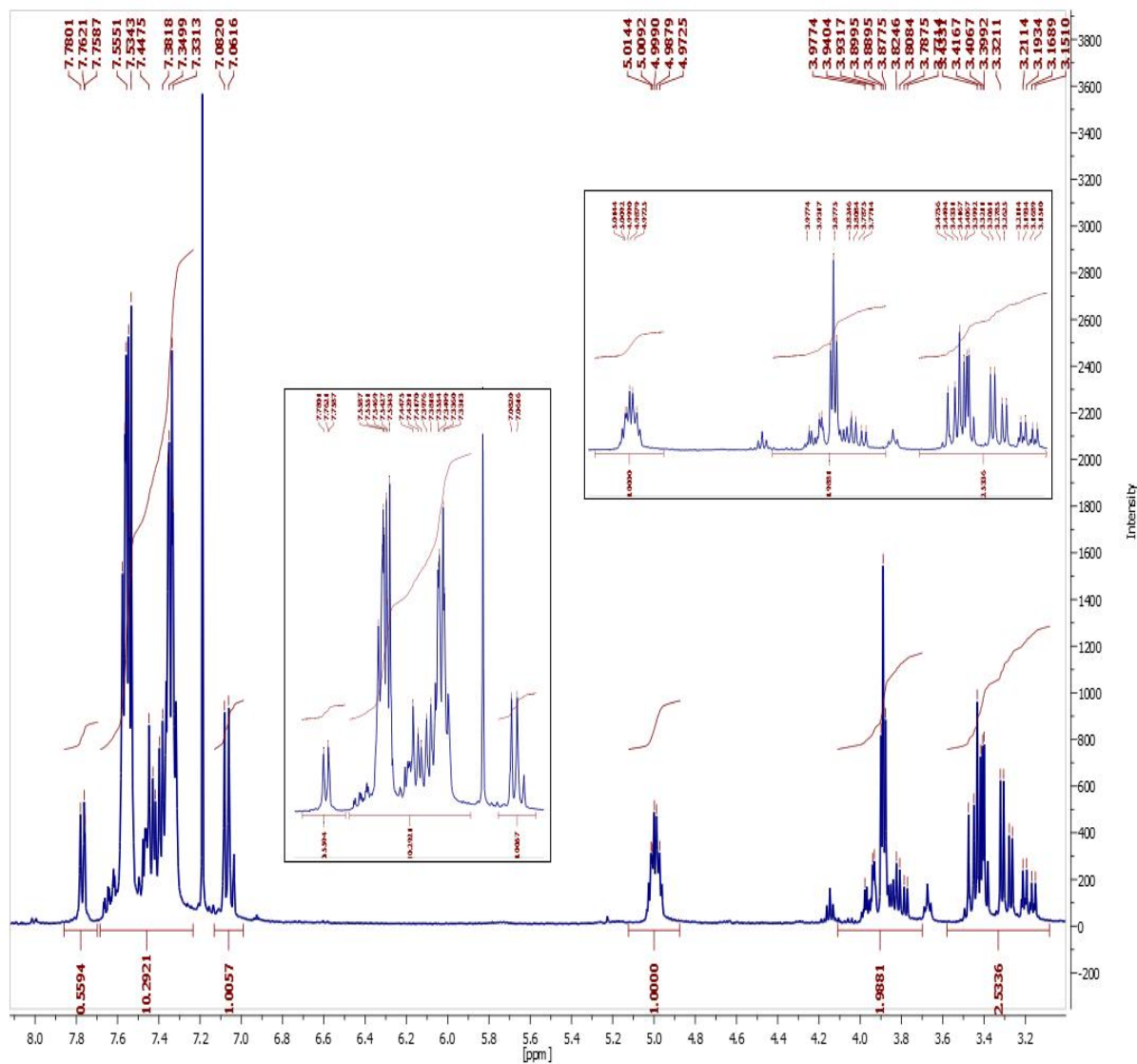


Figure 14 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 400MHz) du composé **38(b)**.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Iuga, E. Ortíz, J. R. Alvarez-Idaboy, and A. Vivier-Bunge, *J. Phys. Chem. A*, vol. 116, **2012**
- [2] Y. Yamamoto, M. Yohda, Tomohiko, S. Hajime Ito, [b] and N. Miyaura [a] *J. Chemistry an Asian* **2012**
- [3] L. Hoyun, VR Solomon, H. Changkun. *Bioorg Med Chem* **2009**
- [4] K. Han, Y. Zhou, F. Liu, Q. Guo, P. Wanga, Y. Yang, B. Song, W. Liu, Q. Yao, Y. Teng, Peng Yu. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 24 (**2014**).
- [5] UK. Singh, SN. Pandeya, A. Singh, BK Srivastava, M. Pandey. *Int J Pharm Sci Drug Res* **2010**.
- [6] SN. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, ED. Clercq *Indian J Pharm Sci* **1999**.
- [7] SB. Gummadi, R. Nanam, SM. S. Puttireddy, Bethi, K. Umasankar, VR. Jupally. *DerPharmaChemica* **2010**.
- [8] P. Matos Cândido-Bacani, Mariana Bisarro dos Reis, Juliana Mara Serpeloni, Tamara Regina Calvo, Wagner Vilegas, Eliana Aparecida Varanda, Ilce Mara de Syllos Cólus *Mutation Research*, **2011**.
- [9] Anne B, Helene L, Hervee R, Olivier L, Yoan F, Remy LG, Christiane GG, Laurent M, Thierry B, Valerie T. *Bio. Med. Chem.* **2009**;
- [10] K. C. Rice, B. J. Boone, A. B. Rubin, and T. J. Rauls, vol. 19, **1976**.
- [11] Hong Min MA, Zhan Zhu LIU, Shi Z. *J. Chem. Lett* **2003**.
- [12] J. Parrick, A. Yahya, A. S. Ijaz, J. Yizun. *J. Chem. Soc. Perk. T.* 1989. **2009**
- [13] K. Robeyns, T. Rohand, R. bouhfid, E. M. Essassi, L. V. Meervelt, *Acta Cryst.*, 2007.
- [14] Ivashchenko, A. V., Zaitsev, B. E., Krikunova, S. V., & Poponova, R. V. Synthesis and study of polydentate ligands that contain a pyrimidine ring. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 16(12), 1279-1284. (**1980**).
- [15] Schilt, A. A., Quinn, P. C., & Johnson, C. L. New chromogens of the ferroin type—IX 2-pyridyl and pyrazinylhydrazones of some pyridyl, pyrazinyl and pyridazinyl ketones and of isatin and phenylglyoxal. *Talanta*, 26(5), 373-376. (**1979**).
