

Liste des abréviations

Δ	Chauffage
°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
RX	Rayon X
s	Singulet
t	Triplet
TA	Température ambiante
VIH	Virus d'immunodéficience humain

Table des matières

Introduction générale.....	1
Partie bibliographique	4
I. Synthèse des isatines	5
Synthèse de la 5-bromoisatine	5
II. Réactivités des dérivés de l'isatine.....	7
Partie théorique	13
Vers de nouveaux dérivés de la 5-bromoisatine	13
Réactivités de 5-bromoisatine	14
1. Rappel sur l'alkylation.....	14
2. Réaction d'alkylation.....	15
a. Action de bromure d'allyle.....	16
b. Action de bromure de propargyle.....	18
c. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)-éthane.....	22
3. Réaction de Cyclo addition dipolaire 1,3	26
a. Synthèse des cycles triazoliques	26
b. Cycloaddition catalysée par le Cu (I).....	27
c. Synthèse de 1,2,3-triazole dérivé de 5-bromoisatine	28
i. Préparation de 1-(azidomethyl)benzene	29
ii. Action de benzylazide sur la N-propargylisatine	29
iii. Préparation de 1-azidodecane	30
iv. Action de 1-azidodecane.....	30
d. Synthèse d'ioxazole.....	31
i. Action de p-méthoxybenzaldoxime sur N-allyl-5-bromoisatine	32

Partie expérimentale.....	33
Réactivité de 5-bromoindoline-2,3-dione	34
1. Réaction d'alkylation.....	34
a. Action de bromure d'allyle.....	34
b. Action de bromure de propargyle.....	35
c. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)-éthane.....	36
2. Réaction de cylo-addition 1,3 dipolaire.....	37
a. Synthèse de 1,2,3-triazole dérivés de 5-bromoisatine.....	37
b. Synthèse d'isoxazole dérivés de 5-bromoisatine	38
Conclusion	39
Bibliographie.....	41

Introduction générale

Introduction

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycles.

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'étude au laboratoire. L'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles d'intérêt pharmacologique, ainsi nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques.

L'isatine (1H-indole-2,3-dione) et ces dérivés sont de très importants hétérocycles contenant de l'azote, c'est un composé obtenu par Erdman et Laurent en 1841 lors d'une oxydation de l'indigo. C'est un composé endogène identifié chez l'homme comme dérivé métabolique de l'adrénaline. Elle a été localisée dans les tissus de certains mammifères, comme modulateur de processus biochimique, et dans des plantes de la genus *Isatis* [1]. (Figure 1).



Figure 1

Ils possèdent un large éventail de propriétés biologiques et pharmacologiques en plus ils sont largement utilisée comme substrat de départ pour synthétiser de nouveaux molécules hétérocycliques biologiquement actives. [2]

Dans les années 80 l'étude de l'isatine a été liée à la synthèse des colorants, mais plus récemment ces hétérocycles ont montré des propriétés anti-protozoaires, antibactériennes, antifongiques, antivirals, anti VIH, anti-inflammatoire, anti-tumoral, anticonvulsivant [2]. Les

médicaments contenant le squelette isatine sont utilisés pour traiter les maladies tel que l'épilepsie [3], la tuberculose [4], et la boulimie [5], à titre d'exemple :

Composés possédant une activité anti-tumorale

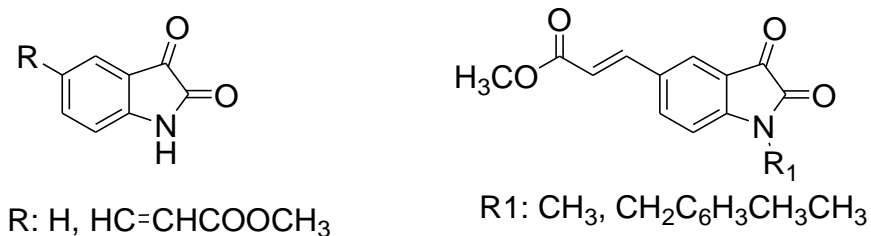


Figure 2 : (5- (2-carboxyethenyl) isatine) [6]

Composé d'activité antinéoplasique, anti-tumorale solide et traitement de la leucémie aiguë (figure 3) [7].

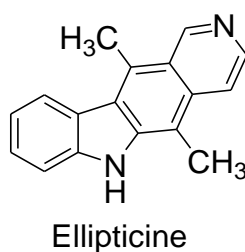


Figure 3

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

Les dérivés de l'isatine ont montré aussi des activités anticorrosifs en milieu acide [8]–[10].

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 dérivés de 5-bromoisatine.

Partie bibliographique

I. Synthèse des isatines

Plusieurs méthodes de synthèse de l'isatine ont été décrites dans la littérature, la plus répandue est celle de Sandmeyer, qui consiste à la condensation de l'aniline avec le trichloroéthandiol et le chlorure d'hydroxylamine en présence de sulfate de sodium aqueux, la cyclisation de l'isonitroacétanilide formé après traitement par l'acide sulfurique concentré résulte de l'isatine correspondante [11].

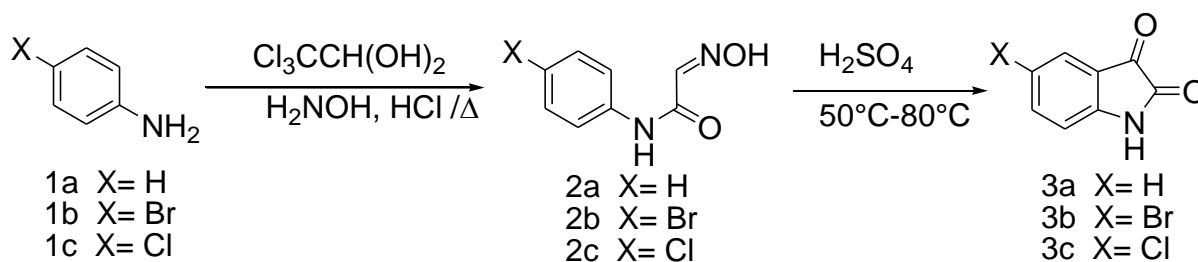


Schéma 1

Synthèse de la 5-bromoisatine

Plusieurs méthodes de synthèse de 5-bromoisatine ont été décrites dans la littérature, On peut citer à titre d'exemples :

Les travaux réalisés par Meth-Cohn et coll [19], qui ont observé, que le traitement du produit obtenu par dimérisation des réactifs de Vilsmeier, préparés à partir de N-méthylformamides dans l'oxychlorure de phosphore (POCl_3), en présence d'une amine tertiaire donne après hydrolyse, le 5-bromoisatine avec des rendements de 79% quand le brome a été utilisé comme espèce électrophile.

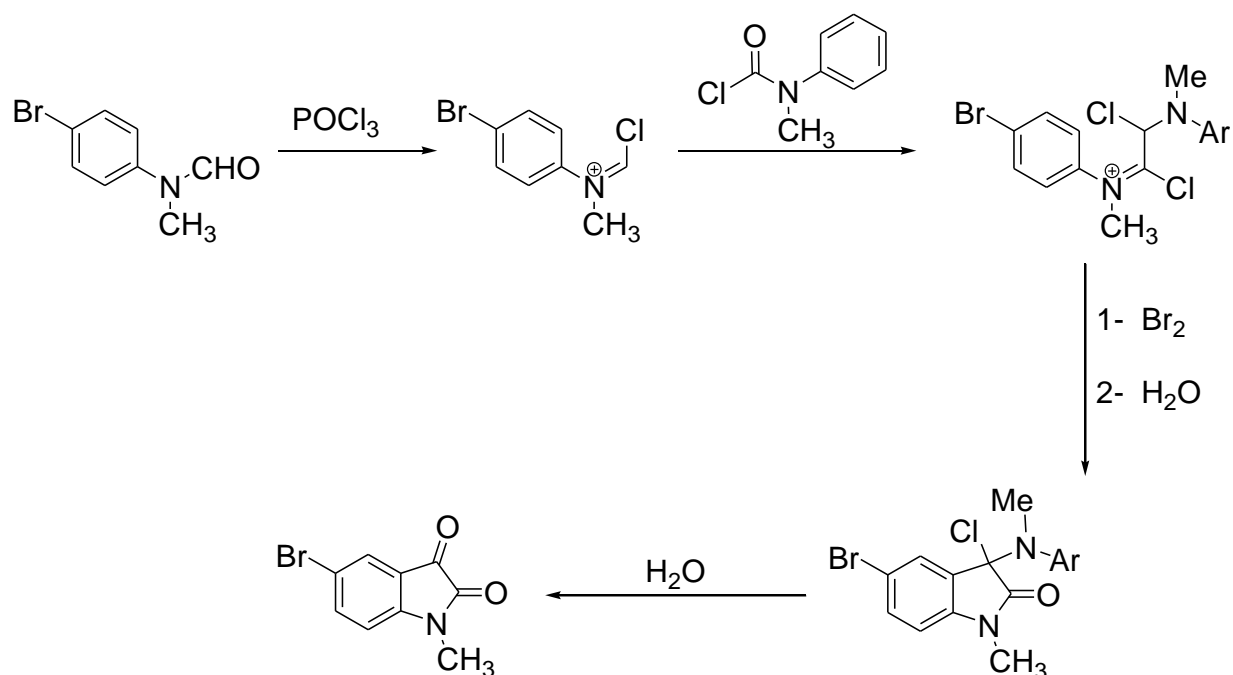


Schéma 2

La monobromation en position 5 de l'isatine peut être réalisée par l'utilisation du N-bromoacétamide en milieu acide à température ambiante, il est suggéré que le N-bromoacétamide est transformé en acétamide tandis que l'isatine est bromée en C5 ce qui a donné le 5-bromo isatine [20].

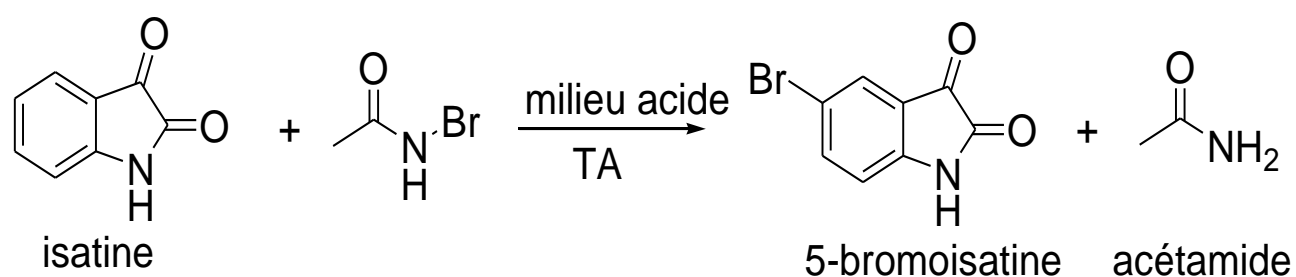


Schéma 3

II. Réactivités des dérivés de l'isatine

En raison de leur valeur chimio-thérapeutique et pharmacologique, l'isatine et ses dérivés ont reçu beaucoup d'attention, la littérature rapporte plusieurs travaux concernant le développement de ces molécules.

L'isatine réagit principalement avec trois différents sites, N-alkylation, substitution aromatique en C5, et une substitution nucléophile en C3.

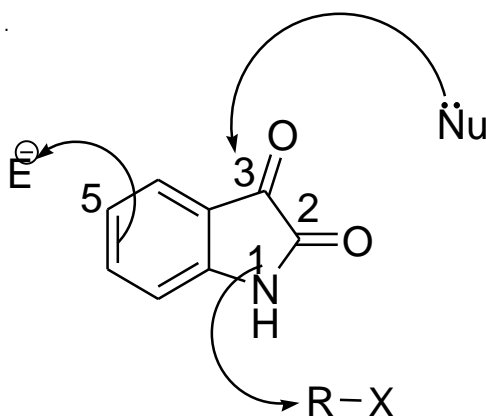


Figure 4

La condensation de l'isatine avec un léger excès de 1,3-dibromopropane dans le DMF dans les conditions de 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% [12].

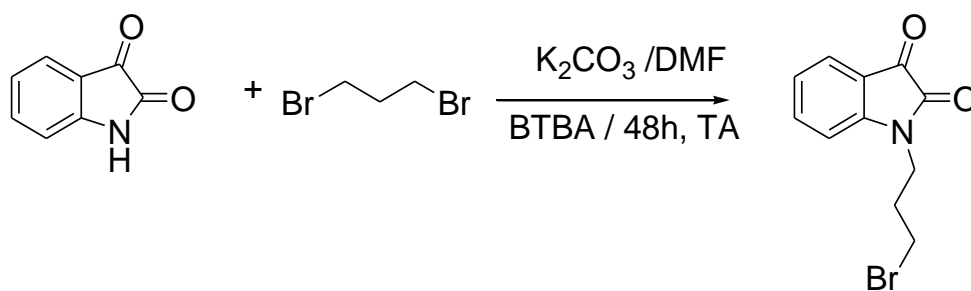


Schéma 4

La réaction de l'isatine avec le 3-bromo-1-phenyl-1-propène 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% [13].

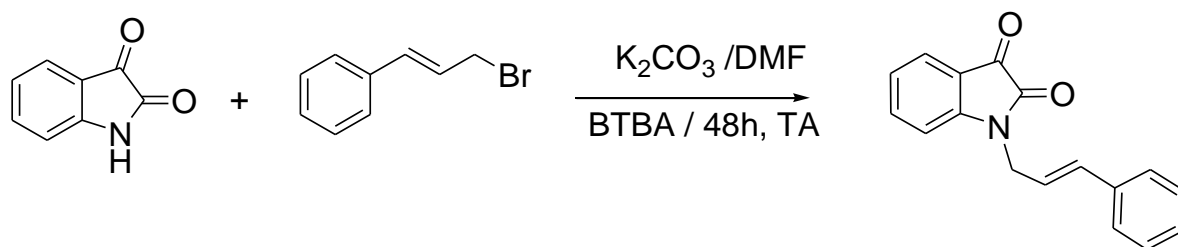


Schéma 5

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 [14].

