

Synthèse d'oxindoles par chimie radicalaire des xanthates

La première réaction de cyclisation radicalaire aromatique à partir de xanthates a été découverte au laboratoire par J. E. Forbes⁷⁴. Lors du traitement du xanthate **JF1** dans des conditions radicalaires, des traces de l'oxindole **JF3** ont été détectées en plus du produit de cyclisation attendu **JF2** (cf. schéma IV-1).

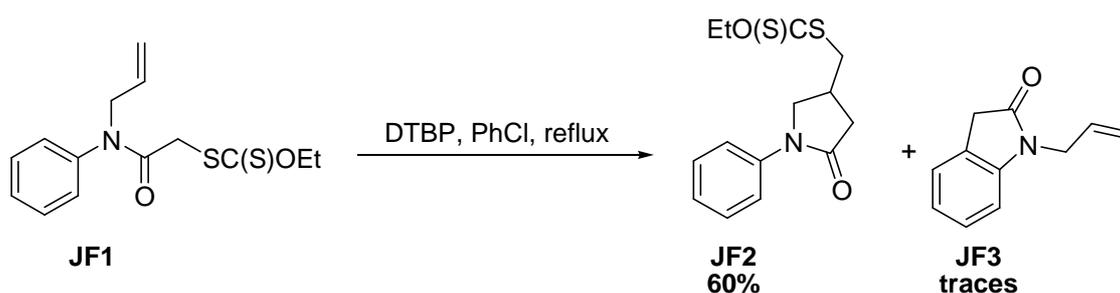


Schéma IV-1 : Premier exemple fortuit de cyclisation aromatique à partir d'un xanthate⁷⁴

Depuis, le laboratoire a mené de nombreuses études sur l'application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de noyaux aromatiques, que ce soit avec les indolines^{80,81}, les indanes⁸⁰, les azaindolines et azaoxindoles⁸², les γ -spiro lactones⁸³, les tétralones^{84,85}, les 2-aminotétralines⁸⁶, les arylpipéridinones⁸⁸ et les benzazépinones⁸⁹ (voir partie I chapitre II).

1. Schéma de synthèse d'oxindoles par voie radicalaire

a. Résultats précédemment développés au laboratoire pour les azaoxindoles

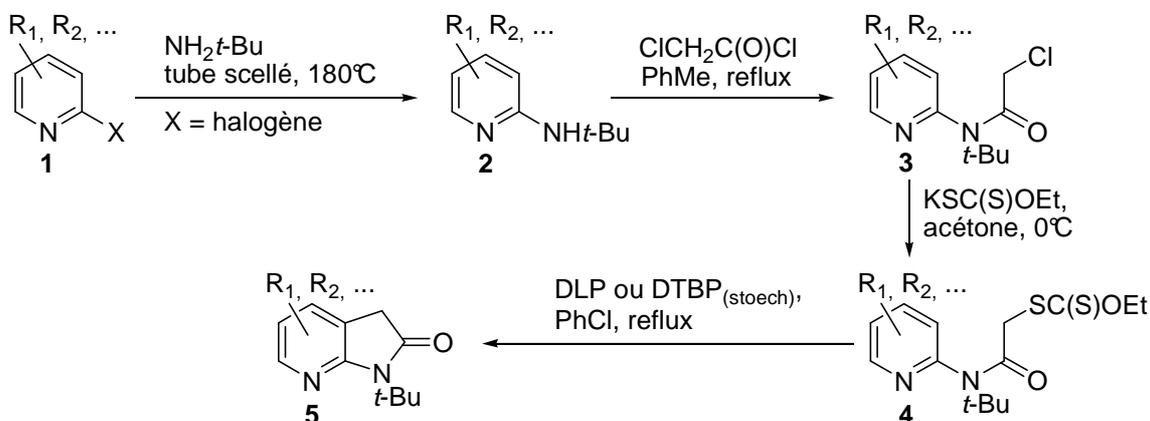


Schéma IV-2 : Méthode de synthèse radicalaire d'azaoxindoles développée par le docteur El Qacemi⁴¹

Un choix possible, et qui a déjà été étudié au laboratoire par le docteur El Qacemi⁴¹ pour la synthèse d'azaoxindoles (*cf.* schéma IV-2), est de partir d'un hétéroaromatique halogéné **1**, de le fonctionnaliser par une amine comme la *tert*-butylamine (ou une autre amine aliphatique comme la *n*-butylamine) par une substitution nucléophile aromatique pour donner l'aniline **2**, qui est ensuite acétylée par du chlorure de chloroacétyle pour donner l'amide **3**. Le chlore en α de l'amide est déplacé par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium et le xanthate obtenu **4** est traité dans des conditions radicalaires pour permettre la cyclisation sur l'aromatique et donner ainsi l'oxindole protégé **5**. Cette synthèse possède l'avantage certain de la simplicité, mais aussi quelques inconvénients :

- **les conditions de réaction** : la première réaction de substitution nucléophile aromatique par l'amine se fait dans des conditions relativement drastiques, surtout si l'amine utilisée est la *tert*-butylamine (chauffage en tube scellé, milieu très concentré, voire sans solvant) ce qui limite le type de groupes fonctionnels présents sur le noyau (pas d'ester, d'amide, de cétone ...). Une alternative serait de procéder par un couplage de Buchwald-Hartwig¹⁸⁹⁻¹⁹³, ce qui n'aurait cependant pas de sens économique vu qu'il s'agit de la première étape de la synthèse.
- **l'utilisation de cycles aromatiques polyhalogénés** peut s'avérer impossible dans certains cas, où il serait impossible d'avoir la sélectivité désirée ou de limiter la première étape de substitution nucléophile aromatique à une monosubstitution.
- **l'utilisation d'un groupe protecteur *tert*-butyle**, dont la déprotection peut requérir des conditions rudes (utilisation d'acide trifluoroacétique à chaud par exemple), peu compatibles avec la présence de certains groupes fonctionnels.

b. Proposition de synthèse

Le but de notre travail était d'utiliser le savoir-faire précédemment acquis sur les azaoxindoles pour mettre au point une méthode de synthèse d'oxindoles toujours fondée sur la même étape-clé de cyclisation radicalaire à l'aide d'un précurseur xanthate (*cf.* schéma IV-3), mais surtout avec une préparation du précurseur **6** plus douce, plus largement applicable et la plus économique possible.

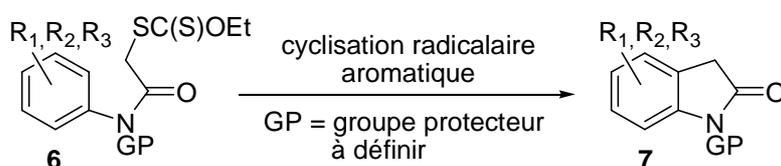


Schéma IV-3 : Etape-clé de cyclisation radicalaire d'un précurseur xanthate pour former un oxindole

La synthèse envisagée devait donc privilégier :

- un type de composés de départ présentant à la fois un large choix commercial et un coût le plus faible possible,
- un groupe protecteur peu cher, facile à mettre en place et à retirer, et compatible avec la réaction de cyclisation radicalaire clé,
- des réactions pouvant se purifier par simple précipitation/filtration, afin d'être applicables sur de grandes échelles. Cette caractéristique de faible solubilité des substrats (dans un ou des solvants à déterminer) doit forcément venir du groupe protecteur utilisé, afin que la méthodologie soit applicable quelque soit le type de substrats utilisés.

La voie que nous avons décidé d'étudier (*cf.* schéma IV-4) consiste à partir d'une aniline **8** comme substrat de départ, de la protéger avec un groupe méthylphthalimide pour donner l'intermédiaire **9** et de continuer ensuite la synthèse comme précédemment. Cette méthode, en faisant appel à des anilines comme précurseurs de base, remplit parfaitement les conditions requises de large choix et de coût. Elle permet aussi *a priori* d'avoir facilement accès à des produits finaux polyhalogénés, puisqu'il n'y a pas d'étape de substitution nucléophile aromatique à réaliser pour arriver au précurseur final **11**. D'autre part, le groupe protecteur méthylphthalimide répond *a priori* aux critères recherchés : il est compatible avec des conditions radicalaires, il est connu¹⁹⁴ pour conduire à des produits peu solubles dans un certain nombre de solvants (éthanol ou toluène en particulier), permettant donc des purifications par précipitation, et enfin il n'utilise pas de réactifs coûteux pour être mis en place (voir paragraphe ci-après 2.a).