- [16] R. D. Souza and A. Chattree, “Design, Synthesis and Biological Activities of Isatin Derivatives,” *Chem. Sci. Trans.*, vol. 4, no. 1, pp. 208–212, 2015
- [17] P. Caubere, Masson, Le transfert de phase et son utilisation en synthèse organique. **1982**.
- [18] Qachchachi, F. Z., Rodi, Y. K., Haoudi, A., & Mokhtar, E. Essassi, b Frédéric Capet and Hafid Zouihrid. *IUCrData*, vol. 1, **2016**.
- [19] Qachchachi, F. Z., Rodi, Y. K., Haoudi, A., & Mokhtar, E. Essassi, b Frédéric Capet and



Hafid Zouihrid. *IUCrData*, vol. 1, **2016**.

[20] Y.KHARBACH, "Nouveau hétérocycliques d'isatine. Application biologiques et étude de l'effet inhibiteur de corrosion dans différents milieux acides" THESE DE DOCTORAT FSTF, UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLEH, **2017**

[21] Kharbach, Y., Kandri Rodi, Y., Renard, C., Essassi, E. M., & El Ammari, L. 1-Benzyl-5-bromindoline-2, 3-dione. *IUCrData*, 1(4), x160559. (**2016**).

[22] Alsubari, A., Bouhfid, R., & Essassi, E. M. Synthesis of new oxindole derivatives containing an oxazolidin-2-one. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*. (**2009**).

[23] Tiwari, K. N., Pandurang, T. P., Pant, S., & Kumar, R. Highly efficient and regioselective synthesis of spirooxindolo pyrrolizidines by reaction of isatin, proline and acrylonitrile/methyl acrylate in water. *Tetrahedron Letters*, 57(21), 2286-2289. (**2016**).

[24] Swathi, K., & Sarangapani, M. SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 5-[2 (3)-DIALKYLAMINO ALKOXY] INDOLE 2, 3-DIONES AND 5-[2 (3)-DIALKYLAMINO ALKOXY] INDOLE 2-ONE, 3-SEMICARBAZONES. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3), 197-199.. (**2012**).

[25] Mazhilis, L. I., Terent'ev, P. B., & Bolotin, V. A. Mononitration of derivatives of benzisatins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 25(1), 50-55. (**1989**).