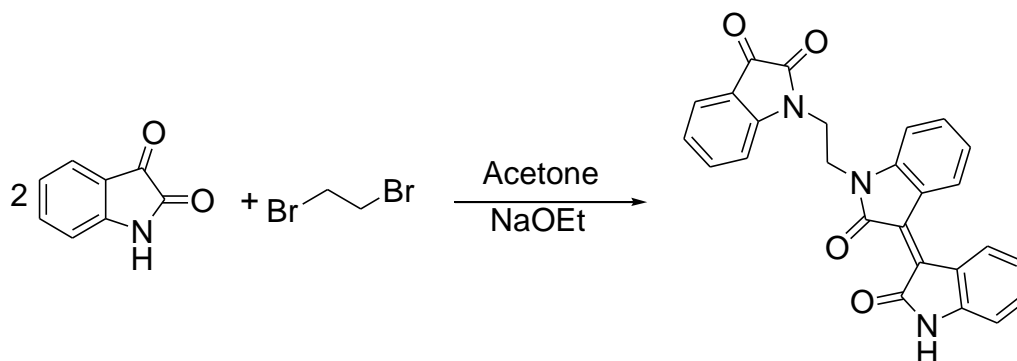


Schéma 6

De même la réaction entre l'isatine et 1,3,5-tris(bromométhyl)benzène dans l'acétone en présence de quelques gouttes d'éthanolates de sodium à reflux pendant 2 heures permet d'isoler le composé 1,3,5-Tris(indole 2,3 dione méthyl)benzène avec un rendement de 26%, et une bonne activité vers les bactéries à Gram positif [14].

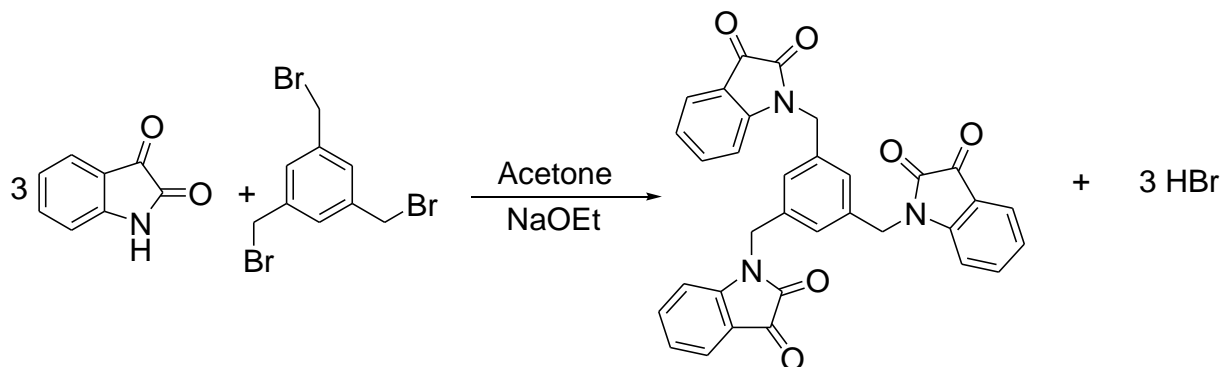


Schéma 7

La condensation de l'isatine avec les amines aromatiques donnent en générale l'imine attendus sous différentes conditions expérimentales, tel que p-méthoxyaniline (schéma 19) ; Cette réaction donne toujours l'imine liée même lorsqu'ils sont employés avec différents méthoxy anilines tel que 2-méthoxy ; 3-méthoxy ; 2,4-diméthoxyaniline.

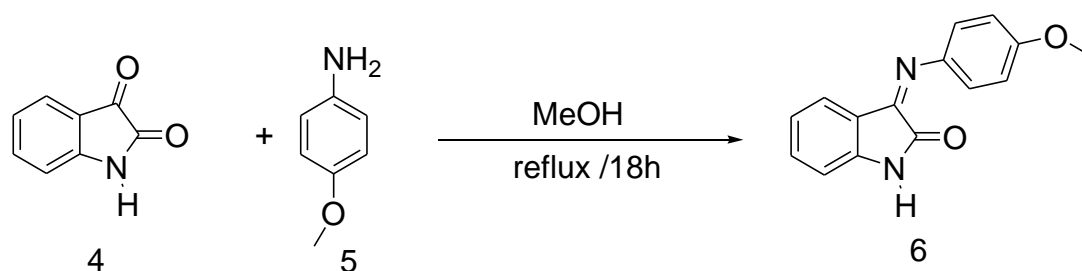


Schéma 8

Tandis que la réaction de l'isatine avec le 2,5-diméthoxyaniline conduit à un seul composé le 3,3-bis (4-amino-2,5-diméthoxyphényl) -1,3-dihydro- indol-2-one 9, ce composé présente une activité antioxydante très importante expliquée par la présence du groupement méthoxy.

Cette réaction se fait dans le MeOH à reflux pendant 18h, donne le composé 9 avec un rendement de 70% [15].

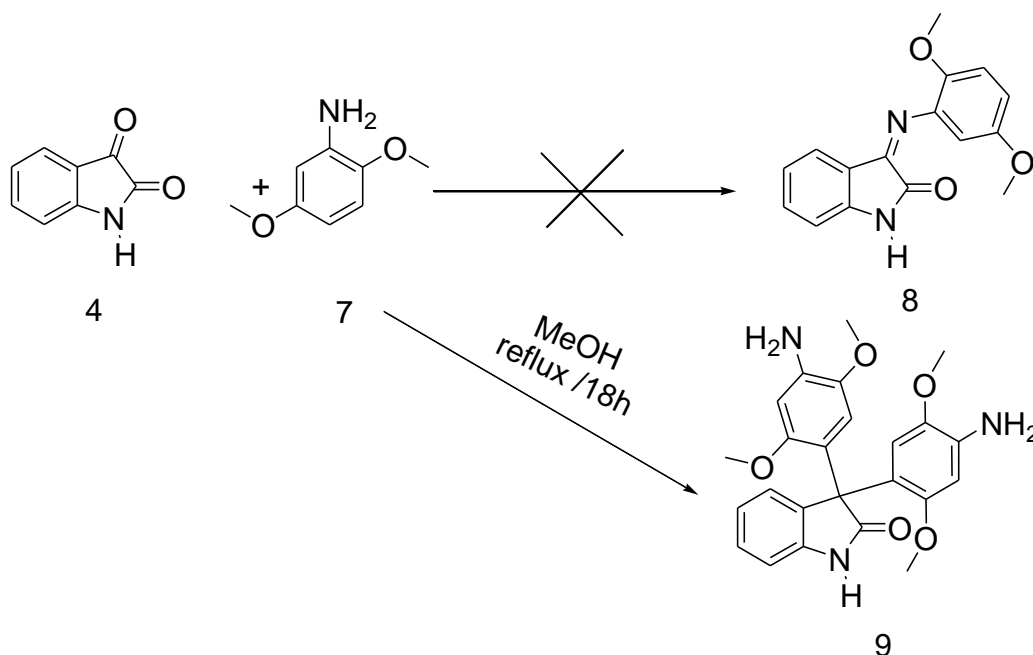


Schéma 9

Dans les mêmes conditions expérimentales, lorsque l'isatine a été remplacée par la N-acétylisatine, la réaction a procédé à une attaque nucléophile à l'extrémité C-2 et la formation 2-(2-acetamidophenyl)-N-(2,5- dimethoxyphenyl)-2-oxoacetamide 11.

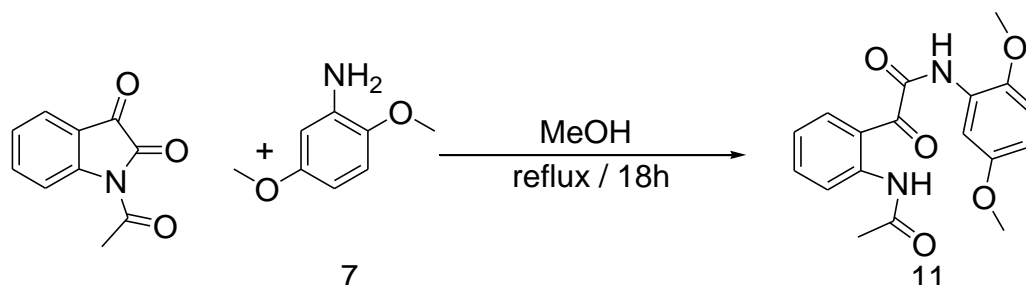


Schéma 10

Une série de bis-isatine et isatines avec extension hydrazide ont été préparés par réaction de l'hydrazide oxalique avec différents dérivés de l'isatine dans l'éthanol à reflux en présence de quelques gouttes d'acide acétique comme catalyseur [16].

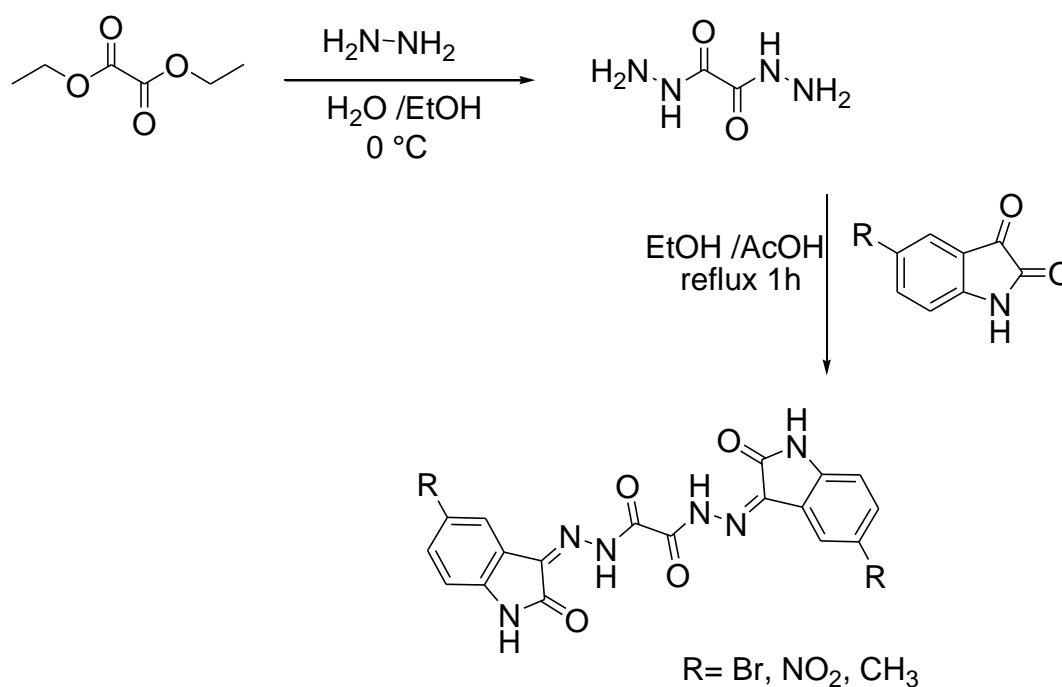


Schéma 11

L'addition d'un carbone nucléophile sur l'isatine et ces dérivés se fait dans la plupart des cas à la position C3, et les produits formés sont soumis à d'autres transformations donnant lieu à une variété de systèmes hétérocyclique [15].

L'oléfination de Wittig du composé 1 avec le phosphorane donne l'oxindole correspondant 3 comme E-isomère unique avec un excellent rendement, l'hydrogénation de ce dernier par Pt/C dans l'acétate d'éthyle sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) a donné l'oxindole 4 au tant que mélange de diastéréoisomères [17].

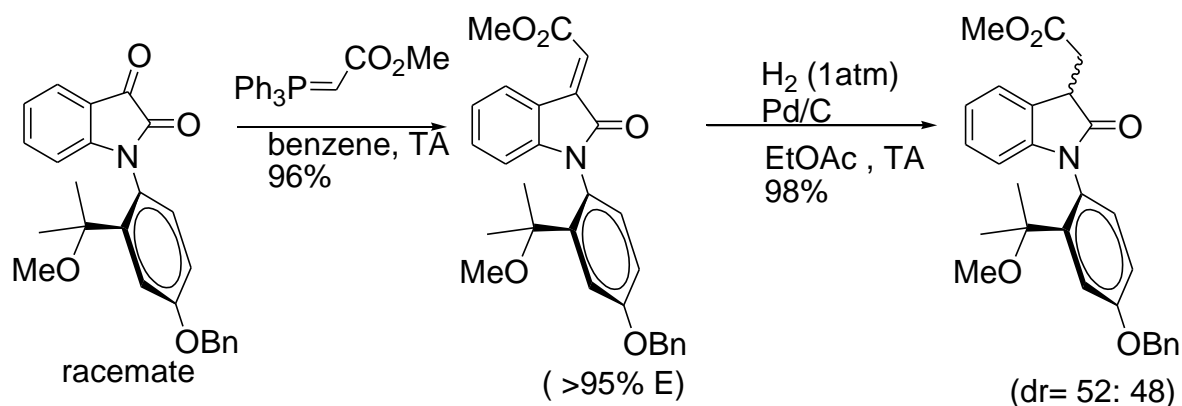


Schéma 12

Tiwari et al [18], 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 à excellents rendements.