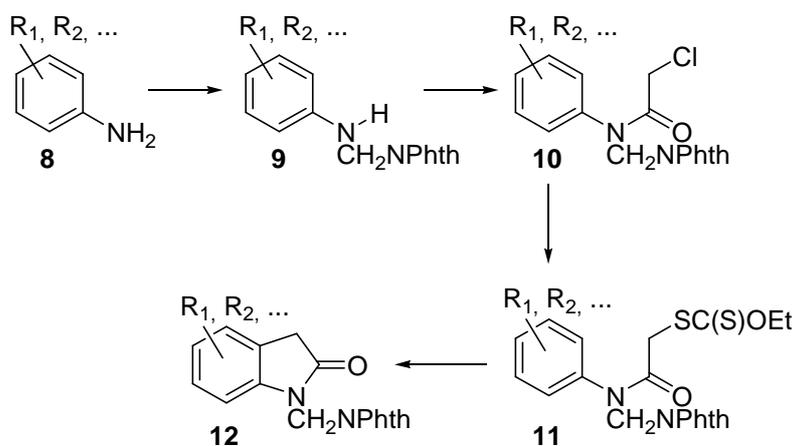


Schéma IV-4 : Schéma envisagé pour la synthèse d'oxindoles par voie radicalaire

2. Protection sous forme de méthylphthalimide

a. Premiers essais à partir des travaux de Winstead et Heine

Le phthalimide, *via* l'utilisation d'anhydride phthalique, est un groupe protecteur classique des amines primaires. Le principe ici est donc de transformer réversiblement l'aniline de départ **8** en une amine primaire **14** pour pouvoir la protéger par le phthalimide sous la forme du méthylphthalimide **13** (*cf.* schéma IV-5).

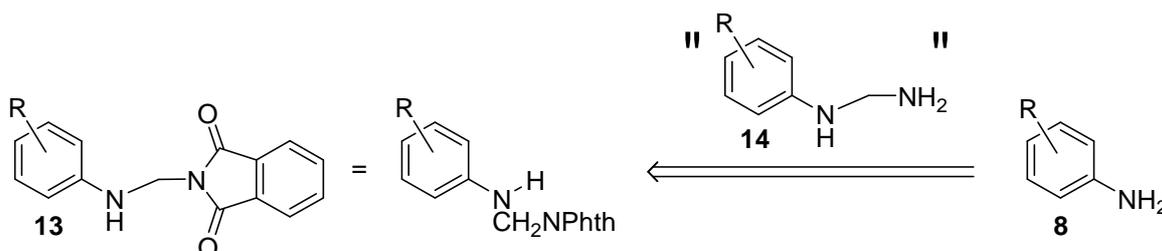


Schéma IV-5: Utilisation d'un groupe méthylphthalimide comme protection d'une aniline

Ainsi les premiers résultats concernant la condensation de phthalimide et de diverses anilines avec le formaldéhyde ont été publiés en 1955 et 1956 par Winstead et Heine^{194,195} (*cf.* schéma IV-6).

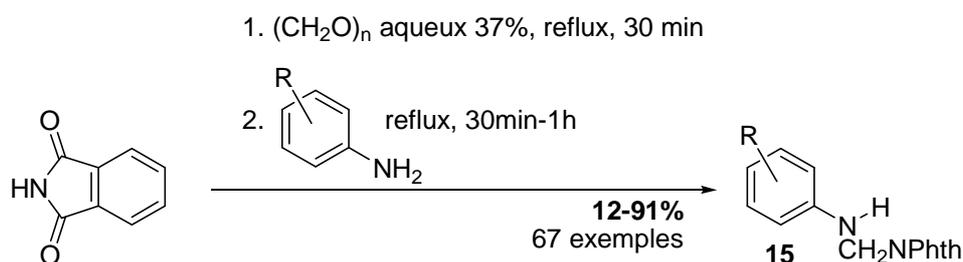


Schéma IV-6: Réaction de condensation entre le phthalimide, le formaldéhyde et une aniline^{194,195}

De très nombreux exemples ont été réalisés et les rendements obtenus varient entre 12% et 91%. Les meilleurs résultats sont obtenus pour les anilines substituées en *para* (rendements de 52% à 91%) et varient selon que les composés sont électroniquement riches (méthyl, méthoxy, éthoxy : rendements supérieurs à 80%) ou électroniquement pauvres (cétone, ester, amide, rendements entre 50% et 70%). Les résultats sont moins bons et beaucoup plus variables pour les anilines substituées en *ortho* (rendements de 32% à 85%) et moyens seulement pour celles substituées en *mé*ta (rendements de 40% à 50%). Enfin les deux seuls exemples de composés hétéroaromatiques, avec la 2-aminopyridine et le carbazole, donnent des résultats faibles, avec des rendements respectivement de 23% et 27%.

L'avantage est que dans tous les cas, le produit peut être facilement obtenu en large quantité par simple précipitation / filtration, car il est insoluble dans le solvant du milieu réactionnel,

généralement l'éthanol. De plus les réactifs mis en œuvre – phthalimide et formaldéhyde – sont d'un coût négligeable.

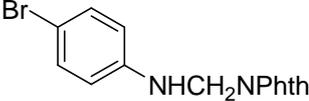
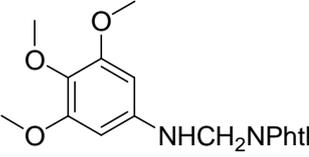
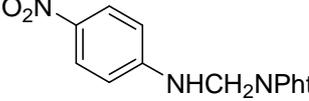
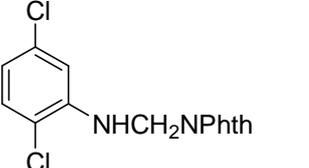
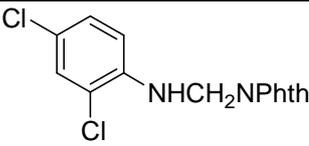
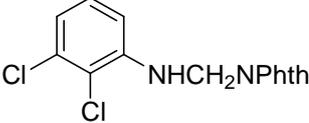
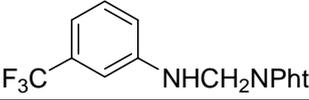
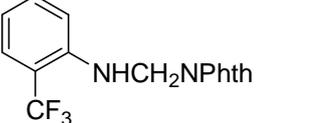
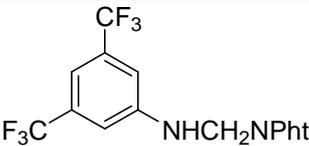
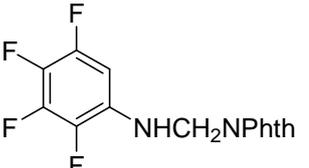
Composé de départ	Produit		Rendement
4-bromoaniline		IV-01	96% (91% rapporté)
3,4,5-triméthoxyaniline		IV-02	91%
4-nitroaniline		IV-03	0 %
2,5-dichloroaniline		IV-04	53%
2,4-dichloroaniline		IV-05	0% (0% rapporté)
2,3-dichloroaniline		IV-06	0%
3-trifluorométhylaniline		IV-07	40%
2-trifluorométhylaniline		IV-08	0%
3,5-bis(trifluorométhyl)aniline		IV-09	0%
2,3,4,5-tétrafluoroaniline		IV-10	0%

Tableau IV-1: Résultats de la protection de diverses anilines à partir du protocole de Winstead et Heine

Nous avons appliqué ce protocole à diverses anilines et les résultats sont présentés ci-dessus (*cf.* tableau IV-1 ; les rendements rapportés correspondent à ceux obtenus par Winstead et Heine^{194,195}). Comme attendu, les produits issus de la 4-bromoaniline **IV-01** (substitution en *para*)

et de la 3,4,5-triméthoxyaniline **IV-02** (électroniquement riche) sont obtenus avec d'excellents rendements, respectivement 96% et 91%. L'utilisation de composés très pauvres électroniquement, tels que la 4-nitroaniline, la 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline ou la 2,3,4,5-tétrafluoroaniline, ne semble pas compatible avec ces conditions. Les résultats sont aussi mitigés avec les dérivés dichlorés, de 0% pour les composé 2,4- et 2,3-disubstitués à 53% pour le composé 2,5-disubstitué.

b. Protocole amélioré

Afin que la synthèse d'oxindoles par cette voie puisse avoir un intérêt, il était impératif de permettre l'application de cette première étape de protection aux anilines peu réactives.

Le mécanisme réactionnel proposé par Weinsted et Heine pour cette réaction implique dans un premier temps l'attaque sur le formaldéhyde soit du phtalimide, soit de l'aniline, pour former le dérivé *N*-hydroxyméthyl correspondant. Ils n'ont pas pu prouver si, des deux mécanismes, il y en avait un de préférentiel, et si oui lequel. Mais ils ont postulé que l'attaque se faisait d'abord du phtalimide sur le formaldéhyde, pour former le produit d'addition intermédiaire **IV-11**. Ils ont d'ailleurs préparé et isolé cet intermédiaire **IV-11** avec un rendement correct de 76% (*cf.* schéma IV-7).

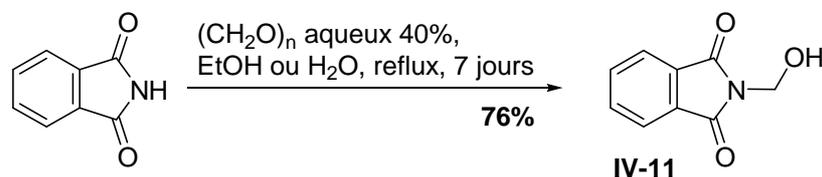


Schéma IV-7: Formation de l'intermédiaire **IV-11** issu de la réaction entre le phtalimide et le formaldéhyde

Cependant il est intéressant de noter que lorsque le composé **IV-11** est préparé séparément, le temps de réaction avant complétion est de l'ordre de plusieurs jours de chauffage au reflux. Alors que dans le protocole ci-avant de préparation des *N*-(arylaminoéthyl)-phtalimides **15** (*cf.* schéma IV-6), l'ajout d'une aniline correctement choisie au milieu réactionnel comprenant le phtalimide et le formaldéhyde mis en réaction depuis seulement 30 minutes permet de « drainer » la réaction et de la terminer en moins d'une heure. Une explication possible (*cf.* schéma IV-8) est que l'aniline **18** offre une meilleure assistance à l'intermédiaire **16** pour le déprotoner/reprotoner que ne peut le faire le phtalimide, à condition que son azote soit suffisamment basique, i.e. qu'elle ne soit pas trop appauvrie électroniquement (ce qui est en accord avec les résultats du tableau IV-1).