[26] Jnaneshwar, G. K., & Deshpande, V. H.. Synthesis of convolutamydine A from isatin. *Journal of Chemical Research, Synopses*, (10), 632-633.. (**1999**)

[27] Czuba, W., & SEDZIK-HIBNER, D. Oxidation of N-(Methylthiomethyl) isatin (I) and N-(Methylthiomethyl) phthalazinedione (IV) with Hydrogen Peroxide. *ChemInform*, 21(7).. (**1990**).

[28] Reissenweber, G., & Mangold, D. Oxidation of Isatins to Isatoic Anhydrides and 2, 3-Dioxo-1, 4-benzoxazines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 19(3), 222-223.. (**1980**).

[29] G. Reissenweber, R. Niess. *Ger. Offen. DE* **1984**.

[30] M.J.E. Hewlins, A.H. Jacson, A.M. Oliveira-Campos, P.V.R. Shannon. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1981**

[31] J.W. Cornforth. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (**1976**)

[32] J. Tatsugi, K. Ikuma, Y. Izawa. *Heterocycles*. (**1996**).

[33] L.H. Kuo, J.P. Hsu, C.T. Chen. *US* **1999**.

[34] C. Papageorgiou, X. Borer. *Helv. Chim. Acta*. **1988**.

[35] E.M. Soliman. *Anal. Lett.* 31, (**1998**).

[36] A. Kosturiak, J. Polavka, L. Valko, J. Slama, A. Gruskova, M. Miglierini. *J. Magn. Mater.* **1996**.



- [37] Huisgen, H. Knupfer, R. Sustmann, G. Wallbilich, J. S. Clovis, A. Eckel, *Chem. Ber.*, **1967**.
- [38] R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 2, **1963**.
- [39] K. C. Lire, B. R. Shelton, R. K. How, *J. Org. Chem*, **1980**.
- [40] M. A. Weinder-wells, S. A. Fraga, J. P. Demers, *Tetrahedron lett*, **1994**.
- [41] V. Nair, K. V. Radhakrishnan, A. G. Nair, M. M. Bahdabahade, *Tetrahedron Lett.* **1996**.
- [42] V. Nair, D. Sethumadhavan, S. M. Nair, S. Viji, N. Rath, *Tetrahedron*, **2002**.
- [43] R. BOUHFID "*synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et evaluation de leurs proprietes biologiques*". THESE DOCTORAT Agdal, Université Mohammed V, Faculté des sciences. **(2007)**.
- [44] Z. Tribak, Y. Kharbach, Y. KandriRodi, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane, E.M. Essassi. *J. Mar. Chim. Heterocycl*, **2016**.



Partie expérimentale



Remarques générales :

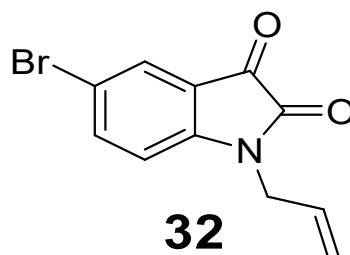
- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur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

I. Les réactions d'alkylation

1. 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione

- *Le même mode opératoire pour tous les agents alkylant :*

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



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

Figure 15 :1-allyl-5-bromo indoline 2,3dione

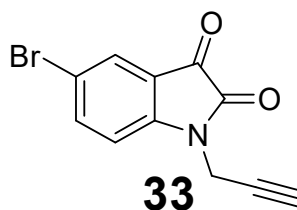
Cristaux rouges, solvant : l'éthanol analytique

Rdt = 87% ; F (°C) = 171-175

R_f : 0.79 (Hexane/EtOAc : 2/1)

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

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



$C_{11}H_6BrNO_2$ [M= 264 g/mol]

Figure 16 :5-bromo-1-(prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione

Cristaux rouges, solvant: ethanol analytique

Rdt = 82%; F (°C) = 166-168

R_f: 0. 82 (Hexane/EtOAc : 2/1)

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

3. 5-bromo-1-(2-(dimethyl amino) ethyl) indoline-2, 3-dione

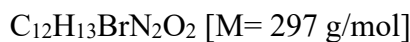
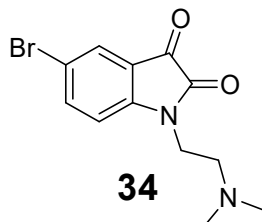


Figure 17 : 5-bromo-1-(2diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione

Produit visqueux marron

Rdt = 83%

R_f : 0.64 (Hexane/EtOAc : 2/1)