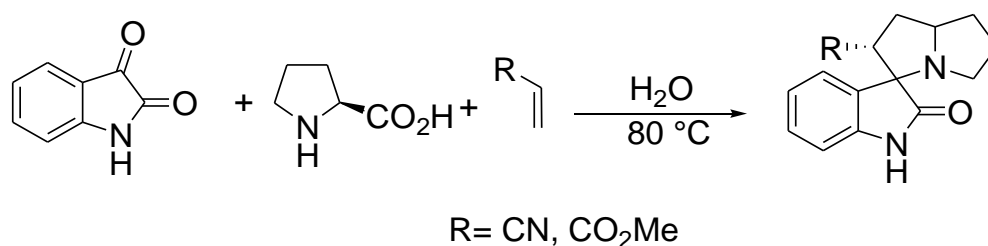


Schéma 13

Mécanisme de formation régiosélectif de spirooxindolo pyrrolizidines

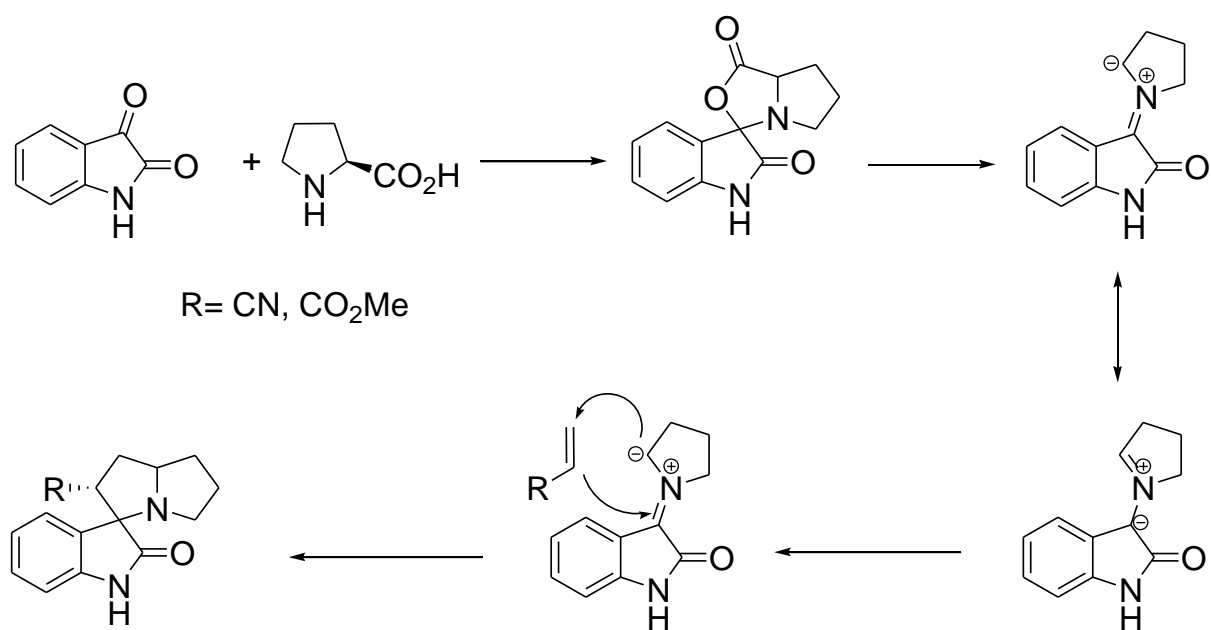


Schéma 14

Partie théorique

Vers de nouveaux dérivés de la 5-bromoisatine

Réactivités de 5-bromoisatine

Le 5-bromoisatine comporte deux sites susceptibles d'être réagis, N-alkylation et une substitution nucléophile en C3.

1. Rappel sur l'alkylation

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide), soit à des bases faibles dans l'acétone [21]. Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [22]. Sur le plan de synthèse, cette dernière présente plusieurs avantages :

Gain d'énergie (réaction à température ambiante).

Bon rendement.

Facilité d'exécution.

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse :

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

Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

Afin de préparer de nouvelles molécules N-alkyl-5-bromoisatine qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions N-alkylations nous apparut être la voie la plus efficace de synthèse, pour ça nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase, en utilisant le BTBA comme catalyseur et K_2CO_3 comme base.

Vu l'intérêt biologique que peut avoir les dérivés de 5-bromoisatines, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels susceptibles de présenter des applications pharmacologiques potentielles, en se base sur des réactions d'alkylation par CTP et de cycloaddition dipolaire-1,3.

2. Réaction d'alkylation

De nombreuses méthodes de N-alkylation ont été décrites dans la littérature. Ces dérivés sont généralement synthétisés à partir de la réaction du sel de sodium de l'isatine avec des halogénures d'alkyles ou des sulfates d'alkyl, Ces sels sont préparés par réaction de l'isatine avec l'hydruire de sodium que ce soit dans le toluène [23], ou le DMF à reflux [24]. D'autres méthodes consistent à l'utilisation de carbonate de potassium dans du DMF [25] ou dans de l'acétone [26]. Plus récemment l'utilisation de CaH₂ dans le DMF a été reporté et cette méthode a été utilisée pour la synthèse des mono et des bis-N-alkylisatines [27]. Ces derniers composés ont été préparés également en utilisant les dihalogénoalcanes et l'hydruire de sodium dans le dioxane.

Kharbach et all [28] 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 K₂CO₃ comme base en présence d'une quantité catalytique de BTBA pendant 48h, conduisent aux N-alkylisatines avec de bons rendements.

Dans le cas de l'alkylation par le 1-bromoéthane le produit est obtenu sous forme de monocristaux prismatiques rouge avec un rendement de 79% et confirmé par RX [29].

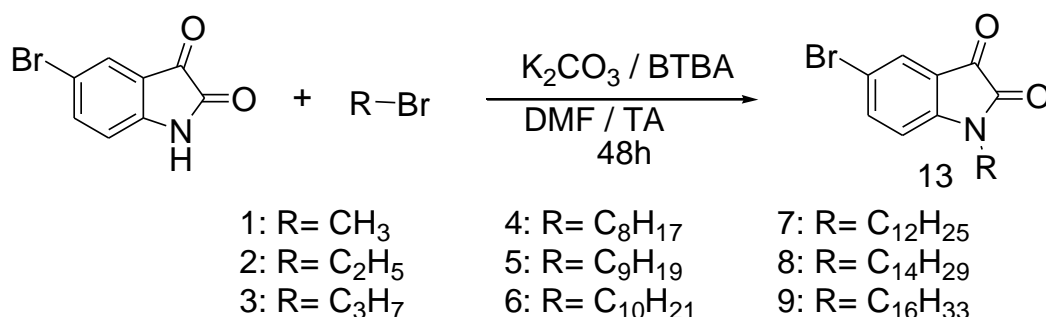


Schéma 15 : synthèse de nouveaux composés à partir de la 5-bromo-1-H-indole-2,3-dione

La condensation d'un équivalent du 5-bromo-1 H-indole-2,3-dione et d'un équivalent du chlorure de benzyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF pendant 48h à température ambiante a permis d'isoler le produit alkylé avec un rendement de 72% [30] selon le schéma 17

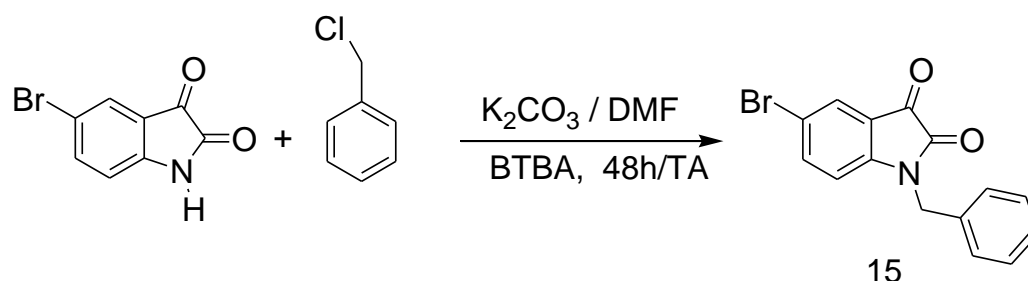


Schéma 16

De la même façon, le 5-Bromo-1-octylindoline-2,3-dione a été obtenu sous forme de monocristaux orange avec un rendement de 69%, à partir d'une alkylation du 5-bromo-1 H-indole-2,3-dione, par l'utilisation de BTBA comme catalyseur [31] selon le schéma 18

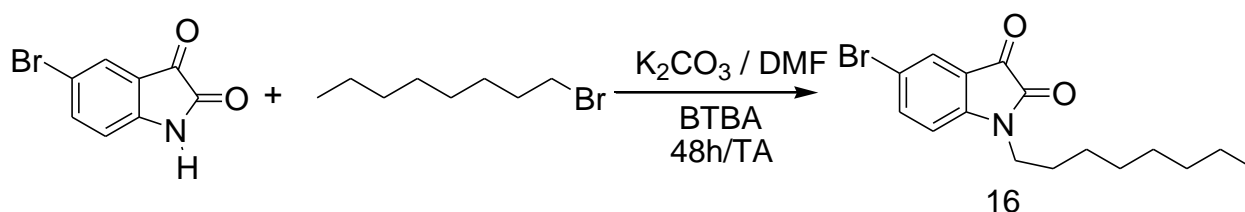


Schéma 17

a. Action de bromure d'allyle

En vue de préparer de nouveaux hétérocycles dérivés de 5-bromoisatine, qu'on va utiliser comme précurseur dans les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3, nous avons choisi de faire réagir le 5-bromoisatine à température ambiante, avec le bromure d'allyle dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF en utilisant le K₂CO₃ comme base et le BTBA comme catalyseur, le produit est obtenu sous forme des monocristaux marron avec un rendement de 87%.

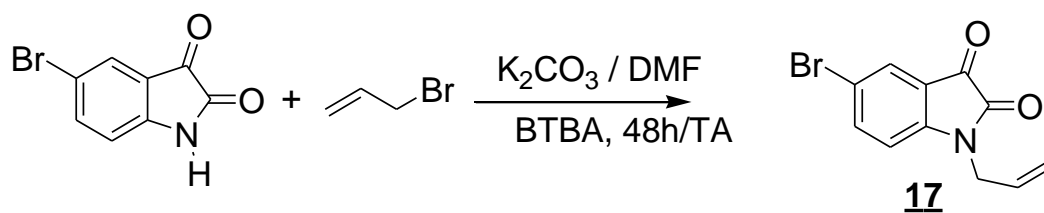


Schéma 18

Caractérisation spectral du composé 17

Le spectre de RMN ^1H révèle le signal des deux protons $\text{CH}_2\text{—N}$ sous forme d'un doublet de triplet à 4,3 ppm et un multiplet vers 5,25 ppm correspond à deux protons allyliques CH_2 et un quadruplet de triplet vers 5,75 ppm correspond au proton allylique CH ; un doublet vers 6,75 ppm correspond au proton en position C7 ainsi un doublet dédoublé à 7,62 ppm correspond au proton en C6 et un doublet dédoublé à 7,66 ppm correspond au proton en C4.

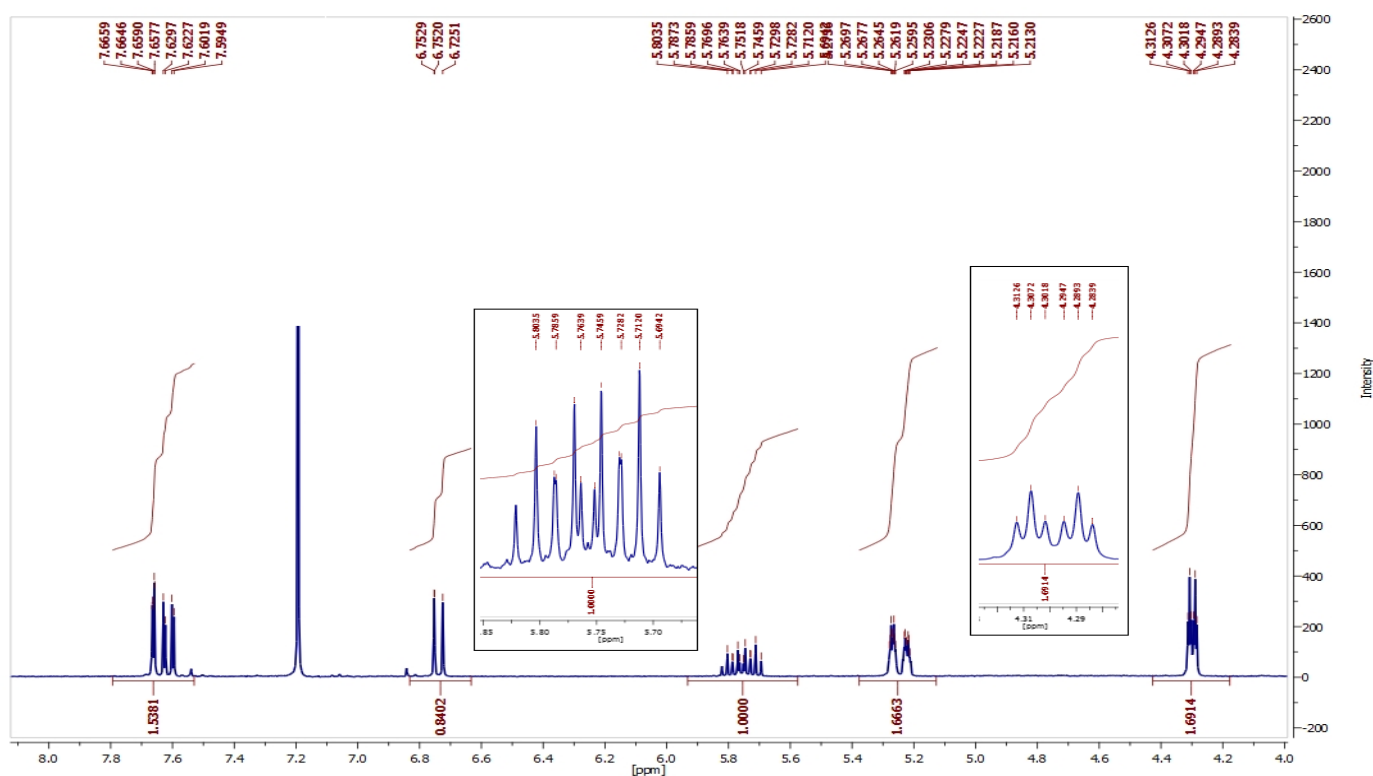


Figure 5 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) du produit 17

Dans le spectre RMN ^{13}C , on peut remarquer

Les deux signaux CH et CH_2 vinylique à 112,6 et 103,1 ppm successive.

On note aussi la présence des pics à 140,5 ; 130,4 et 128,1 ppm correspond aux CH aromatiques, et un pic à 119,1 ppm correspond au C—Br, ainsi la présence de deux signaux relatifs aux groupements carbonyle C=O vers 178,3 et 158,1 ppm.