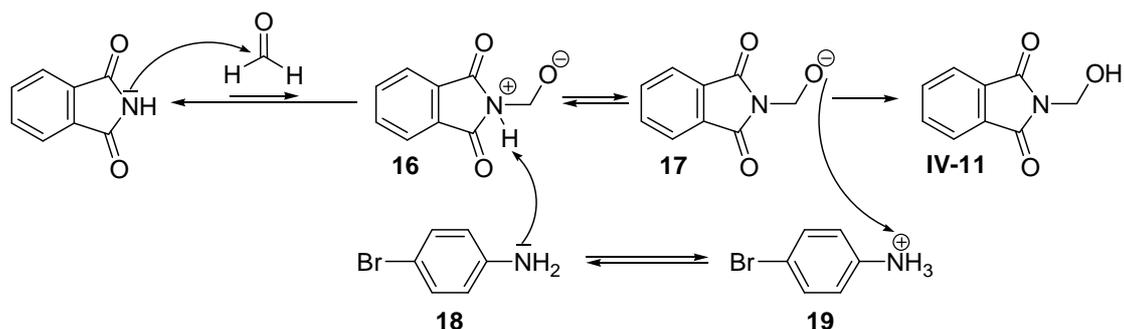


Schéma IV-8 : Mécanisme proposé de formation de l'intermédiaire **IV-11** via assistance de l'aniline

Par conséquent, dans le protocole de Weinsted et Heine, si l'aniline utilisée est trop peu réactive pour réaliser cette assistance, l'addition du phthalimide sur le formaldéhyde, et donc la formation de l'intermédiaire **IV-11**, est lente. On peut alors supposer que c'est l'addition de l'aniline sur le formaldéhyde qui se fait à la place, mais qu'à nouveau l'aniline utilisée est trop peu réactive pour réaliser l'assistance de déprotonation sur l'intermédiaire formé. Par conséquent la réaction ne peut avoir lieu selon aucun des deux chemins possibles, car l'intermédiaire **IV-11** (ou son symétrique avec l'aniline à la place du phthalimide) ne peut être formé.

NB : Une autre explication plus plausible a été avancée par le docteur Eric Bacqué lors de la défense : le mécanisme passerait probablement par la formation d'un intermédiaire iminium, dont la formation serait probablement fortement accélérée par une catalyse acide.

La solution proposée a donc été de préparer et d'isoler au préalable l'intermédiaire *N*-hydroxyméthylphthalimide **IV-11**, avant de le mettre ensuite en réaction avec les différentes anilines, activées ou pas, afin de voir si cela pouvait améliorer les rendements, particulièrement pour les amines désactivées (*cf.* schéma IV-9). Les résultats pour les différents types d'anilines utilisées sont résumés ci-dessous (*cf.* tableau IV-2).

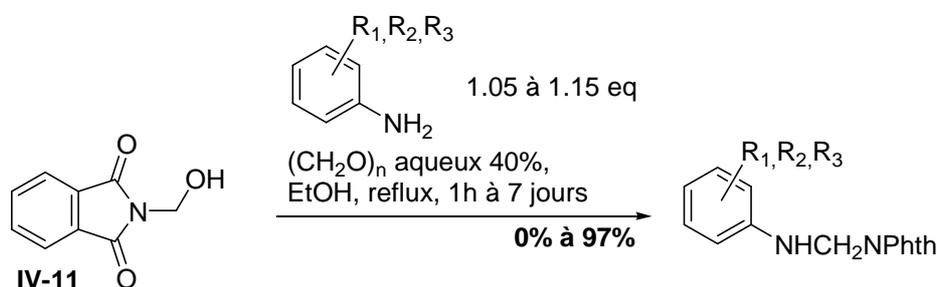


Schéma IV-9 : Formation d'anilines protégées à partir de l'intermédiaire **IV-11**

Comme attendu, les résultats pour les anilines substituées en *para* sont à nouveaux très bons. En particulier les dérivés 4-nitro et 4-trifluorométhyl, qui n'avaient pu être obtenus précédemment, ont été obtenus cette fois avec des rendements corrects de 76% et 68%. Il est intéressant de noter

que dans le cas du dérivé 4-iodo, le produit n'a pas pu être préparé (dégradation du milieu réactionnel), alors qu'il avait pu être isolé dans les conditions de Winstead et Heine : dans le cas d'anilines très réactives, il semble donc préférable d'utiliser le premier protocole. Enfin le rendement modéré de 61% dans le cas du dérivé 4-fluoro s'explique essentiellement par la difficulté à faire précipiter efficacement le produit, à cause de sa relative bonne solubilité dans l'éthanol.

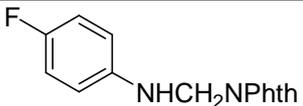
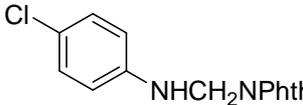
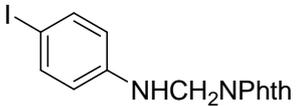
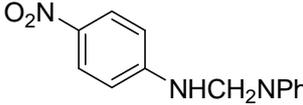
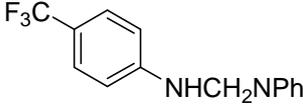
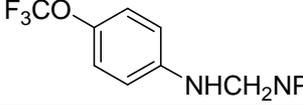
Composé de départ	Produit		Rendement
4-fluoroaniline		IV-12	61%
4-chloroaniline		IV-13	97% (73% rapporté)
4-iodoaniline		IV-14	0% ^(a) (58% rapporté)
4-nitroaniline		IV-03	76% (0 % rapporté)
4-trifluorométhylaniline		IV-15	100%
4-trifluorométhoxyaniline		IV-16	68%

Tableau IV-2 : Résultats pour les produits substitués en para

Dans le cas de substitution en *ortho*, le protocole amélioré permet un gain de 30% de rendement pour la 2-chloroaniline et permet d'obtenir le dérivé 2-trifluorométhyl avec un rendement de 60% contre 0% auparavant.

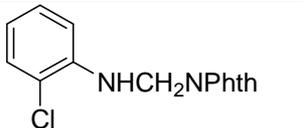
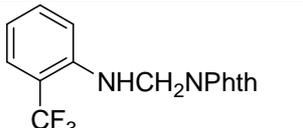
Composé de départ	Produit		Rendement
2-chloroaniline		IV-17	76% (47% rapporté)
2-trifluorométhylaniline		IV-08	60% (0% avec le protocole non amélioré)

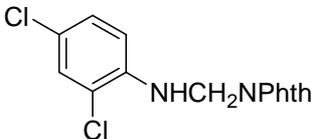
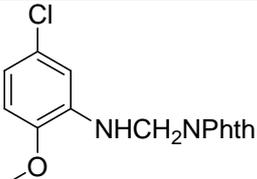
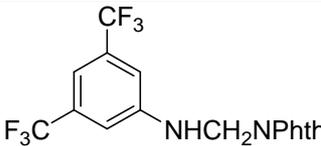
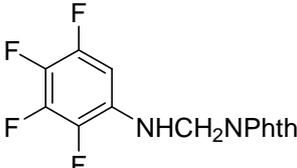
Tableau IV-3 : Résultats pour les produits substitués en ortho

^a dégradation complète et très rapide du milieu réactionnel

Dans le cas de substitution en *mé*ta, le protocole amélioré n'a malheureusement pas été testé, en particulier avec le dérivé **IV-07** issu de la 3-trifluorométhylaniline, empêchant d'avoir une comparaison précise entre les deux protocoles.

Dans le cas d'anilines polysubstituées, même avec le dérivé **IV-09** ayant deux groupements trifluorométhyles en *mé*ta, le protocole amélioré permet d'accéder aux produits désirés avec des rendements corrects entre 67% et 79%, à l'exception de la 5-chloro-2-méthoxyaniline **IV-18** qui conduit à une dégradation du milieu réactionnel. À nouveau, l'utilisation du premier protocole de Winstead et Heine semble préférable pour les anilines très réactives. Enfin les dérivés **IV-20** et **IV-21** issus des 4- et 3-aminopyridines ont été obtenus avec des rendements modérés, essentiellement car les produits semblent assez solubles dans l'éthanol et précipitent donc moins bien.

Le produit issu de la 2-aminopyridine n'a pas été préparé, à cause de l'incompatibilité avec la réaction suivante d'acétylation : sans chlore en α de l'azote pyridinique pour le désactiver, l'acétylation avec le chlorure de chloroacétyle conduit à un produit de type bêtaïne⁴¹ et non au produit désiré.