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

4. 5-bromo-1-(2-(diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione

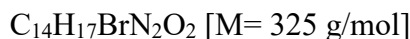
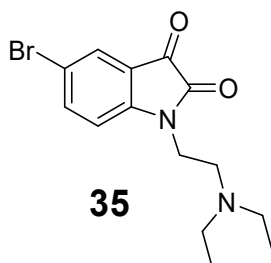


Figure 18 :5-bromo-1-(2diethylamino)ethyl)indoline-2,3-dione

Produit visqueux marron

Rdt = 87%

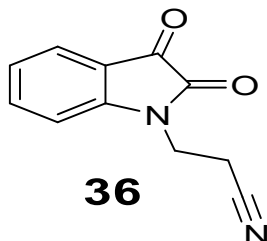
R_f : 0.62 (Hexane/EtOAc : 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 8.2 (1H, d, ⁴J= 1.8 Hz); 7.45 (1H, d, ⁴J = 1.83); 7.16 (1H, d, ³J = 8.54); 4.37 (2H, t, ³J = 7.31); 3.4 (2H, t, ³J = 7.31); 2.73 (4H, q, ³J = 7.3), 1.12 (6H, t, ³J = 7.3). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 184 (-C=O); 155.2 (N-C=O); 146.6



(Cq); 136.3 (CH_{Ar}); 128.7 (CH_{Ar}); 121.3 (Cq); 119.9 (CH_{Ar}); 119.4 (C-Br); 54.1 (CH₂); 52.8 (CH₂); 49 (CH₂, CH₂); 13.6 (CH₃, CH₃).

5. 3(2,3-dioxindolin-1-yl)propanenitrile



C₁₁H₈N₂O₂ [M= 200 g/mol]

Figure 19 :3(2,3-dioxindolin-1-yl)propanenitrile

Cristeux Orange, solvant: l'éthanol

Rdt = 52%, F(°C) = 117-120

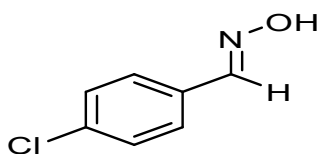
R_f: 0.68 (Hexane/EtOAc : 2/1)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ(ppm) 7.76 (1H, d, ⁴J= 2.01 Hz); 7.73 (1H, d, ⁴J = 1.98 Hz); 7.02 (1H, d, ³J= 9 Hz); 3.96 (2H, t, ³J= 7.02 Hz); 3.5 (2H, t, ³J= 12.36 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ(ppm) 177.2 (-C=O); 148.7 (N-C=O); 139.5 (Cq); 132.4 (CH_{Ar}); 119.4 (CH_{Ar}); 117.8 (Cq); 116.5 (CH_{Ar});

II. Cyclo addition 1,3 dipolaire

a. Synthèse du 4-Chlorobenzaldéhyde oxime

Dans un ballon de 100 ml on place 9.4 mmoles du 4-Chlorobenzaldéhyde (1 ml) et 9.4 mmoles du chlorure d'hydroxylamine (0.65 g) et 9.4 mmoles d'acide oxalique (0.85 g) dans 10 ml d'acétonitrile, le mélange a été agité au reflux pendant une heure. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, après achèvement de la réaction 20 ml d'H₂O a été ajouté et le mélange réactionnel a été poursuivie l'agitation pendant 5 min. le produit extrait avec le DCM, La phase organique obtenue est séchée sur le sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite (Figure 20).



Rdt = 95%

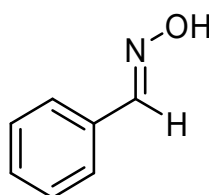
C_7H_6NOCl [M= 155 g/mol]

F = 80-82 °C (Hexane- CH_2Cl_2);

Figure 20: 4-Chlorobenzaldehyde oxime

b. *Synthèse du benzaldéhyde oxime (benzaldoximes)*

A un mélange constitué de 5 g de soude et 3,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 mL d'eau, 10 mL d'éthanol et 10 mL de glace et sous agitation est maintenue pendant une heure, ensuite la solution est lavée à l'éther et neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique (lors de l'ajout de l'acide, la température ne doit pas dépasser les 30°C). Après extraction à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium et élimine le solvant sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation (Figure 22).



Rdt = 90%

C_7H_7NO [M= 121 g/mol]

F = 64-66 °C (Hexane- CH_2Cl_2).