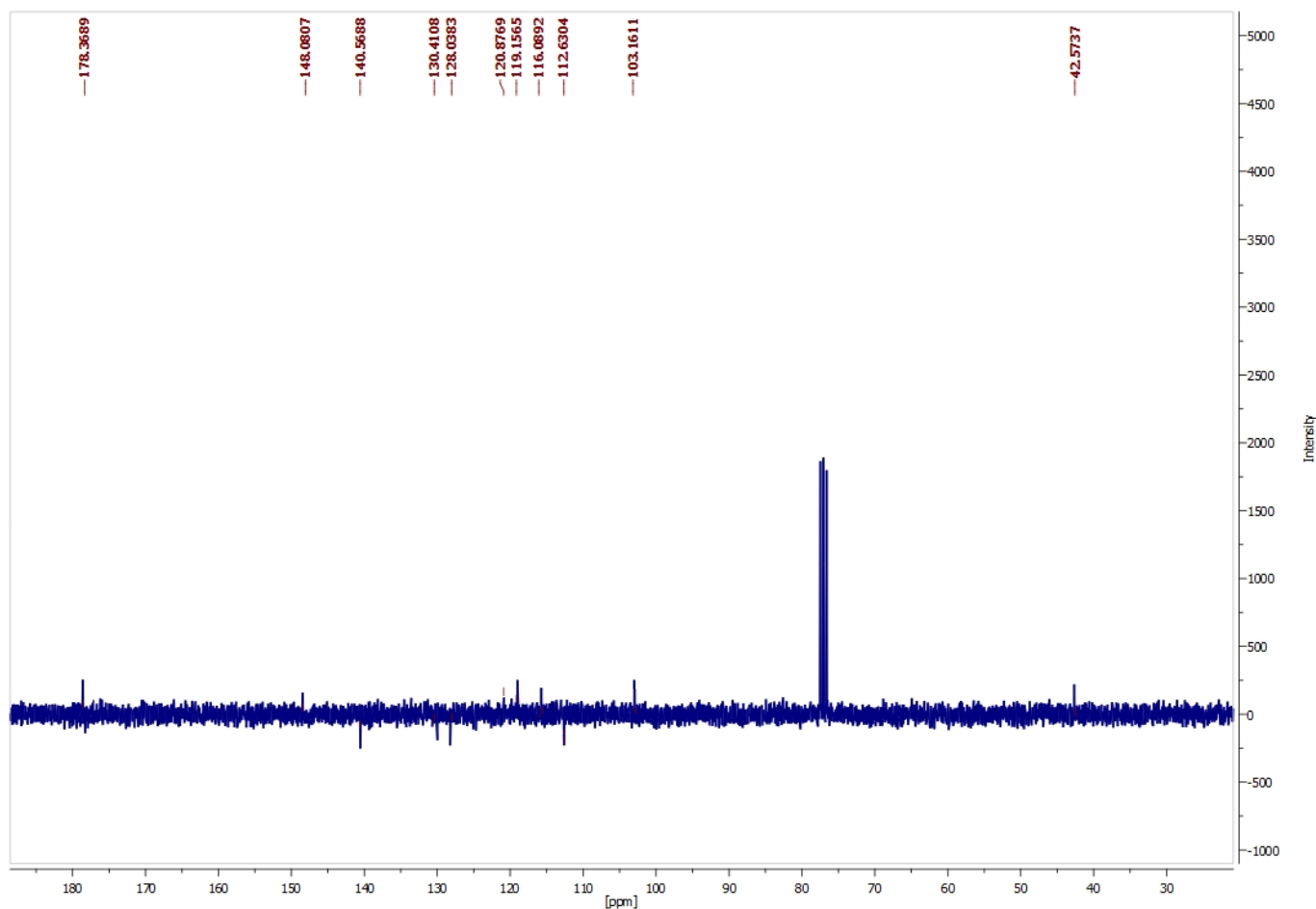


Figure 6 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) du produit 17

b. Action de bromure de propargyle

La réaction de 5-bromoisatine avec le bromure de propargyle dans les conditions de catalyse par transfert de phase à température ambiante en utilisant comme base K_2CO_3 et le BTBA comme catalyseur pendant 48h dans le DMF permet d'isoler le produit alkylé sous forme de monocristaux rouge avec un rendement de 82%.

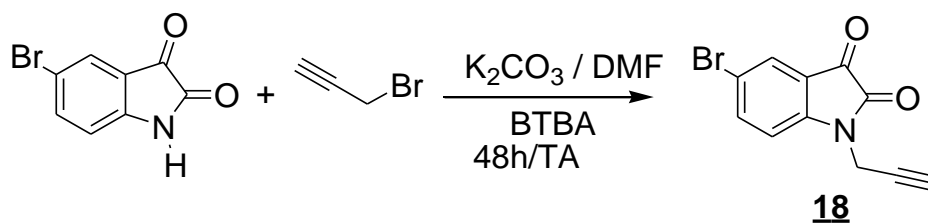


Schéma 19

Caractérisation spectral du composé 18

Dans le spectre RMN ^1H du composé on note la présence d'un triplet à 2,34 ppm correspond à CH vinylique, et un doublet à 4,54 ppm correspond à $\text{CH}_2\text{—N}$, on note aussi un doublet sort à 7,05 ppm, ainsi un doublet et un doublet dédoublet superposé entre 7,76 et 7,78 ppm correspond aux protons aromatiques.

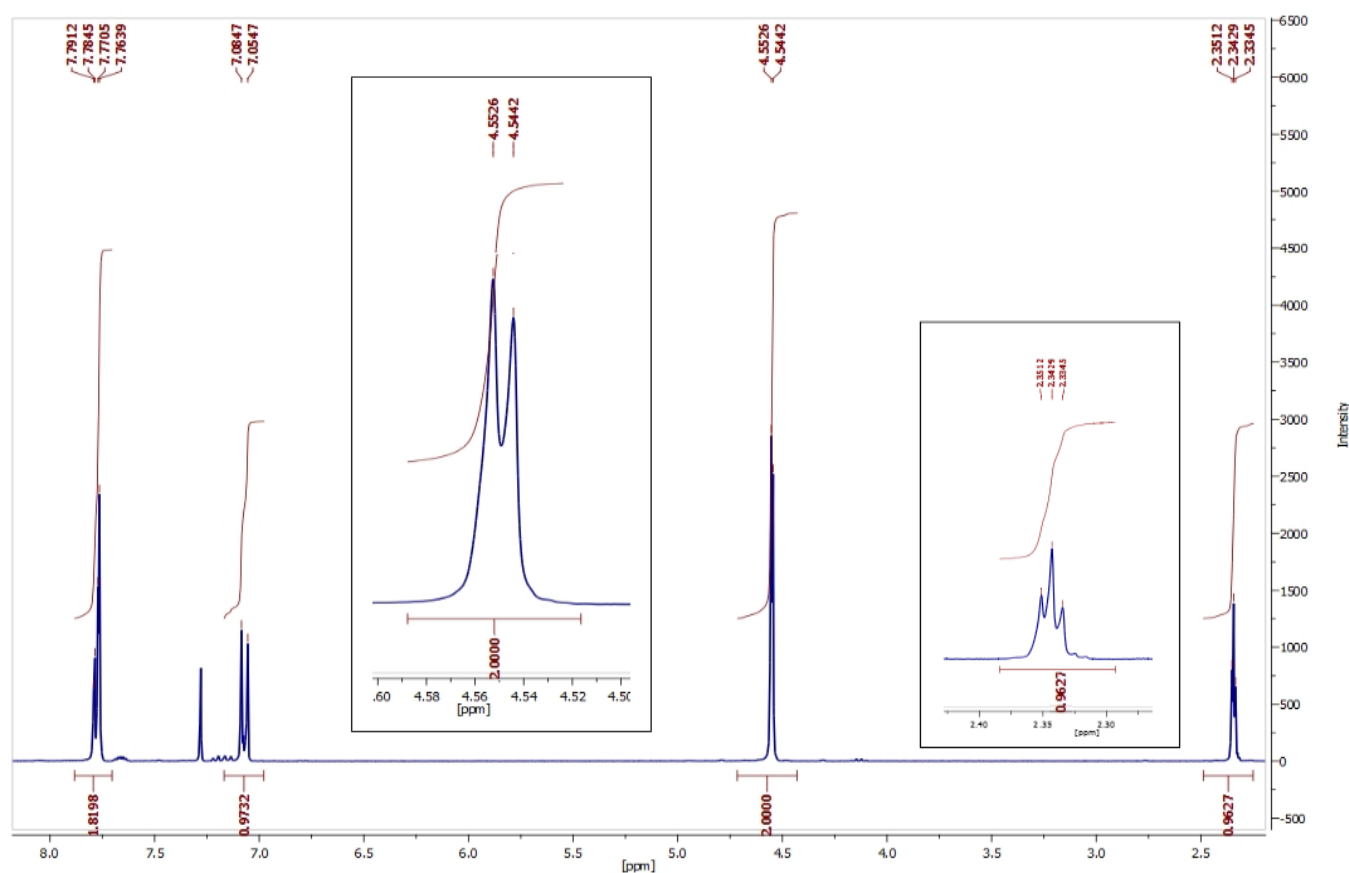


Figure 7 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) du produit **18**

Le spectre de RMN ^{13}C révèle deux signaux à 175,3 et 156,9 ppm correspondants aux groupements carbonyle et aussi un signal à 116,7 ppm correspond au carbone quaternaire qui porte le groupement bromure.

On peut noter les deux signaux des carbones quaternaires du cycle aromatique à 144,3 et 118,8 ppm, ainsi trois signaux à 140,6 ; 128,3 et 113,1 ppm correspondent aux CH aromatique.

On note aussi la présence d'un signal correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote à 29,6 ppm, un signal sort à 99,7 ppm attribué au carbone quaternaire du propargyle, le carbone vinylique CH sort sous forme d'un signal vers 73,7 ppm.

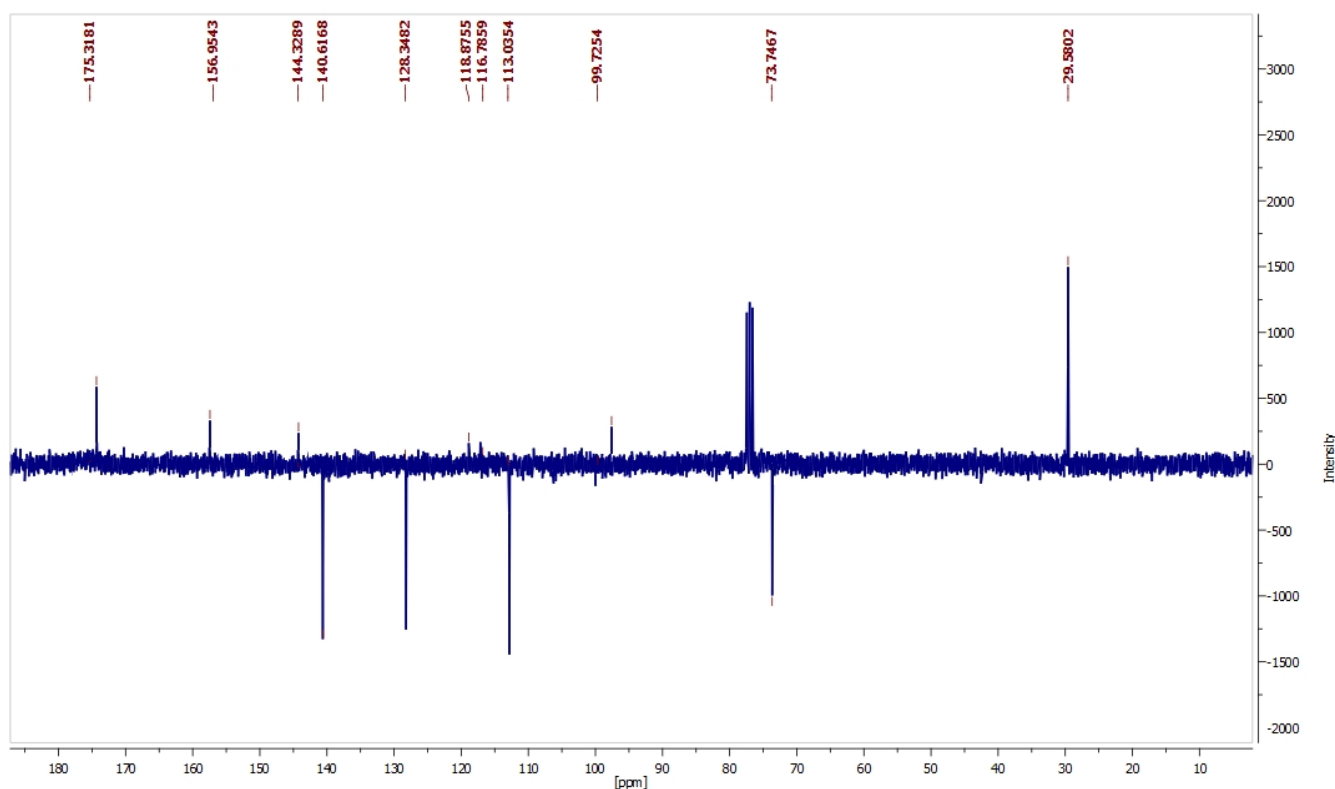


Figure 8 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) du produit 18

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

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par cristallisation dans le CH_2Cl_2 / hexane. Ils se présentent sous forme de monocristaux rouges.

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

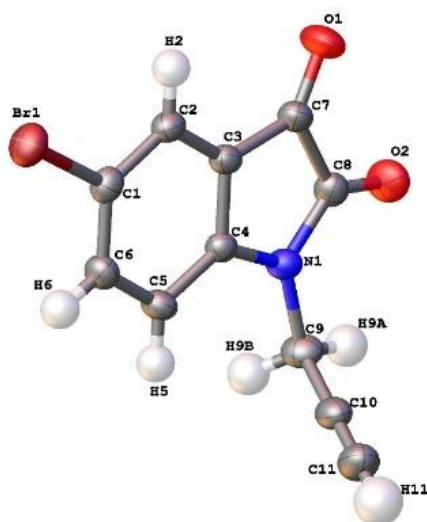


Figure 9 : Vue ORTEP du composé 18 avec l'étiquetage atomique

Tableau.1. Données cristallographiques du composé 18

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

c. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)-éthane

La condensation de 5-bromoisatine avec 1,2-bis(2-chloroéthoxy)-éthane dans le DMF pendant 48h à température ambiante, dans les condition de catalyse par transfert de phase en utilisant K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur, conduit au produit 19 avec un rendement de 44%.