Composé de départ	Produit		Rendement
2,4-dichloroaniline		IV-05	71% (0 % avec le protocole non amélioré)
5-chloro-2-méthoxyaniline		IV-18	15% + dégradation
3,5-dichloroaniline		IV-19	72%
3,5-bis(trifluorométhyl)aniline		IV-09	79% (0% avec le protocole non amélioré)
2,3,4,5-tétrafluoroaniline		IV-10	67% (0% avec le protocole non amélioré)

4-aminopyridine		IV-20	47%
3-aminopyridine		IV-21	47%

Tableau IV-4 : Résultats pour les produits multi-substitués et les aminopyridines

3. Préparation du précurseur radicalaire

La préparation du précurseur radicalaire se fait en deux temps : tout d'abord avec une étape d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle dans le toluène au reflux (*cf.* schéma IV-10), suivie d'une substitution nucléophile par du sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium (*cf.* schéma IV-11).

a. Acétylation

Les produits d'acétylation sont obtenus par simple précipitation et avec de très bons rendements, compris entre 75% et 96% (*cf.* tableau IV-5), à deux exceptions près : les dérivés substitués par un ou deux groupe(s) trifluorométhyle(s) et les dérivés d'aminopyridines. Dans le premier cas, la limitation en rendement est liée à la solubilité non négligeable du produit dans le toluène, même à 0°C, ce qui limite l'efficacité de la précipitation. Dans le second cas, le produit issu du dérivé 3-amino se dégrade au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, alors que le dérivé 4-amino ne réagit tout simplement pas. Pour ces deux produits, il se pourrait que l'utilisation de dérivés chlorés en position α de l'azote pyridinique (2-chloro-3-aminopyridine ou 2-chloro-5-aminopyridine d'une part et 2-chloro-4-aminopyridine d'autre part) permette d'avoir de meilleurs résultats grâce à la désactivation de l'azote.

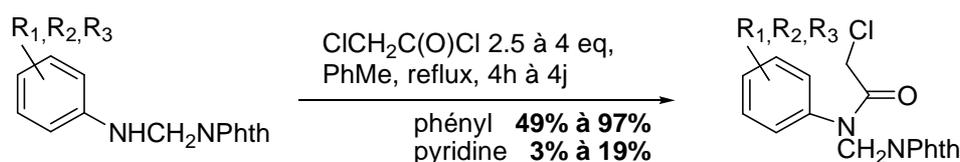


Schéma IV-10 : Réaction de chloroacétylation des anilines protégées

b. Substitution par le sel de xanthate

La substitution du chlore par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium dans l'acétone permet d'obtenir les précurseurs attendus avec de bons rendements (*cf.* tableau IV-5), le plus souvent supérieurs à 95%, à quelques exceptions près.

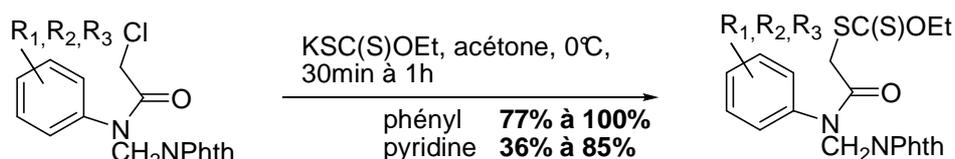
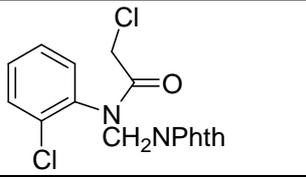
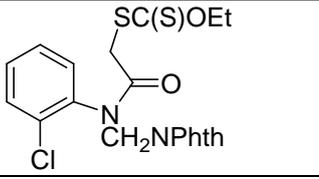
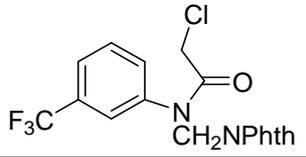
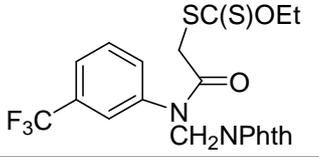
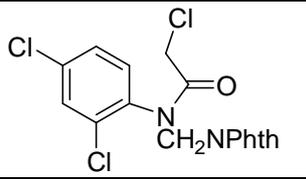
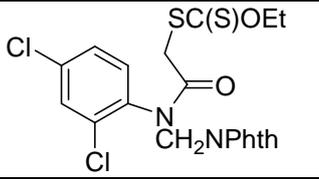
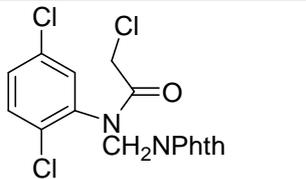
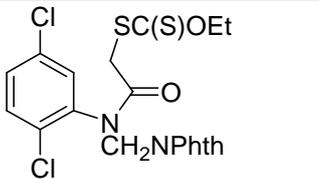
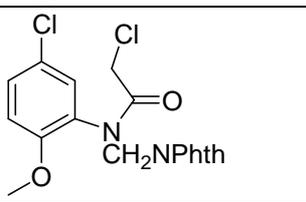
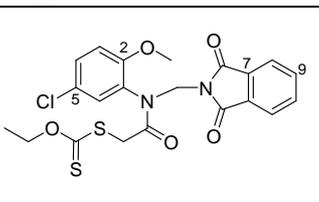
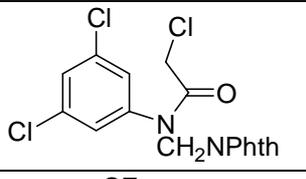
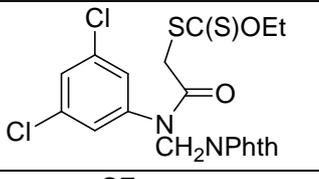
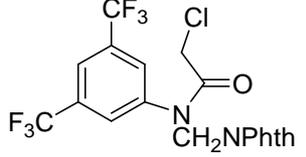
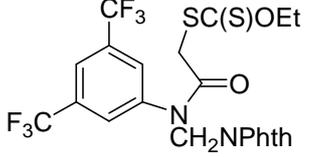
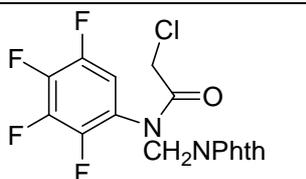
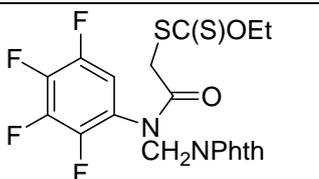
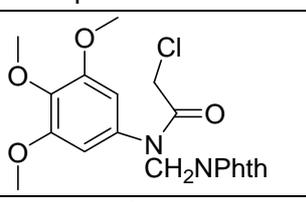
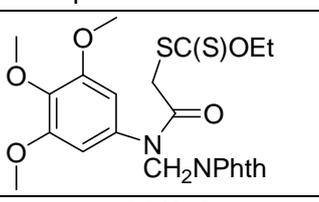
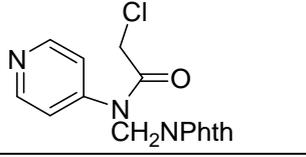
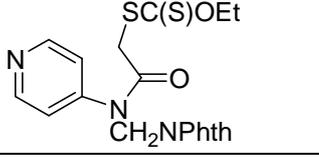


Schéma IV-11: Réaction de substitution nucléophile par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium

Les produits **IV-43** (dérivé de la 4-trifluorométhylaniline), **IV-44** (dérivé de la 4-trifluorométhoxyaniline), **IV-46** (dérivé de la 3-trifluorométhylaniline), **IV-52** (dérivé de la 2,3,4,5-tétrafluoroaniline) et **IV-54** (dérivé de la 4-aminopyridine), qui sont obtenus avec de faibles rendements, ont en commun un cycle (hétéro-)aromatique très fortement appauvri électroniquement et formant un très bon groupe nucléofuge. Il y a donc compétition pour l'anion xanthate entre la réaction de substitution du chlore et l'attaque sur le produit xanthate (avec élimination de l'hétérocycle sous forme de sulfure). Une solution pour remédier à ce problème, mais qui n'a pas été testée ici, est l'utilisation du sel d'O-néopentyl xanthatogénate de potassium, qui est fortement encombré et limite ainsi la réaction parasite (cf. chapitre X, schéma X-13).

Produit		Rendement	Produit		Rendement
	IV-22	89%		IV-39	97%
	IV-23	76%		IV-40	100%
	IV-24	95 %		IV-41	99%
	IV-25	96%		IV-42	97%
	IV-26	Non isolé		IV-43	44% sur deux étapes
	IV-27	97%		IV-44	77%

	IV-28	76%		IV-45	86%
	IV-29	53% (+ 40% départ)		IV-46	78%
	IV-30	87%		IV-47	100%
	IV-31	96%		IV-48	96%
	IV-32	86%		IV-49	93%
	IV-33	91%		IV-50	99%
	IV-34	49%		IV-51	93%
	IV-35	75%		IV-52	79%
	IV-36	78%		IV-53	96%
	IV-37	3% (+ 95% départ)		IV-54	36%

	IV-38	19%		IV-55	85%
--	--------------	------------	--	--------------	------------

Tableau IV-5 : Résultats de l'acétylation et de la substitution par le sel de xanthate

4. Cyclisation radicalaire

a. Étude des conditions sur le dérivé 4-bromo IV-41

L'étape suivante est la cyclisation radicalaire. Nous avons choisi d'utiliser le précurseur **IV-41** (car disponible en grande quantité) pour réaliser une courte optimisation des conditions de cyclisation. Celui-ci a été soumis à plusieurs types de conditions, dont les résultats sont résumés ci-dessous (*cf.* schéma IV-12 et tableau IV-6).