Figure 21 : benzaldéhyde oxime

• *Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 :*

1. *1-(2-diéthylamino) ethyl) indoline-2,3-dione oxime*

La réaction de condensation de la 4-chlorobenzaldéhyde oxime est préparée par l'action de l'eau de Javel sur l'oxime avec le composé N-alkylisatiné dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 4 heures. Elle conduit à la formation de composé 6 (Figure 23).

Dans un ballon, on dissout (0.67 g, 4.04 mmol) de 1-(2-diéthylamino) ethyl) indoline-2,3-dione et (0,63 g, 2,55 mmol) de 4-Chlorobenzaldéhyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche

mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle) (Figure 23).

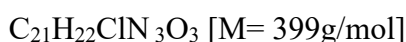
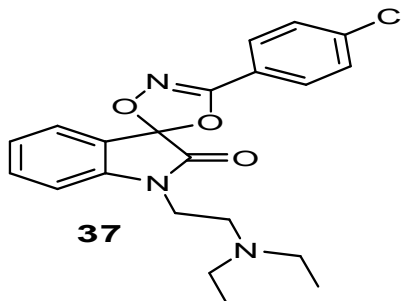


Figure 22 : 1-(2-diethylamino) ethyl) indoline-2,3-dione oxime

Rdt = 35%

R_f: 0.62 (Hexane/EtOAc : 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz): δ (ppm) 8.2 (1H, d, ⁴J= 1.8 Hz); 7.45 (1H, d, ⁴J = 1.83); 7.16 (1H, d, ³J = 8.54); 4.37 (2H, t, ³J = 7.31); 3.4 (2H, t, ³J = 7.31); 2.73 (4H, q, ³J = 7.3), 1.12 (6H, t, ³J = 7.3). RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm) 184 (-C=O); 155.2 (N-C=O); 146.6 (C_q); 136.3 (CH_{Ar}); 128.7 (CH_{Ar}); 121.3 (C_q); 119.9 (CH_{Ar}); 54.1 (CH₂); 52.8 (CH₂); 49 (CH₂, CH₂); 13.6 (CH₃, CH₃).

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

Dans un ballon, on dissout (0.2 g, 0.75 mmol) de 1-allyle-5-bromoindoline-2,3-dione **32** et (0,22 g, 1,85 mmol) de benzaldéhyde oxime dans le dichlorométhane, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte l'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, ensuite la solution a été filtrée et le solvant a été éliminé sous vide. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant Hexane/Acétate d'éthyle).

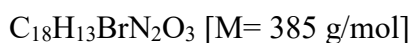
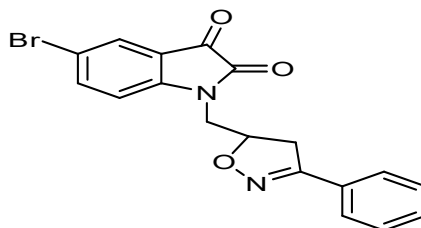


Figure 23 : 5-bromo-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)indoline-2,3-dione

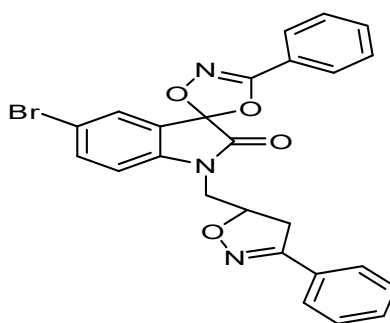


Rdt = 32% ; Produit jaune

R_f : 0.51 (Hexane/EtOAc : 1/1)

RMN¹H (CDCl₃ ; 400MHz) : δ (ppm) 7.63-7.73 (4H, m) ; 7.40-7.43 (3H, m) ; 7.16 (1H, d, ³J= 8.4 Hz) ; 5.08 (1H, m) ; 3.92-4.08 (2H, m) ; 3.54 (1H, dd) ; 3.26 (1H, dd). RMN¹³C (CDCl₃ ; 75MHz) : δ (ppm) 172.5 (C=O) ; 158.9 (N-C=O) ; 151.5, 143.5, 127.1 (C_q) ; 135.5, 125.2, 121.8, 120.5, 109.1, 105.2 (CH_{Ar}) ; 114.8 (C-Br) ; 56.1 (CH) ; 49.8, 37.8 (CH₂).