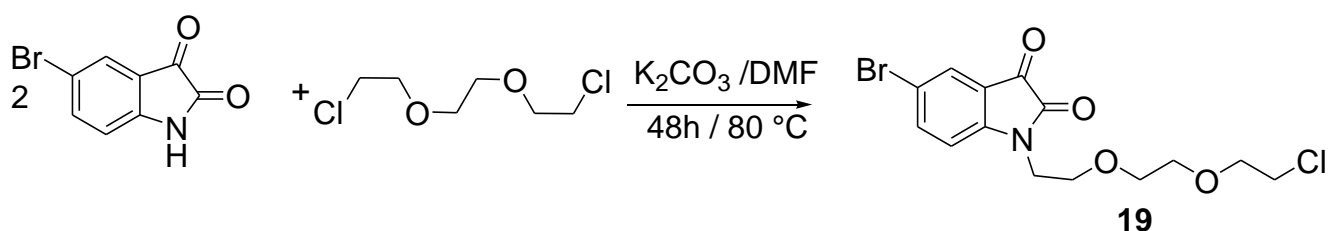


Schéma 20

Caractérisation spectrale de composé 19

Dans le spectre RMN 1H on remarque la présence d'un multiplet entre 7.66 et 7.7 ppm correspond aux CH aromatique en C4 et en C7, ainsi un doublet dédoublé de CH aromatique en position C6 sort à 7 ppm.

On note la présence de deux triplets à 3.87 et 3.78 ppm correspond à $O-CH_2-CH_2-Cl$ et CH_2-CH_2N et un multiplet entre 3.53 et 3.71 ppm relatif aux 8 protons (CH_2-Cl , CH_2-N , $2CH_2-O$).

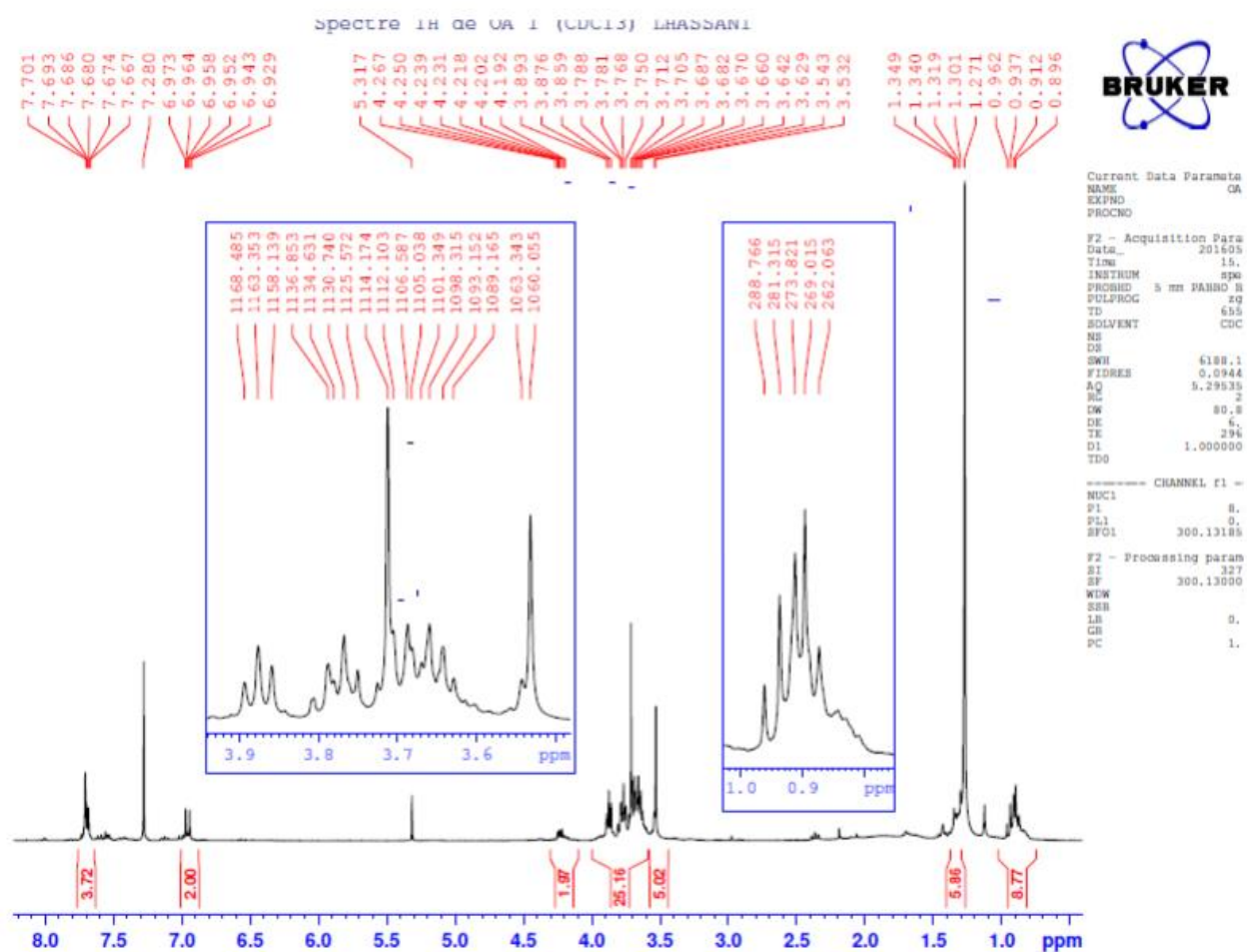


Figure 10 : Spectre RMN1H (CDCl3, 300 MHz) du produit 19

Le spectre RMN 13C du composé, mettant en évidence en particulier :

Les signaux des deux groupes carbonyles à 157.7 et 150.4 ppm,

Les signaux des CHAr à 127.7 ; 118.7 et à 116.4 ppm,

Ainsi les signaux relatives aux 6 CH2 entre 40.8 et 98.8 ppm.

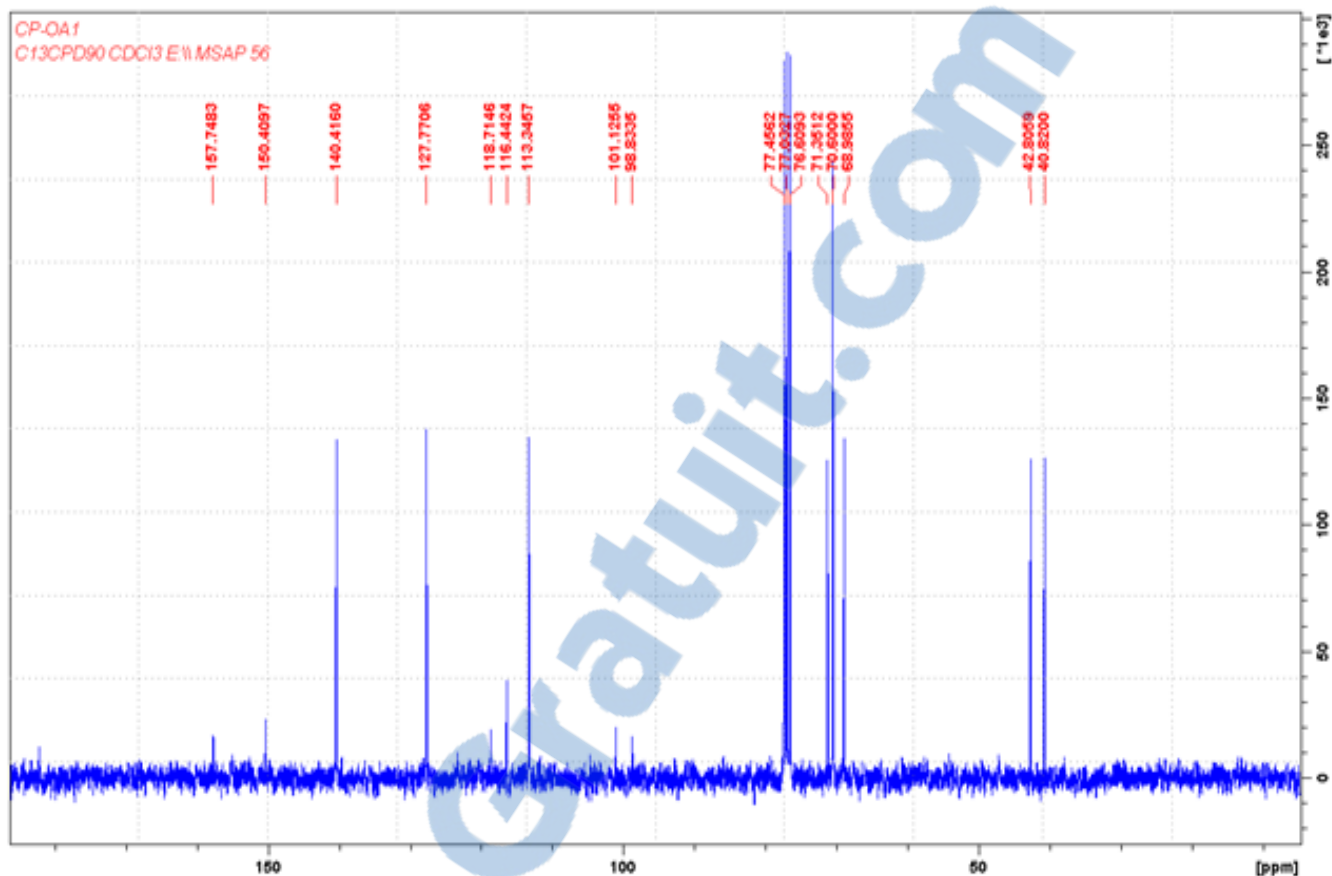


Figure 11 : Spectre RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) du produit 19

Etude cristallographique du composé 19

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par cristallisation dans l'éthanol. Ils se présentent sous forme de monocristaux rouges.

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

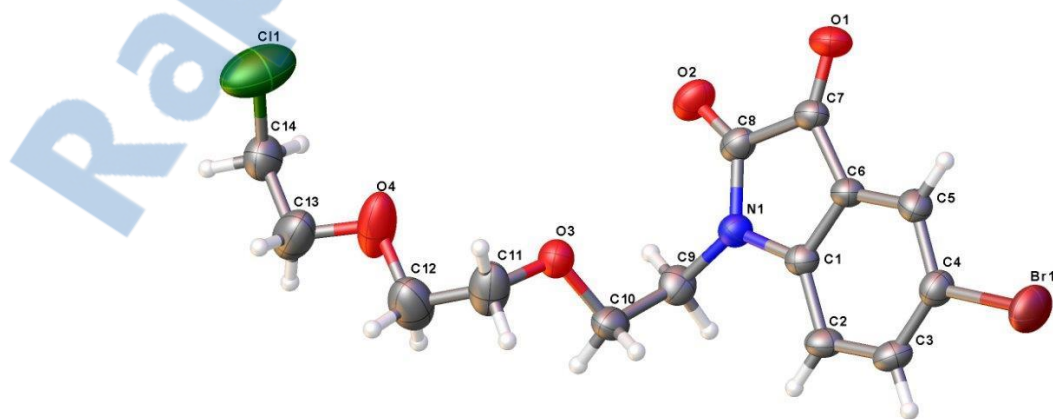


Figure 12 : Vue ORTEP du composé 19 avec l'étiquetage atomique

Tableau.2 : Données cristallographiques du composé 19

Crystal data	
Chemical formula	C ₁₄ H ₁₅ BrClNO ₄
Mr	376.63
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Température (K)	300
a, b, c (Å)	12.4682 (4), 14.6397 (5), 8.3524 (3)
β (°)	91.392 (2)
V (Å ³)	1524.12 (9)
Z	4
Radiation type	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	2.89
Crystal size (mm)	0.25 × 0.22 × 0.07
Data collection	
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD diffractometer
Absorption correction	Multi-scan SADABS2014/5 (Bruker,2014/5) was used for absorption correction. wR2(int) was 0.0913 before and 0.0389 after correction. The Ratio of minimum to maximum transmission is 0.7679. The $\lambda/2$ correction factor is Not present.
Tmin, Tmax	0.573, 0.746
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	36235, 4608, 3442
Rint	0.030
(sin θ/λ) max (Å ⁻¹)	0.713
Refinement	
R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0.060, 0.190, 1.08
No. of reflections	4608
No. of parameters	190
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1.73, -0.90

3. Réaction de Cyclo addition dipolaire 1,3

La cycloaddition 1,3-dipolaire, également connue comme la réaction de Huisgen [32] est considérée comme l'une des méthodes les plus intéressantes pour la formation des composés hétérocycliques à cinq chaînons d'importance sur le plan pharmacologique. C'est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane).

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés a-b-c, représentés par des structures de résonance zwiterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples, les dipolarophiles [33].

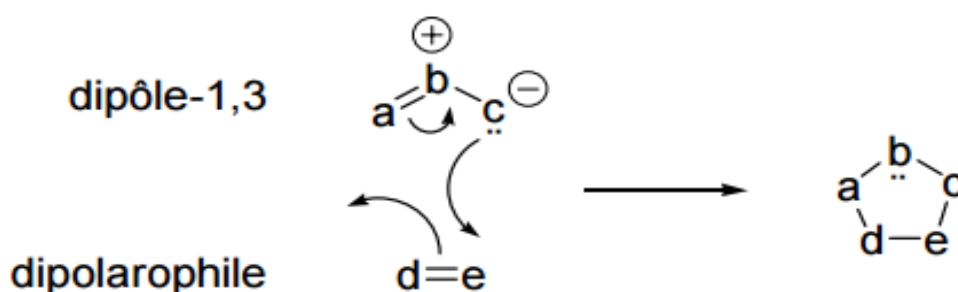


Schéma 21 : (Cycloadditions 1,3-dipolaires : principe général)

a. Synthèse des cycles triazoliques

Vu l'importance que les 1,2,3-triazoles portaient aux domaines biologiques et thérapeutiques, et afin d'élargir cette classe de composés, nous avons pensé à incorporer le motif 1,2,3-triazole dans le système 5-bromoisatine.

Cette réaction, initialement découverte par Michael à la fin du 19ème siècle puis développée par Huisgen à partir de 1963, requiert des températures élevées et n'est généralement pas stéréospécifique. En particulier, la cycloaddition (2+3) entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange d'isomères 1,4 et 1,5 du cycle triazole [34] (scéma 9).