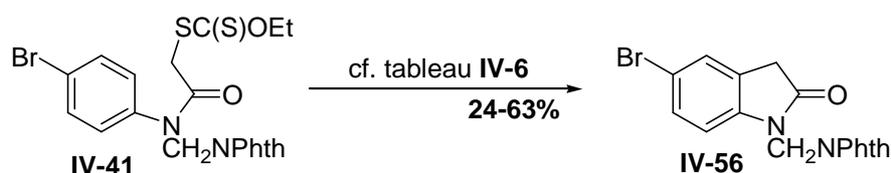


Schéma IV-12 : Tests de conditions de cyclisation radicalaire à partir du dérivé **IV-41**

	Solvant / température	Initiateur radicalaire	Proportions départ/réduit/cyclisé en ¹ H RMN	Rendement
1	AcOEt / 77°C	DLP	0 / 50 / 50	24%
2	PhCl / 130°C	DLP	12 / 9 / 79	63%
3	PhCl ₂ / 180°C	DTBP	0 / 9 / 91	54%

Tableau IV-6 : Résultats de l'étude des conditions de cyclisation sur le substrat **IV-41**

On constate que les conditions **1** sont trop douces et qu'une grande quantité de produit issu de la réduction prématurée du radical se forme (*cf.* schéma IV-13). Avec les conditions **2**, plus drastiques, on constate que la proportion de produit réduit **21** dans le brut est fortement diminuée (de 50% à 9%) et que le rendement de produit isolé est nettement augmenté (de 24% à 63%). Cette amélioration des résultats peut s'expliquer grâce à la température d'ébullition plus élevée du chlorobenzène, qui permet de plus facilement franchir la barrière d'activation de l'étape cinétiquement limitante, à savoir l'oxydation par le DLP du radical de l'intermédiaire **22** après cyclisation sur le noyau aromatique.

Au vu de ces résultats, nous avons essayé de pousser un peu plus les conditions réactionnelles en utilisant comme solvant le dichlorobenzène, qui offre une température d'ébullition encore plus élevée (180°C contre 130°C). Dans ces conditions, la demie vie du DLP devient trop courte pour

permettre son utilisation et on utilise donc comme initiateur radicalaire le peroxyde de di-*tert*-butyle DTBP. On constate effectivement sur la RMN du brut que la proportion relative de produit réduit est diminuée, la purification est facilitée (pas de résidus d'acide laurique), cependant cela ne se traduit pas dans le rendement de produit isolé, avec seulement 54%. Une explication possible est que le DTBP est un moins bon oxydant que le DLP, or l'étape d'oxydation du radical après cyclisation est l'étape cinétiquement limitante. Par conséquent, malgré la température de réaction plus élevée, le radical **22** ne peut efficacement être transformé en intermédiaire **23**.

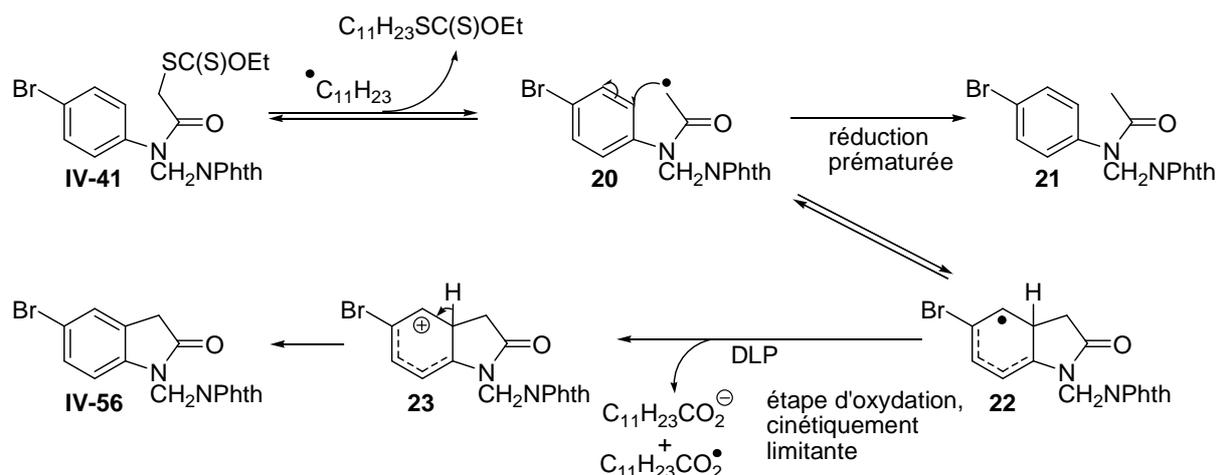


Schéma IV-13 : Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de **IV-41**

b. Résultats

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre l'étude avec les conditions **2**, à savoir l'utilisation de DLP dans le chlorobenzène au reflux (130°C) (*cf.* schéma IV-14).

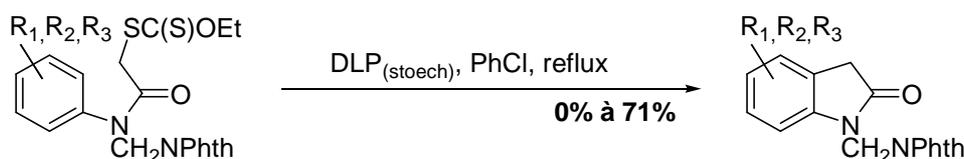


Schéma IV-14 : Cyclisation radicalaire aromatique au départ des différents précurseurs xanthates

Les résultats pour les différents précurseurs sont présentés ci-dessous (*cf.* tableau IV-7).

Produit		Rendement	Produit		Rendement
	IV-57	38%		IV-65	0%

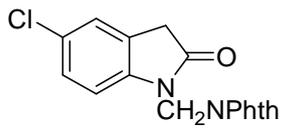
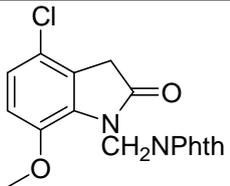
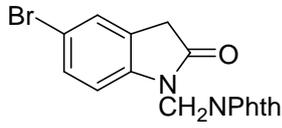
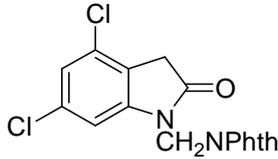
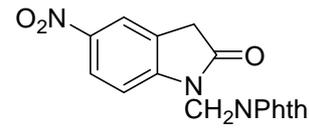
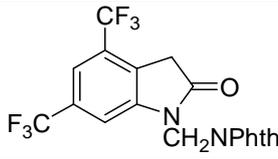
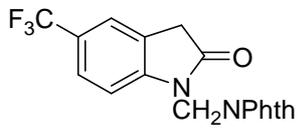
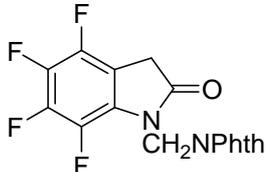
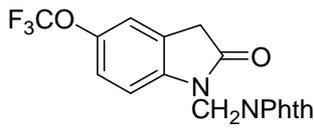
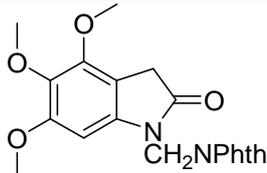
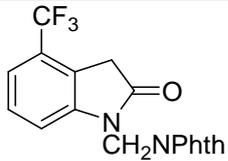
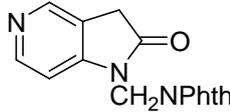
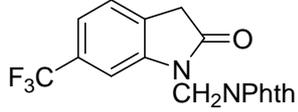
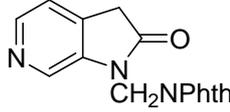
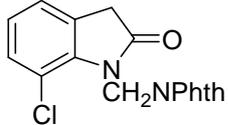
	IV-58	42%		IV-66	26%
	IV-56	63%		IV-67	48%
	IV-59	0%		IV-68	71%
	IV-60	59%		IV-69	13%
	IV-61	43%		IV-70	47%
	IV-62	27%		IV-71	0%
	IV-63	19%		IV-72	0%
	IV-64	0%		IV-73	0%

Tableau IV-7 : Résultats de la cyclisation radicalaire dans les conditions **2** (DLP/PhCl)

Dans l'ensemble, les réactions de cyclisation donnent des résultats satisfaisants, avec des milieux réactionnels assez propres et faciles à purifier. À quelques exceptions près, sur lesquelles nous reviendrons ci-après, les rendements varient entre 38% et 71%, mais sont pour la plupart légèrement inférieurs aux 63% obtenus pour le composé **IV-56** sur lequel l'optimisation a été faite.