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



C₂₅H₁₈BrN₃O₄ [M= 504 g/mol]

Figure 24 : 5-bromo-3'-phenyl-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)spiro[indoline-3,5'-[1,4,2]dioxazol]-2-one

Rdt = 24 %; Produit orange

R_f : 0.42 (Hexane/EtOAc : 1/1)

RMN¹H (CDCl₃ ; 400MHz) : δ (ppm) 7.76 (1H, m) ; 7.33-7.55 (10H, m) ; 7.08 (1H, d, ³J= 8.16 Hz) ; 4.99 (1H, m) ; 3.74-3.97 (2H, m) ; 3.15-3.41 (2H, m). RMN¹³C (CDCl₃ ; 75MHz) : δ (ppm) 184 (C=O) ; 162.1 (N-C=O) ; 151.2 (N-C-O) ; 149.3, 131.4, 129.8 (C_q) ; 143.8, 120.3, 119.5, 118.1, 118, 117.9, 117.6, 116.8, 114.5, 112.3, 112.1 (CH_{Ar}) ; 118.4 (C-Br) ; 51.9 (CH) ; 48.2, 41.3 (CH₂).



CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Le travail que nous avons présenté est en relation avec les différents axes de recherches du Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) de la Faculté des Sciences et Techniques (FST) de Fès.

L'objectif de ce travail était de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques qui peuvent présenter des activités biologiques en utilisant l'isatine et les dérivés de l'isatine comme produit de départ.

Au cours de ce travail nous avons réalisé la synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine N-substituée via des réactions d'alkylation par la catalyse transfert de phase.

Ainsi il nous a été possible, grâce à des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 la condensation par l'oxime de synthétiser des molécules hybrides renfermant le motif isatine.

Les travaux effectués ne sont qu'un début d'une vaste étude expérimentale concernant la synthèse de nouvelles molécules renfermant le noyau indole qui pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En perspective, nous envisagerons de :

Faire des réactions de condensation avec des dérivés d'amine et avec des réactifs nucléophiles carbonés sur le C3, ainsi des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires avec les nitriles imines, l'azide, Ainsi la réactivité de triple liaison de 3(2,3-dioxindolin-1-yl)propane nitrile (Schéma 43).

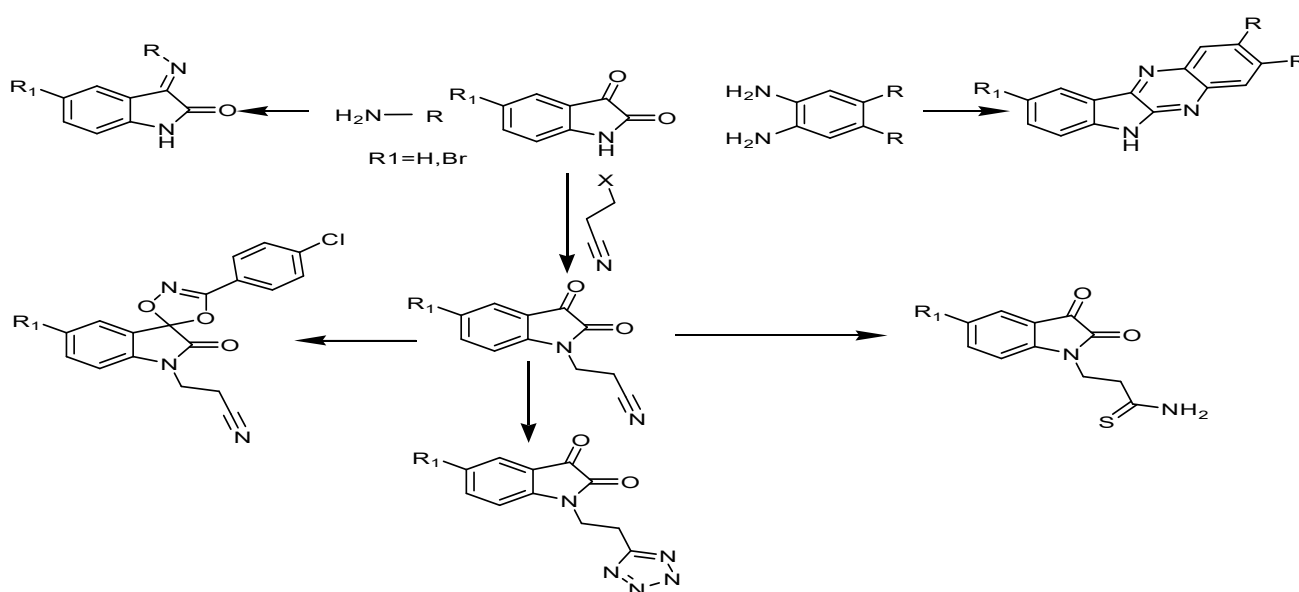


Schéma 43 : Perspective