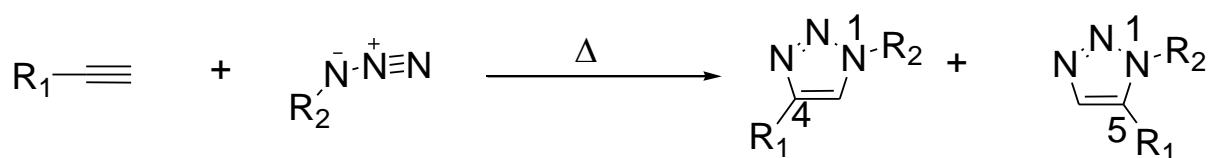


Schéma 22

b. Cycloaddition catalysée par le Cu (I)

L'utilisation des sels de cuivre(I) pour catalyser la réaction de cycloaddition azoture/alcyne, permettant la synthèse à température ambiante de composés 1,2,3-triazoles substitués (1,4) régiosélectifs: la CuAAC (CuI - catalysed Azide-Alkyne 1,3-dipolar Cycloaddition) est née. Cette réaction est développée en parallèle par Sharpless et al. [35]

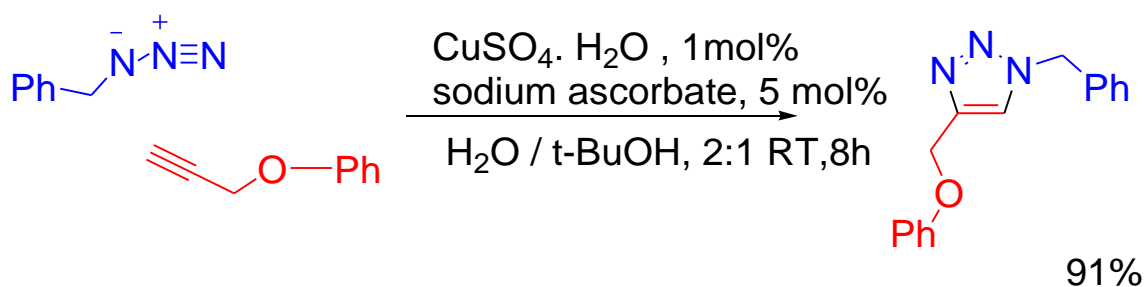


Schéma 23 : (réaction de Cycloaddition catalysé par le Cu(I).)

Raghu Raj et al [36] ont synthétisé de nouveaux 1,2,3-triazoles attachés aux isatine et 7-chloroquinoline avec une activité antipaludique. L'activité contre les parasites en culture était dépendante de l'extrémité C-5 substituant du noyau isatine, ainsi que la longueur de la chaîne alkyle entre l'isatine et 7-chloroquinoléine.

Le protocole de synthèse utilisé pour la synthèse des hybrides désirés impliquait bien la chimie click, cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) (CuAAC), entre N-propargylisatine avec des substituants variée en C-5 et azotures à base de 7-chloroquinoléine avec ou sans un espaceur constitué d'une longueur de chaîne alkyle ainsi modulé.

Les précurseurs N-propargylisatines ont été synthétisés par traitement d'une solution d'isatine correspondant dans du DMF avec de l'hydruure de sodium (NaH), ce qui entraîne la formation d'un anion de couleur mauve intense qui a ensuite été amené à réagir avec du bromure de

propargyle [37], l'autre précurseur 4-Azido-7-chloroquinoline a été préparé en appliquant la méthode décrite par de Souza et al [38], dans lequel la 4,7-dichloroquinoléine a été amené à réagir avec deux équivalents de NaN₃ dans du DMF anhydre à 65 °C pendant 6 heures.

Les hybrides désirés 3 ont été préparés par réaction de N-propargylisatine 1 avec 4,7-dichloroquinoléine sous agitation à température ambiante en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium dans un mélange C₂H₅OH /H₂O (90:10) [36].

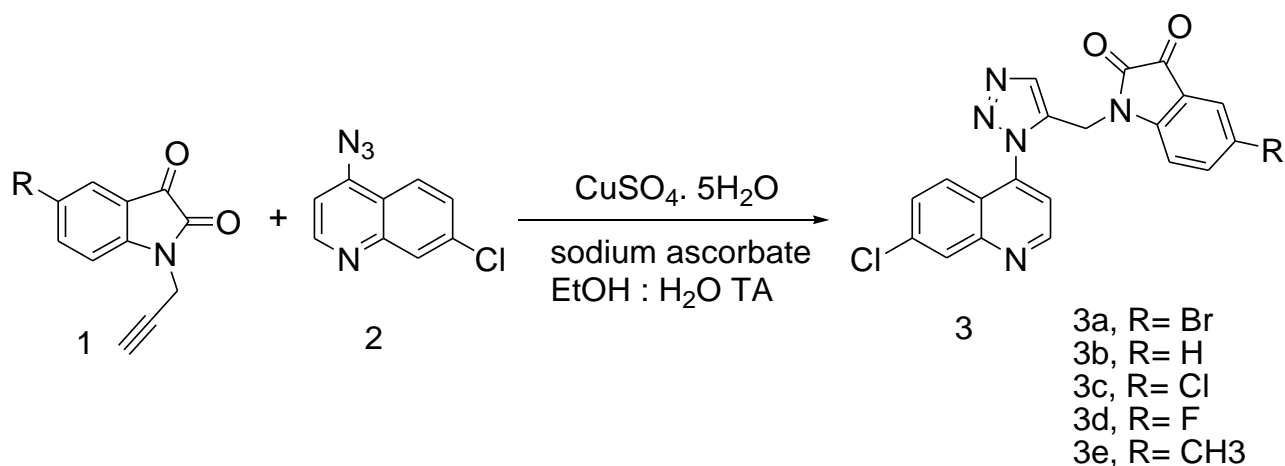


Schéma 24 : synthèse du conjugué 7-chloroquinoline-isatine

Des hybrides bifonctionnelles sont synthétisés par l'approche de la chimie click à partir d'un b-actamine N-substituée et N-propargyl-isatine substituée en position 5 en présence de Cu(I) comme catalyseur [39].

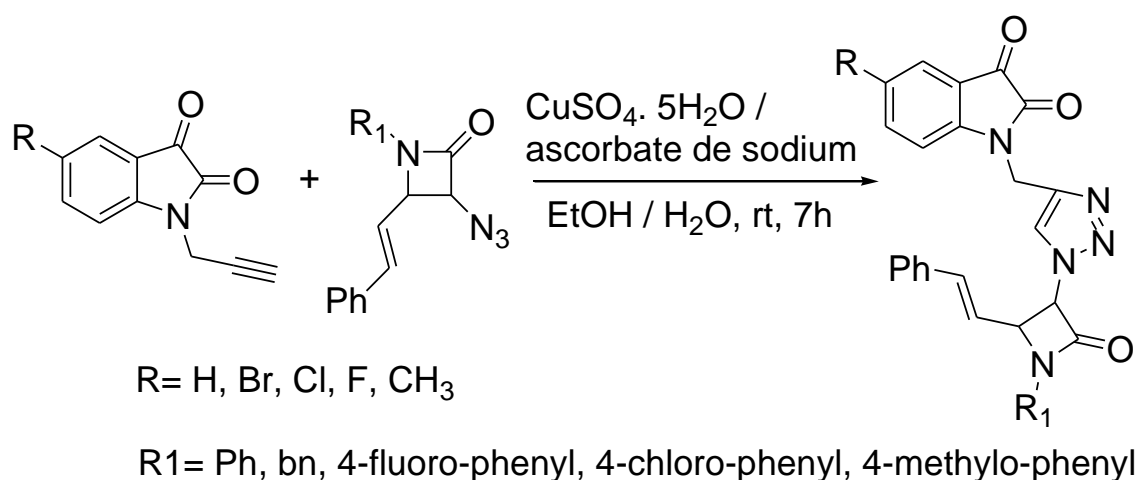


Schéma 25

c. Synthèse de 1,2,3-triazole dérivé de 5-bromoisatine

i. Préparation de 1-(azidométhyl)benzène

La réaction de chlorure de benzyle avec l'azoture de sodium dans l'éthanol pendant 12h à reflux permet d'isoler le 1-(azidométhyl)benzène.

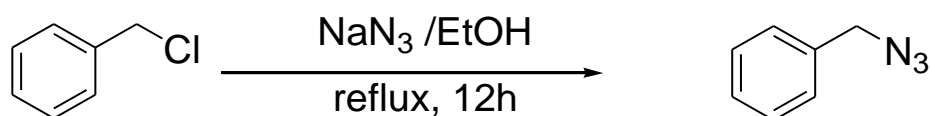


Schéma 26

ii. Action de benzylazide sur la N-propargylisatine

La condensation de 5-bromo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2,3-dione avec le benzylazide générée « in situ » dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre et un excès d'ascorbate de sodium pendant 12h à température ambiante, conduit à la formation d'un seul régioisomère, résultant de l'attaque de l'azote le plus nucléophile du dipôle sur le carbone le plus électrophile du dipolarophile. Nous n'avons observé, en aucun cas la cycloaddition sur la double liaison carbone oxygène.

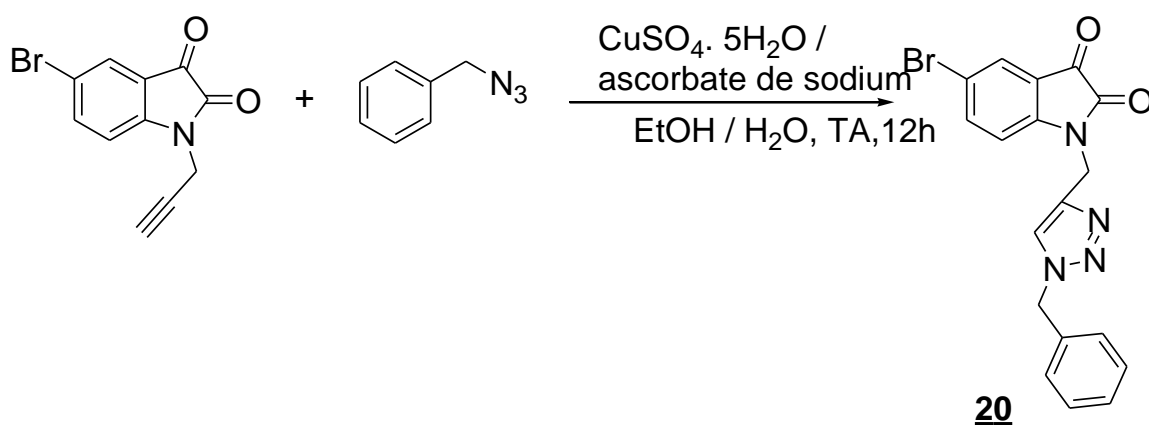


Schéma 27

Caractérisation spectral du composé 20

Le spectre de RMN ¹H pris dans CDCl₃ montre :

Deux singulets à 4.89 et 5.4 ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylène liés à l'atome d'azote.

Un singulet à 7.43 ppm correspondant au proton triazolique.

Un multiplet entre 7.17 et 7.28 ppm relatif aux protons aromatiques

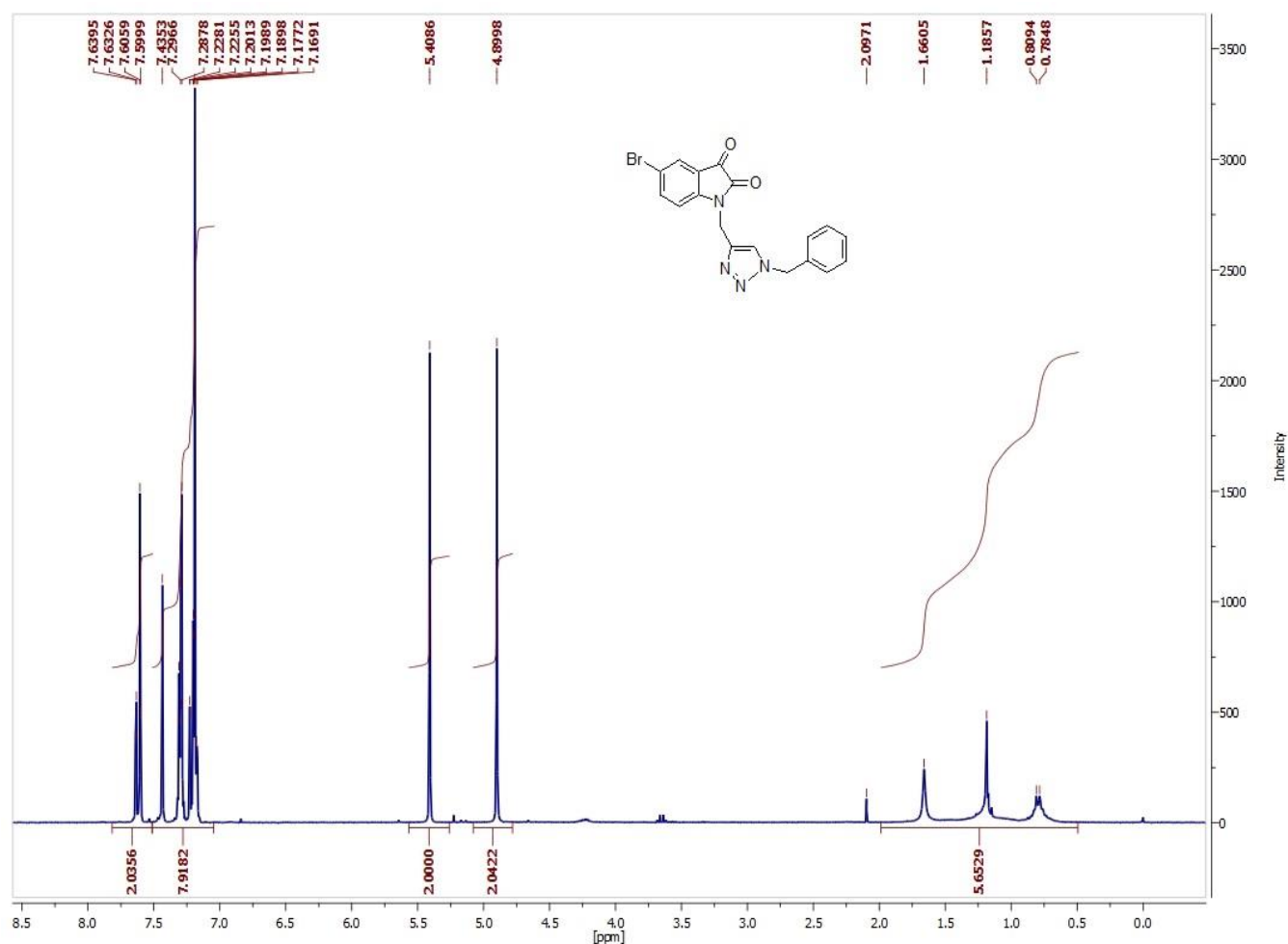


Figure 13 : Spectre RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) du produit 20

iii. Préparation de 1-azidodecane

De la même façon que le benzylazide le 1-azidodecane préparer à partir de 1-bromodécane et l'azoture de sodium dans l'éthanol pendant 12h à reflux.