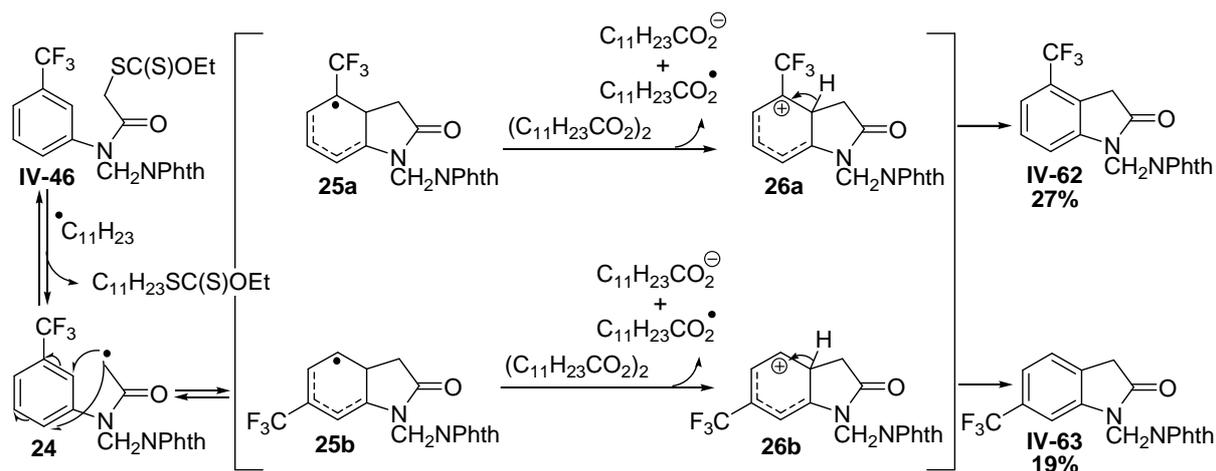


Schéma IV-15 : Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de **IV-46**

Il est aussi intéressant de noter que pour le composé **IV-46** non symétrique, avec un unique groupe trifluorométhyle en *mé*ta, les deux produits possibles de cyclisation ont été obtenus, mais dans des proportions différentes (*cf.* schéma IV-15). Le composé **IV-62** (cyclisation du côté du trifluorométhyle) et le composé **IV-63** (cyclisation du côté opposé) sont obtenus avec un rendement global de 46%, mais dans un rapport 1.5:1. Cependant la réaction n'a été réalisée qu'une seule fois et l'écart semble trop faible pour pouvoir justifier *a priori* d'un quelconque effet orientateur.

Concernant les exceptions évoquées ci-avant, les différents types de problèmes qui se sont présentés sont les suivants:

- **Composé IV-59 (4-Nitro) :** *Dégradation rapide in situ du précurseur radicalaire, avant même l'addition d'initiateur.*

Il a déjà été constaté que les nitroaromatiques sont incompatibles avec la chimie radicalaire, au contraire des nitroalcanes. Le trinitrobenzène est ainsi connu pour être un très bon inhibiteur radicalaire.

- **Composés IV-64 et IV-65 (2-Cl) :** *Dégradation du précurseur radicalaire, après addition d'initiateur.*

Tous les substrats de départ en questions possèdent un groupement volumineux en *ortho*. Les RMN des bruts indiquent qu'il n'y a pas de présence du produit attendu, que le produit de réduction prématurée est minoritaire (30% maximum) et que de nombreux sous-produits sont présents. La purification n'a permis d'isoler que des mélanges complexes et aucune structure n'a pu être identifiée.

Ces résultats sont à mettre en regard des résultats fortuits obtenus par le docteur El Qacemi lors de ses travaux sur les cyclisations radicalaires de types smiles^{41,196}. En effet dans le cas des composés de type **MEQ5** possédant à la fois un chlore en *ortho* sur l'aromatique et un groupe protecteur *tert*-butyle sur l'amide, le produit obtenu n'est pas celui de la cyclisation sur le cycle aromatique formant le cycle à 5 chaînons, mais **MEQ6** qui est issu d'un transfert radicalaire 1,3.

L'explication avancée (*cf.* schéma IV-16) est que la répulsion entre l'atome de chlore encombrant et le groupement *tert*-butyle porté par l'azote empêche le radical de cycliser en position *ortho*, mais le force à cycliser de manière *ipso* pour former le cycle à 4 chaînons. Ce cycle est particulièrement tendu et instable, et le radical formé n'a alors que deux possibilités d'évolution pour ré-aromatiser le système : soit la fragmentation de la liaison carbone-carbone nouvellement formée, soit la fragmentation de l'autre liaison du cycle à 4 chaînons, i.e. la liaison carbone-azote, et ainsi conduire à la formation d'un radical amidyle. Ce radical est très réactif et arrache facilement un hydrogène dans le milieu, particulièrement avec un solvant comme l'octane, drainant ainsi l'équilibre vers l'amide non cyclique **MEQ6**.

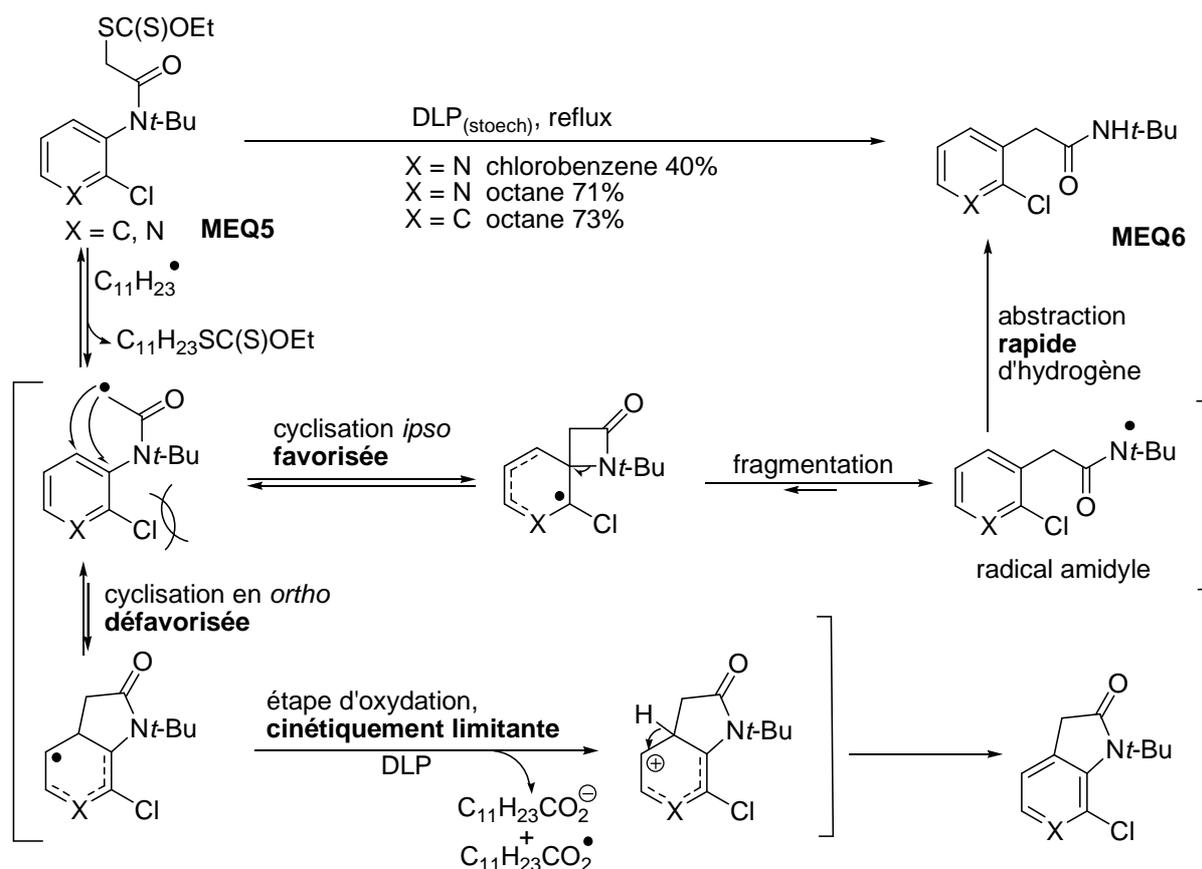


Schéma IV-16: Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de **MEQ5**^{41,196}

Dans le cas où le groupement protecteur porté par l'azote est moins encombrant, le produit de transposition est obtenu en proportion moins importante et en mélange avec le produit de

cyclisation en *ortho*. Ainsi avec un méthyle, seul le produit de cyclisation en *ortho* est obtenu, alors qu'avec un isopropyle, un mélange *ortho*/transfert 1,3 est obtenu.

Dans notre cas, le groupement protecteur méthylphthalimide est d'un encombrement intermédiaire entre un simple méthyle et un *tert*-butyle. Par conséquent dans le cas des composés **IV-45** et **IV-47**, où un chlore est effectivement présent en position *ortho*, le méthylphthalimide pourrait avoir un effet perturbateur sur la cyclisation, ce qui expliquerait l'absence des produits attendus **IV-64** et **IV-65**. Il faut cependant noter que les produits de transposition 1,3 n'ont pas pu être clairement mis en évidence dans ces deux réactions.

Enfin, au vu de ces résultats, le composé **IV-48** issu de la 2,5-dichloroaniline n'a pas été engagé dans cette réaction de cyclisation. De même, nous n'avons pas poursuivi la synthèse du produit issu de la 2-trifluorométhylaniline **IV-08** au-delà de l'étape de protection, puisqu'il a été observé que le même résultat survenait quand le chlore était remplacé par un groupe trifluorométhyle.

- **Composé IV-66 (2-OMe) : Produit obtenu avec un faible rendement**

Fait intéressant cependant, dans le cas du composé **IV-49** avec un groupement méthoxy en *ortho*, le produit attendu de cyclisation **IV-66** est bien obtenu, bien qu'avec un rendement très modéré de 26%. Or dans le cas précédent, avec un méthoxy à la place du chlore en *ortho*, le docteur Qacemi avait obtenu des mélanges complexes de produits, incluant en faibles proportions du produit réduit ainsi que du produit de transfert. Ce résultat laissait donc présager dans notre situation une dégradation du précurseur radicalaire, sans obtention du produit de cyclisation. Cette différence de réactivité vient probablement de l'encombrement stérique moins marqué du groupement méthylphthalimide comparé au groupe *tert*-butyle.

- **Composé IV-69 (2-F, i.e. tétrafluoro) : Produit réduit très majoritaire.**

La rapport entre produit attendu et réduit en RMN est très défavorable, i.e. 1:2.4, et de nombreux sous produits semblent être présents en CCM (bien que la RMN du brut soit elle plutôt propre). Cette fois-ci l'explication ne peut pas être celle avancée ci-dessus avec le chlore en *ortho*. En effet le fluor présente un encombrement stérique trop faible pour imposer une quelconque gêne. Par contre l'étape d'oxydation du radical obtenu après la cyclisation pourrait poser problème, car le cycle est déjà très pauvre électroniquement.

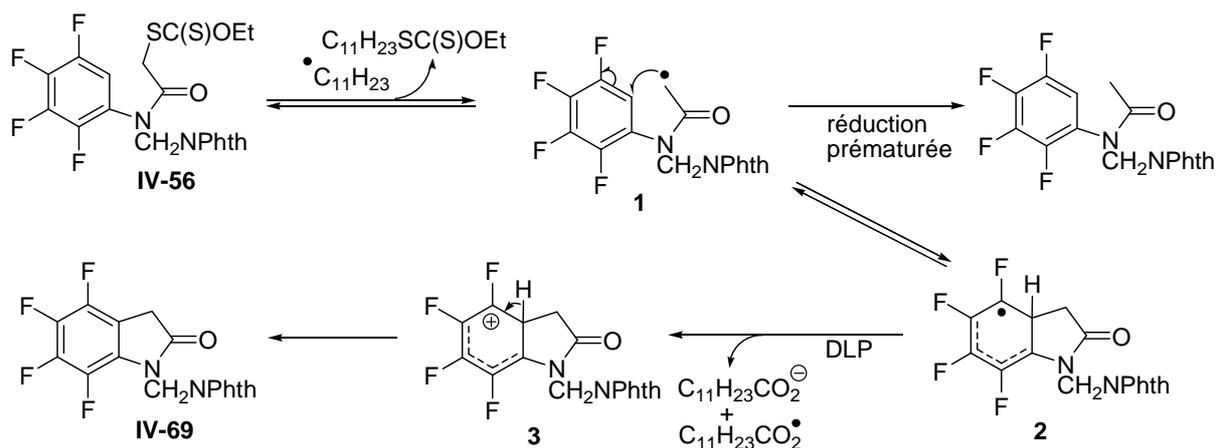


Schéma IV-17 : Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de **IV-56**

• **Composés IV-72 et IV-73 (issus des aminopyridines) :**

Les deux cas sont très différents. Dans le cas du précurseur **IV-54** issu de la 4-aminopyridine, la RMN du brut semble indiquer majoritairement la dégradation du composé de départ, avec une faible quantité de réduct et d'un autre sous produit, en rapport 3:7, sous produit qui n'a pas pu être isolé propre et identifié.

Dans le cas du précurseur **IV-55** issu de la 3-aminopyridine, la RMN du brut indique la formation du réduct, ainsi que les deux produits possibles (régioisomères) de cyclisation, dans un rapport 2:8, et sans trop de dégradation du produit de départ. Cependant les deux produits de cyclisation se sont avérés impossibles à séparer l'un de l'autre et même du produit de réduction, ce qui n'a pas permis d'avoir d'échantillon propre pour analyses afin de confirmer les structures.

5. Déprotection

a. Étude des conditions de déprotection

Il existe de nombreuses conditions de déprotection d'un groupe phtalimide, que l'on peut essentiellement classer en trois catégories :

- A base d'une amine :
 - Méthylamine¹⁹⁷ ou butylamine¹⁹⁸ dans l'éthanol, à température ambiante puis au reflux,
 - *N*¹,*N*¹-diméthyl-propane-1,3-diamine¹⁹⁹ dans un mélange méthanol/triéthylamine à 0°C,
 - Ethylènediamine²⁰⁰ dans le *n*-butanol à 90°C.

- A base d'une hydrazine :
 - Hydrazine dans l'éthanol, puis traitement par de l'acide chlorhydrique dilué^{201,202},
 - Méthylhydrazine dans le benzène à température ambiante²⁰³,
 - Phénylhydrazine et tributylamine dans un alcool au reflux²⁰⁴,
 - Acétate d'hydrazine dans le méthanol au reflux²⁰⁵.
- A base de borohydrure de sodium :
 - dans un mélange propanol/eau, puis traitement par de l'acide acétique^{206,207}.

À noter que l'utilisation d'hydrate d'hydrazine à basse température dans un mélange dichlorométhane/méthanol présente un intérêt particulier (*cf.* schéma IV-18). Ainsi Inoue *et al.*^{208,209}, lors la synthèse de la surugatoxine, s'appuie sur ces conditions de déprotection du groupe phtalimide, qui ont permis d'obtenir **SI2** de façon sélective par rapport à la fonction ester et au noyau oxindole présents.

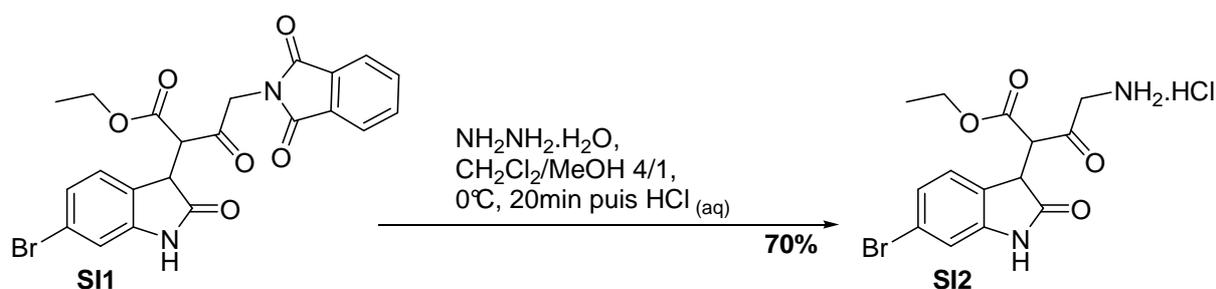


Schéma IV-18 : Déprotection sélective de l'intermédiaire **SI1** dans la synthèse de la surugatoxine^{208,209}

Dans notre cas, il est nécessaire de déprotéger le phtalimide sans toucher au noyau oxindole, mais tout en procédant en même temps à la rétroformylation. Cependant, la fonction amine libérée après la déprotection du phtalimide est *a priori* relativement fragile et la présence d'eau en milieu légèrement acide devrait pouvoir permettre de procéder assez facilement à la rétroformylation.

Le résultat du screening des différentes conditions est donné ci-dessous (*cf.* tableau IV-8). Le borohydrure de sodium, même dans des conditions relativement douces, donne un mélange complexe de produits non-identifiés. L'utilisation de méthylamine, soit dans l'eau soit dans l'éthanol, donne des résultats mitigés, allant de la dégradation pure et simple du produit (en cas de large excès de méthylamine) à l'obtention de l'intermédiaire amine libre sans qu'il soit possible de procéder à la rétroformylation (en cas de quantité quasi-stœchiométrique de méthylamine, à température ambiante ou avec chauffage). Cependant il s'est avéré que l'utilisation d'hydrate

d'hydrazine (conditions **8** et **9**) fournissait des résultats acceptables, bien que les rendements restent modérés, entre 53% et 66%.