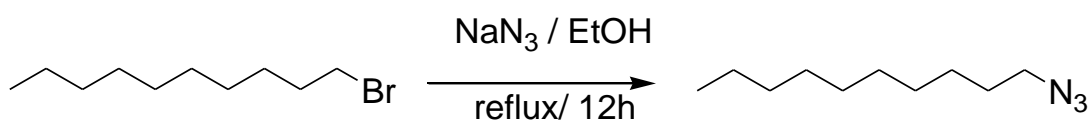


Schéma 28

iv. Action de 1-azidodecane

La réaction de N-propargyl-5-bromoisatine avec un léger excès de 1-azidodecane générée « in situ » dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre et un excès d'ascorbate de sodium pendant 12h à température ambiante, conduit à la formation d'un seul régioisomère 1,2,3-triazole substitué (1,4).

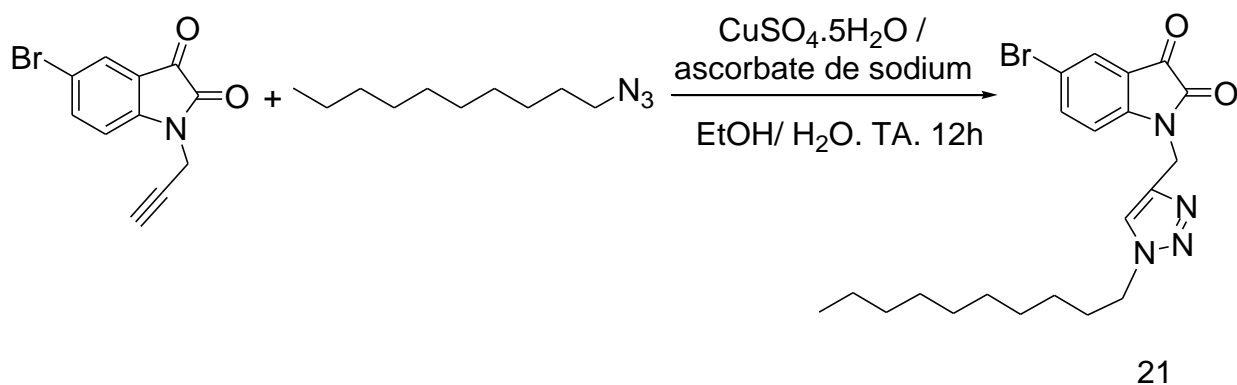


Schéma 29

d. Synthèse d'ioxazole

Les Isoxazoles constituent la structure de base de nombreux agents pharmacologiques, il est présent dans une grande variété de composés naturels et non naturels biologiquement active. Vue son intérêt biologique nous nous sommes intéressée par la synthèse de nouveaux hétérocycles renfermer le noyau isoxazole dérivé de 5-bromoisatine.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de différent dérivés d'isatine avec l'oxyde de nitrile généré in situ à partir de 4-méthoxybenzaldoxime et l'hypochlorite de sodium pour la synthèse de spiro [1,4,2-dioxazole-5,3'-indoline] -2'-one 2 et 3. On a constaté que, en plus du liaison C=O participant à la formation de l'anneau 1,4,2-dioxazole, la liaison d'alcène (allyle) ou alcyne (propargyle) ont également subi la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oxyde de nitrile pour former un isoxazole lié à l'azote de l'indole par un groupe méthylène [40].

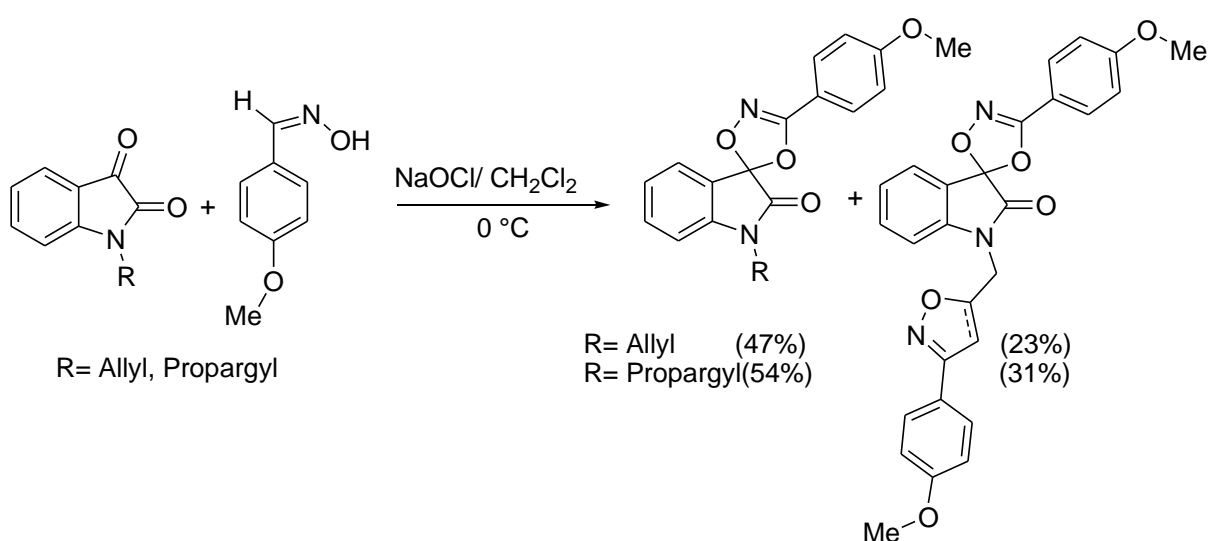


Schéma 30

Ainsi la réaction de p-méthoxybenzaldoxime avec l'isatine et le N-benzylisatine permet la synthèse de spiro [1,4,2-dioxazole-5,3'-indoline] -2'-one correspondants avec un bon rendement [40] .

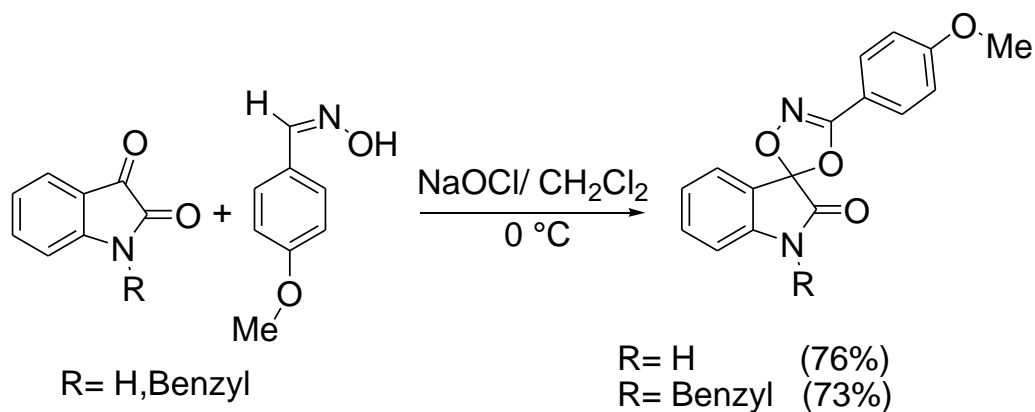


Schéma 31

i. Action de p-méthoxybenzaldoxime sur N-allyl-5-bromoisatine

La condensation de N-allyl-5-bromoisatine avec un léger excès de p-méthoxybenzaldoxime dans le chloroforme en présence de quelques gouttes d'eau de javel à 0 °C pendant 12h, conduit à la formation de l'anneau 1,4,2-dioxazole.

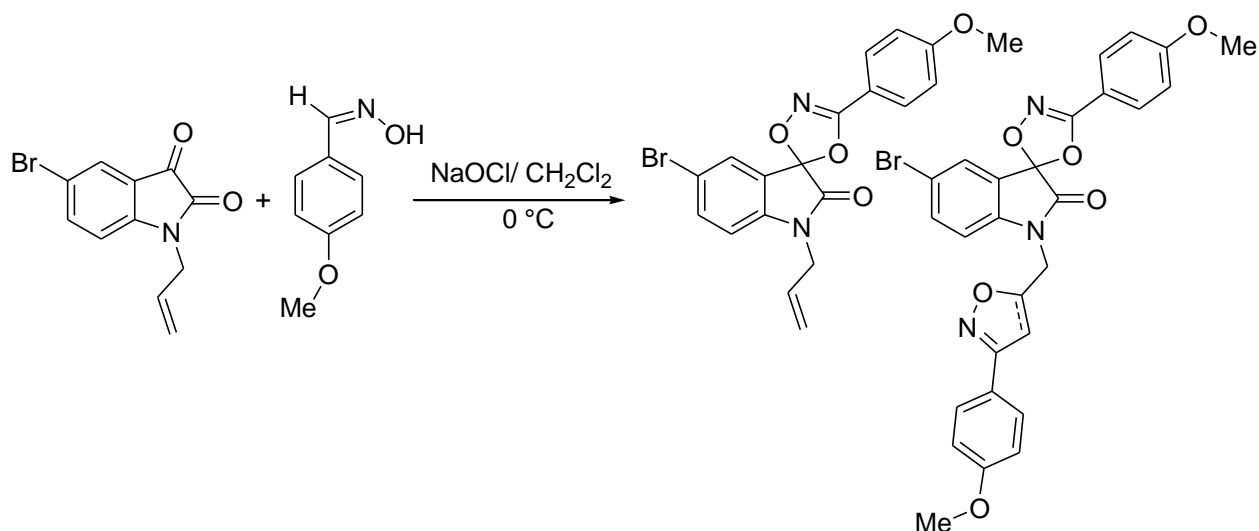


Schéma 32

Partie expérimentale

Réactivité de 5-bromoindoline-2,3-dione

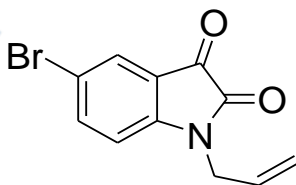
1. Réaction d'alkylation

a. Action de bromure d'allyle

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-bromoisatine (0,2g) dissous dans le DMF (20 ml), 1.5 équivalent de K_2CO_3 (0.183g) sous agitation pendant 5min, on ajoute ensuite 0,1 équivalent de Bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) (0.028g), puis on ajoute goutte à goutte 1,2 équivalents de bromure d'allyle. On porte la réaction à température ambiante pendant 48 heures, la réaction a été contrôlée par Chromatographie sur couche mince. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na_2SO_4 . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est recristallisé dans le CH_2Cl_2 / hexane.

On a pu isoler le produit alkylé.

5-bromo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2,3-dione 17



$C_{11}H_8BrNO_2$ (M=266,09g/mol)

- ✓ Rdt (%) = 87%
- ✓ PF (°C) = 171°C
- ✓ Rf = 0.79 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (2/1))

RMN 1H ($CDCl_3$; 300MHz) δ (ppm)

7.66 (1H, dd, $J_4=2.07$ Hz, $J_5=0.39$ Hz); 7.62 (1H, dd, $J_3=8.34$; $J_4=2.1$ Hz); 6.75 (1H, d, $J_3=8.34$ Hz); 5.72 (1H, qt, $J_{trans}=15.71$ Hz, $J_{cis}=10.2$ Hz, $J_3=5.34$ Hz) ; 5.22 (2H, m), 4.3 (2H, dt, $J_3=5.37$ Hz, $J_4=1.62$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) δ (ppm)

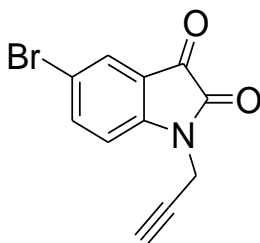
178.3 (-C=O); 156.1 (N-C=O); 148.1 (Cq); 140.5 (CH_{Ar}); 130.4 (CH_{Ar}); 128.1 (CH_{Ar}); 120.8 (Cq); 119.1 (C-Br); 112.6 (CH); 103.1 (CH₂); 42.5 (CH₂).

b. Action de bromure de propargyle

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-bromoisatine (0,2g) dissous dans le DMF (20 ml), 1.5 équivalent de K₂CO₃ (0.183g) sous agitation pendant 5min, on ajoute ensuite 0,1 équivalent de Bromure de Tétrà-n-butyl ammonium(BTBA) (0.028g), puis on ajoute goutte à goutte 1,2 équivalents de bromure de propargyle. On porte la réaction à température ambiante pendant 48 heures, la réaction a été contrôlée par Chromatographie sur couche mince. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est recristallisé dans le CH₂Cl₂ / hexane.

On n'a pu isoler le produit d'alkylation.

5-bromo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2,3-dione 18



C₁₁H₆BrNO₂ (M= 264.07 g/mol)

- ✓ Rdt (%) = 82%
- ✓ PF (°C) = 166°C
- ✓ R_f : 0,82 (Hexane/EtOAc : 2/1)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δ (ppm)

7.78 (H en C4, 1H, d, $J_4 = 2.01$ Hz); 7.76 (H en C6, 1H, dd, $J_3=6.21$ Hz, $J_4= 1.98$ Hz); 7.05 (H en C7, 1H, d, $J_3= 9$ Hz); 4.54 (CH₂—N, 2H, d, $J_4= 2.52$ Hz) ; 2.34 (≡C—H, 1H, t, $J_4= 2.52$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δ (ppm)

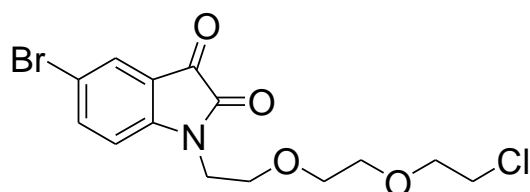
175.3 (-C=O); 156.9 (N-C=O); 144.3 (Cq); 140.6 (CHAr); 128.3 (CHAr); 118.8 (Cq); 116.7 (C-Br); 113.1 (CHAr); 99.7 (C≡); 73.7 (CH) ;29,58 (CH₂).

c. Action de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)-éthane

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-bromoisatine (0,2g) dissous dans le DMF (20 ml), 1.5 équivalent de K₂CO₃ (0.183g) sous agitation pendant 5min, on ajoute ensuite 0,1 équivalent de Bromure de Tétrà-n-butyl ammonium(BTBA) (0.028g), puis on ajoute goutte à goutte 0.5 équivalents de 1,2-Bis(2-chloroethoxy)éthane (0.07ml), On porte la réaction à température ambiante pendant 48 heures; la réaction a été contrôlée par Chromatographie sur couche mince. Après filtration des sels, le solvant est éliminé sous vide et le résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé, la réaction donne plusieurs sous-produits séparés par colonne ; le produit pur est obtenu après recristallisation dans l'éthanol chaud.