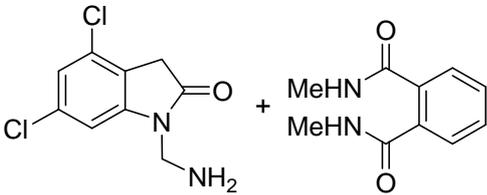
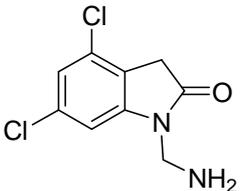
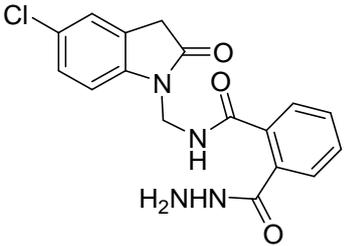
	Composé de départ	Conditions	Rendement	Commentaire
1	IV-67	1.5 eq NaBH ₄ , propanol/eau	0%	Mélange complexe de produits non identifiés
2	IV-66	large excès MeNH ₂ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, T _a , 1h	IV-74 18%	Dégradation importante
3	IV-56	large excès MeNH ₂ 40% w/w dans l'eau, EtOH, 0.2M, T _a , 1h	0%	Dégradation
4	IV-67	2.0 eq MeNH ₂ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, T _a , 15min	0%	Mélange inséparable des deux intermédiaires 
5	IV-67	2.5 eq MeNH ₂ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, 1h à T _a puis HCl _(aq) 2h à T _a puis 2h à 60°C	0%	Pas d'évolution supplémentaire de l'intermédiaire 
6	IV-67	2.5 eq MeNH ₂ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 1h à 50°C	0%	Dégradation
7	IV-58	5.0 eq NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 0.1M, 60°C, 5min		Obtention de l'intermédiaire 
8	IV-67	2.0 eq NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 0.4M, 1h à T _a puis 2h à 60°C	IV-75 53%	
9	IV-58	5.0 eq NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 0.1M, 10min à T _a puis 4h à 80°C	IV-76 66%	

Tableau IV-8 : Résultats des essais de conditions de déprotection

b. Résultats

Nous avons donc décidé d'utiliser les conditions précédentes **9** à base d'hydrate d'hydrazine afin d'effectuer la déprotection d'une partie des produits de cyclisation obtenus précédemment (cf. schéma IV-19).

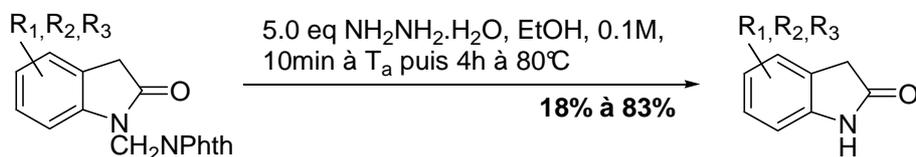


Schéma IV-19 : Déprotection des produits de cyclisation dans les conditions **9**

Les résultats sont résumés ci-dessous (cf. tableau IV-9). On constate une forte variation d'efficacité dans la déprotection, avec une moyenne aux environs des 45-60%, le meilleur rendement étant de 83%. Parmi les raisons pouvant expliquer ces rendements relativement faibles et variables, on peut principalement citer le temps de réaction et la température de chauffage.

Départ	Produit		Rendement
IV-58		IV-76	66%
IV-67		IV-75	53%
IV-60		IV-77	48%
IV-61		IV-78	51%
IV-70		IV-79	83%

Tableau IV-9 : Résultats des réactions de déprotection

En effet si le temps de réaction n'est pas suffisamment long, on risque d'avoir encore une proportion non négligeable de l'intermédiaire d'addition de l'hydrazine sur le phthalimide. Cet intermédiaire est très difficile à suivre en RMN, mais aussi en CCM, car il co-migre avec le spot d'hydrazine. De la même façon, on risque aussi d'avoir une proportion non négligeable de l'intermédiaire amine libre non déformylé. Enfin si la température de chauffage est trop haute, il y

a un risque d'addition sur la fonction amide de l'oxindole et d'ouverture du cycle. Par manque de temps, nous n'avons pas pu réaliser une meilleure optimisation des conditions de déprotection.

6. Conclusions & perspectives

En conclusion, nous avons donc mis en place une voie de synthèse d'oxindoles, qui présente un certain nombre d'attraits :

- Protocole applicable sur de larges échelles (>50g jusqu'à l'étape radicalaire, au moins 10g pour l'étape radicalaire),
- Purification par simple filtration – avec d'excellents rendements – jusqu'à l'étape de cyclisation radicalaire,
- Faible coût des réactifs de protection (phtalimide, formaldéhyde aqueux),
- Large éventail des substrats de départ (anilines),
- Bonne latitude en terme de groupes fonctionnels : halogènes, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxy. La chimie radicalaire des xanthates est connue pour sa grande tolérance en terme de groupes fonctionnels, ce qui laisse envisager de plus amples possibilités.
- Bonne latitude en terme de substitution de cycle : *para*-, *méta*- (grâce à l'amélioration des rendements de la protection sous forme de méthylphtalimide), *ortho*- (mais uniquement compatible à priori avec un fluor ou un méthoxy au niveau de l'étape de cyclisation radicalaire), et polysubstitution (*méta-méta*, *méta-para-méta*, et sous conditions *para-méta*).

Cependant, au vu des résultats obtenus, trois limitations majeures sont apparues :

- La première limitation concerne les conditions de déprotection, dont les rendements moyens de 40% à 60% sont trop limités pour que la méthodologie puisse présenter un réel intérêt. Deux pistes semblent se dessiner :
 - Les conditions à base d'hydrazine ont donné les meilleurs résultats pour l'instant, il resterait donc à tester les autres hydrazines possibles citées ci-avant (méthylhydrazine²⁰³, phénylhydrazine²⁰⁴, acétate d'hydrazine²⁰⁵), tout en travaillant sur le solvant de réaction (comme un mélange dichloroéthane/méthanol, par analogie avec le mélange dichlorométhane/méthanol de la synthèse de la surugatoxine^{208,209}) et la durée de chauffage.
 - Les conditions **6** à base de méthylamine (conditions les plus douces en termes de nombre d'équivalents et de chauffage) permettaient de déprotéger le phtalimide

assez proprement, mais sans permettre la rétroformylation. Il pourrait éventuellement être intéressant de tester d'autres amines parmi celles citées avant (*n*-butylamine¹⁹⁸, *N*¹,*N*¹-diméthyl-propane-1,3-diamine¹⁹⁹, éthylènediamine²⁰⁰) suivi d'un traitement par un acide doux (en milieu aqueux ou non).

- La seconde limitation concerne le rendement de l'étape de cyclisation radicalaire. La courte optimisation réalisée montrait l'importance de la température de chauffage (et donc du solvant) afin de facilement franchir la barrière d'activation de l'étape d'oxydation. Cependant, le rendement en produit isolé de la réaction avec le dichlorobenzène (180°C) et le DTBP comme initiateur/oxydant radicalaire s'est avéré inférieur à celui de la réaction utilisant le chlorobenzène (130°C) et le DLP.

Il pourrait être intéressant de tester d'autres conditions réactionnelles, comme l'utilisation d'un mélange de DTBP (pour l'initiation) et d'un autre initiateur radicalaire meilleur oxydant, comme le peroxyde de dibenzoyle (DBP).

- La troisième limitation – **et la plus importante** – est la réactivité du groupe protecteur méthylphthalimide dans les réactions radicalaires. En effet, au cours des expériences de cyclisation, il avait été remarqué dans un certain nombre de cas, en particulier ceux des rendements faibles ou nuls, que du phthalimide était présent en quantité non négligeable dans le brut final. Ce fait expérimental a été mieux compris après les travaux du docteur Béatrice Sire sur le xanthate de phthalimide⁷⁰, au cours desquels il est apparu qu'un radical sur le carbone en α de l'azote du phthalimide était particulièrement stabilisé (cf. schéma IV-20). Ce qui signifie que dans des conditions de cyclisation radicalaire, un hydrogène porté par le CH₂ du groupement protecteur peut facilement être arraché. Le radical CH• obtenu est alors oxydé, entraînant l'élimination prématurée du phthalimide. Le substrat, sans ce groupe protecteur sur l'azote, a alors plus de difficulté pour adopter la conformation *s-trans* de la chaîne par rapport au noyau aromatique, nécessaire pour réaliser la cyclisation.

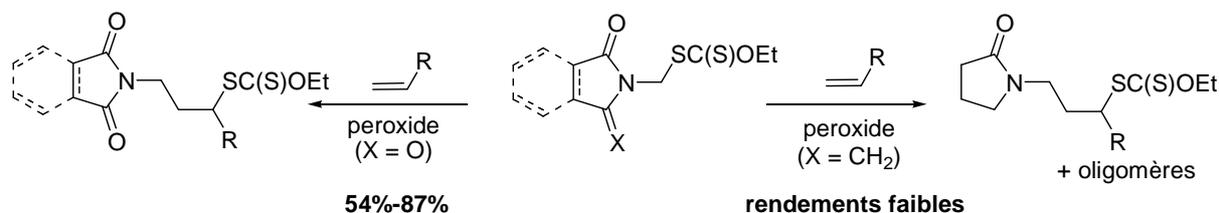


Schéma IV-20: Résultats sur la stabilisation d'un radical en α d'un phthalimide par le docteur Sire⁷⁰

Au vu de ce dernier enseignement, les travaux sur ce sujet n'ont donc pas été poursuivis plus loin.