On a pu isoler le produit mono-alkylé.

5-bromo-1-{2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethyl}-1H-indole-2,3-dione 19



C₁₄H₁₅BrClNO₄ (M=376,63 g/mol)

- ✓ Rdt (%)= 44%
- ✓ PF (°C)=76°C
- ✓ Rf= 0.26 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (2/1))

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δ (ppm)

7.66-7.7 (2H, m, CH_{Ar} en C4 et C7) ; 6.95 (1H, dd, CH_{Ar} en C6, J³=6.9Hz et J⁴=4.2Hz) ;

3.87 (2H, t, O—CH₂—CH₂Cl, J³=5.1Hz) ; 3.78(2H, t, CH₂—CH₂N, J³=5.16Hz) ;

3.53-3.71 (8H, m, CH₂—Cl, CH₂—N, 2CH₂—O).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz): δ (ppm)

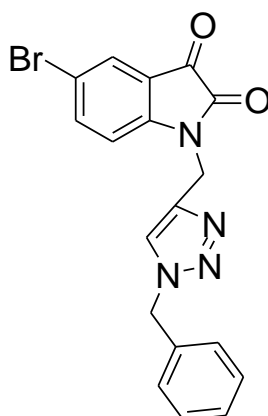
157.7 (-C=O); 150.4 (N-C=O); 140.4 (Cq); 127.7 (CH_{Ar}); 118.7 (CH_{Ar}); 116.4(CH_{Ar}); 113.3 (Cq); 101.1 (C-Br); 98.8(CH₂—O); 71.3(CH₂—O); 70.6 (CH₂—CH₂Cl) ; 68.9 (CH₂—CH₂N) ; 42.8(CH₂Cl) ; 40.8(CH₂N).

2. Réaction de cylo-addition 1,3 dipolaire

d. Synthèse de 1,2,3-triazole dérivés de 5-bromoisatine

Dans un ballon, on dissout 10⁻³ mole de la 5-bromo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2,3-dione et 1.2.10⁻³ mole du benzylazide dans 7 ml d'éthanol à température ambiante. On rajoute 0.5.10⁻³ moles de CuSO₄ et 10⁻³ moles d'ascorbate de sodium dissous dans 7ml d'eau distillée. On laisse agiter pendant 24h, la réaction est suivie par CCM ; on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/Hexane (4/1).

1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-bromoindoline-2,3-dione 20



C₁₈H₁₃BrN₄O₂ (M=397,23 g/mol)

- ✓ Rdt = 74%
- ✓ PF = 140 °C

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δ (ppm)

4.89 (s, 2H, NCH₂); 5.4 (s, 2H, NCH₂); 7.17-7.28 (m, 5H, H_{Ar}); 7.29 (d, 1H, H_{Ar} en C₄, J⁴=2.64Hz) ; 7.54 (s, 1H, CH_{triazole}) ; 7.59-7.63(dd, 2H, H_{Ar} en C₆ et C₇, J³=10.08 et J⁴=2.07).

a. Synthèse d'isoxazole dérivés de 5-bromoisatine

Dans un ballon bicol, on place 0,75 mmoles de N-allyl-5-bromoisatine et 1,12 mmoles de p-méthoxybenzaldoxime dans 20 ml de chloroforme puis on ajoute goutte à goutte à 0°C, 6 ml d'eau de Javel à 24° sous une forte agitation ; celle-ci est maintenue pendant 12 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 : 8 /2).

Conclusion

Conclusion

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 de Fès.

L'objectif de ce travail été de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques peuvent présenter des activités biologiques en utilisant la 5-bromoisatine comme produit de départ.

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

Ainsi il nous a été possible grâce à des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 catalysé par le Cu(I) de synthétisé des hétérocycles 1,2,3-triazoliques 1,4 di substituée à partir de N-propargyl-5-bromoisatines et benzylazide préparer in situ.

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 d'avenir, nous envisagerons de :

Faire des réactions de condensation avec des dérives d'amine et avec des réactifs nucléophiles carbonés sur le C3.

Faire des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire avec les nitriles imines, l'azide...

Remplacer le groupement Br (position 5) par réaction du couplage avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile ou/et le N-allyl-phthalimide catalysée par le Pd.

Bibliographie

- [1] C. Iuga, E. Ortíz, J. R. Alvarez-Idaboy, and A. Vivier-Bunge, "Molecular description of indigo oxidation mechanisms initiated by OH and OOH radicals," *J. Phys. Chem. A*, vol. 116, no. 14, pp. 3643–3651, 2012.
- [2] J. F. M. Da Silva, S. J. Garden, and A. C. Pinto, "The Chemistry of Isatins: A Review from 1975 to 1999," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 12, no. 3, pp. 273–324, 2001.
- [3] S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti, and S. K. Sridhar, "Biological activities of isatin and its derivatives.," *Acta Pharm.*, vol. 55, no. 1, pp. 27–46, 2005.
- [4] S. N. Pandeya, D. Sriram, P. Yogeeswari, and S. Ananthan, "Antituberculous activity of norfloxacin Mannich bases with isatin derivatives," *Chemotherapy*, vol. 47, no. 4, pp. 266–269, 2001.
- [5] T. D. Brewerton, J. J. Zealberg, R. B. Lydiard, V. Glover, M. Sandler, and J. C. Ballenger, "CSF isatin is elevated in bulimia nervosa," *Biol. Psychiatry*, vol. 37, no. 7, pp. 481–483, 1995.
- [6] K. Han, Y. Zhou, F. Liu, Q. Guo, P. Wang, Y. Yang, B. Song, W. Liu, Q. Yao, Y. Teng, and P. Yu, "Design, synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)isatin derivatives as anticancer agents.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 2, pp. 591–4, 2014.
- [7] N. Ramkumar and R. Nagarajan, "A new route to the synthesis of ellipticine quinone from isatin," *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 5, pp. 1104–1106, 2014.
- [8] M. Yadav, U. Sharma, and P. N. N. Yadav, "Isatin compounds as corrosion inhibitors for N80 steel in 15% HCl," *Egypt. J. Pet.*, vol. 22, no. 3, pp. 335–344, 2013.
- [9] H. Zarrok, K. Al Mamari, A. Zarrouk, R. Salghi, and B. Hammouti, "Gravimetric and Electrochemical Evaluation of 1-allyl-1 H - indole-2 , 3-dione of Carbon Steel Corrosion in Hydrochloric Acid," vol. 7, pp. 10338–10357, 2012.
- [10] K. Al Mamari, H. Zarrok, A. Zarrouk, R. Salghi, E. E. Ebenso, B. Hammouti, A. Chaouch, H. Oudda, E. M. Essassi, and M. El Bakri, "Anti-corrosion properties of indole derivative for carbon steel in HCl solution," *Der Pharm. Lett.*, vol. 5, no. 3, pp. 319–326, 2013.
- [11] M. Alam, M. Younas, M. A. Zafar, and P. Naeem, "7313u: an improved synthesis of isatin," *J. Sci. Ind. Res.*, vol. 32, p. 246, 1989.
- [12] F. Z. Qachchachi, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E. M. Essassi, F. Capet, and H. Zouihri, "1-(3-Bromopropyl)indoline-2,3-dione," *IUCrData*, vol. 1, no. 4, p. x160593, 2016.

- [13] F. Z. Qachchachi, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E. M. Essassi, F. Capet, and H. Zouihri, "1-[(2*E*)-3-Phenylprop-2-en-1-yl]-1*H*-indole-2,3-dione," *IUCrData*, vol. 1, no. 4, p. x160633, 2016.
- [14] 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.
- [15] A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, M. A. Cremonini, G. Placucci, R. Cervellati, and E. Greco, "New isatin derivatives with antioxidant activity," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 4, pp. 1374–1378, 2010.
- [16] * Hany S. Ibrahim¹, Sahar M. Abou-seri^{2,*}, Nasser S. M. Ismail³, Mahmoud M. Elaasser⁵, Mohamed H. Aly^{5, 6} and Hatem A. Abdel-Aziz^{7, 8}, "Bis-isatin hydrazones with novel linkers: synthesis and biological evaluation as cytotoxic agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 108, pp. 415–422, 2015.
- [17] A. Nakazaki, A. Mori, S. Kobayashi, and T. Nishikawa, "Diastereoselective synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles from atropisomeric N-aryl oxindole derivatives," *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, no. 52, pp. 7131–7134, 2012.
- [18] K. N. Tiwari, T. P. Pandurang, S. Pant, and R. Kumar, "Highly efficient and regioselective synthesis of spirooxindolo pyrrolizidines by reaction of isatin, proline and acrylonitrile/methyl acrylate in water," *Tetrahedron Lett.*, vol. 57, no. 21, pp. 2286–2289, 2016.
- [19] O. Cheng, Ying and Goon, Simon and Meth-Cohn, "Umpeled Vilsmeier reagents. The chemistry of aminochlorocarbenes derived from Vilsmeier reagents by the action of bases¹," *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, no. 10, pp. 1619–1626, 1998.
- [20] M. Acta, "Micro & termination of Indoles With N-Bromoacetamide in Acetic Acid Medium," vol. 1, pp. 215–220, 1977.
- [21] G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, and M. Letizia, "New 1, 2, 3-triazolo [1 , 5-a] quinoxalines : synthesis and binding to benzodiazepine and adenosine receptors . II," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 37, pp. 565–571, 2002.
- [22] René MILCENT, *Chimie Organique, Stéréochimie, entités réactives et réactions*, vol. 1, no. September 2013. 2007.
- [23] J. M. Muchowski and P. H. Nelson, "The reaction of carboalkoxypropyltriphenylphosphonium salts with imide anions: a three-step synthesis of±isoretronecanol," *Tetrahedron Lett.*, vol. 21, no. 48, pp. 4585–4588, 1980.
- [24] J. Tatsugi, K. Ikuma, and Y. Izawa, "Selective photo-reduction of 1-alkylisatins in degassed alcoholic solutions," *Heterocycles*, vol. 1, no. 43, pp. 7–10, 1996.

- [25] O. M. Radul, G. I. Zhungietu, M. A. Rekhter, and S. M. Bukhanyuk, "Simple method for the preparation of 1-substituted isatins," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 19, no. 3, pp. 286–288, 1983.
- [26] K. C. MAJUMDAR, A. K. KUNDU, and P. CHATTERJEE, "1-ALKYLISATINS VIA ALDOL-RETRO-ALDOL CONDENSATION," *J. Chem. Res. Synopses*, no. 10, pp. 460–461, 1996.
- [27] S. J. Garden, J. C. Torres, L. E. da Silva, and A. C. Pinto, "A Convenient Methodology for the N-Alkylation of Isatin Compounds," *Synth. Commun.*, vol. 28, no. 9, pp. 1679–1689, May 1998.
- [28] E. M. E. Y. Kharbach¹, A. Haoudi¹, Y. Kandri Rodi^{2*}, M.K. Skalli¹, A. Mazzah³, "SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES DE LA 5-BROMO-1H-INDOLE-2,3-DIONE A VISEE THERAPEUTIQUE.," *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL*, vol. 14, pp. 63–68, 2015.
- [29] Y. Kharbach, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah, and L. El Ammari, "Crystal structure of 5-bromo-1-ethylindoline-2,3-dione," *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 71, no. 12, pp. o1024–o1025, 2015.
- [30] Y. Kharbach, Y. Kandri Rodi, C. Renard, E. M. Essassi, and L. El Ammari, "1-Benzyl-5-bromoindoline-2,3-dione," *IUCrData*, vol. 1, no. 4, p. x160559, 2016.
- [31] Y. Kharbach, Y. Kandri Rodi, F. Capet, E. M. Essassi, and L. El Ammari, "5-Bromo-1-octylindoline-2,3-dione," *IUCrData*, vol. 1, no. 3, p. x160371, 2016.
- [32] R. Huisgen, "Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions," *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 2, no. 11, pp. 633–645, 1963.
- [33] A. Padwa, *1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry*, vol. 1. Wiley-Interscience, 1984.
- [34] Z. Wang and H. Qin, "Cycloaddition Reactions in Water † (Except M - Nitroazidobenzene) Afforded a Mixture of Regioi-," *Chem. Commun.*, vol. 2, no. 19, pp. 2450–2451, 2003.
- [35] L. G. G. Vsevolod V. Rostovtsev and K. B. S. Valery V. Fokin, "Supporting Information for ' A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process Catalyzed by Copper (I): Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes ,'" *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 4, no. 14, pp. 2596–2599, 2002.
- [36] R. Raj, P. Singh, P. Singh, J. Gut, P. J. Rosenthal, and V. Kumar, "Azide-alkyne cycloaddition en route to 1H-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: Synthesis and antimalarial evaluation," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 62, pp. 590–596, 2013.
- [37] P. Singh, P. Sharma, A. Anand, P. M. S. Bedi, T. Kaur, A. K. Saxena, and V. Kumar, "Azide-alkyne cycloaddition en route to novel 1H-1,2,3-triazole tethered isatin conjugates with in vitro cytotoxic evaluation," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 55, pp. 455–461, 2012.

- [38] M. V. N. de Souza, K. C. Pais, C. R. Kaiser, M. A. Peralta, M. de L. Ferreira, and M. C. S. Lourenço, "Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 17, no. 4, pp. 1474–1480, 2009.
- [39] R. Raj, P. Singh, N. T. Haberkern, R. M. Faucher, N. Patel, K. M. Land, and V. Kumar, "Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked ??-lactam-isatin bi-functional hybrids and preliminary analysis of in vitro activity against the protozoal parasite *Trichomonas vaginalis*," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 63, pp. 897–906, 2013.
- [40] R. Bouhfid, N. Joly, and E. M. Essassi, "Synthesis of New Spiro [1 , 4 , 2- Dipolar Cycloaddition," *Synth. Commun. An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.*, no. September, pp. 37–41, 2014.