

Méthodes de synthèse d'oxindoles

1. Le noyau oxindole

a. Présentation & applications

Le noyau indolone est un noyau hétéro-aromatique bicyclique, composé d'un benzène accolé à un lactame à 5 chaînons. L'indol-2-one, ou « oxindole », est le dérivé du noyau indole oxydé en position 2, ce qui revient au cas où l'azote du lactame est directement en alpha du benzène.

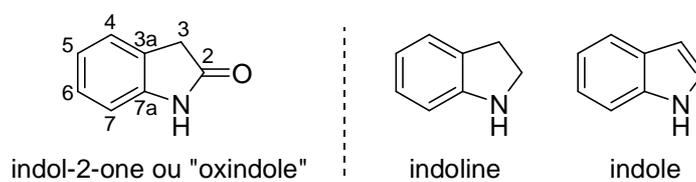
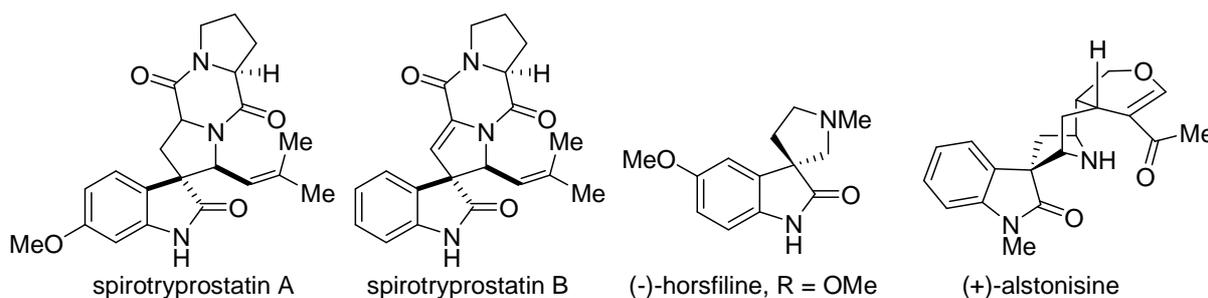


Schéma III-1: Le noyau indol-2-one ou « oxindole », et les noyaux indoline et indole

L'oxindole est un noyau présent dans de très nombreuses structures, aussi bien dans des composés pharmaceutiques que dans des produits naturels. C'est entre autre le cas de molécules comme les spirotryprostatines A et B, dont la synthèse totale a été réalisée par Danishefsky *et al.*¹¹² en 1999, la (-)-horsfiline et la (+)-alstonisine pour n'en citer que quelques-unes parmi les plus connues.

Produits naturels



Composés pharmaceutiques

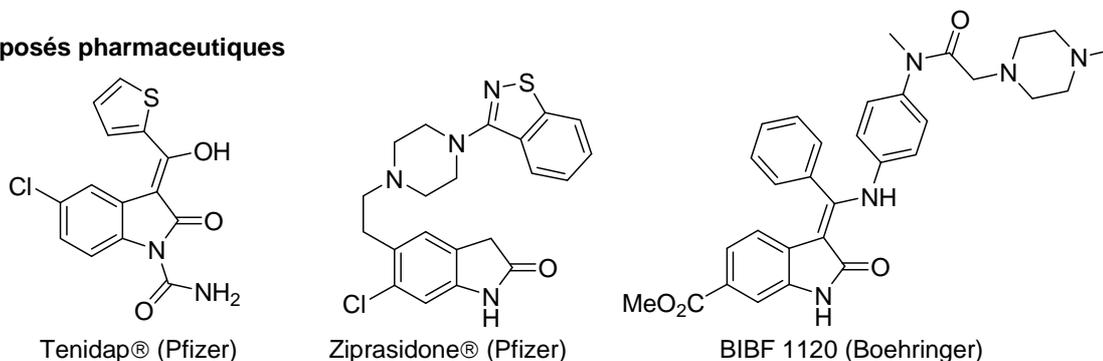


Schéma III-2: Présence du noyau oxindole dans des produits naturels et des composés pharmaceutiques

En chimie médicinale, le noyau oxindole est présent dans des composés ayant des propriétés biologiques de type inhibiteur de protéine kinase^{113,114}, inhibiteur de phosphodiesterase¹¹⁵, d'agent antirhumatismal¹¹⁶ (comme le Tenidap® de Pfizer qui a été un « lead », finalement abandonné), de type antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} de la dopamine (comme le Ziprasidone® de Pfizer¹¹⁷ qui a une activité antipsychotique), et d'agent inhibiteur de l'angiokinase¹¹⁸ (comme le composé BIBF 1120 de Boehringer actuellement en essais cliniques) (cf. schéma III-2).

b. Voies de synthèse

De part l'importance de ce noyau, de très nombreuses voies de synthèse ont été proposées. Six grandes possibilités existent, et nous allons les présenter plus en détail dans les paragraphes qui suivent :

- Synthèse à partir d'un noyau hétéro-aromatique préformé
- Synthèse par formation de la liaison azote – carbonyle (liaison a)
- Synthèse par formation simultanée des liaisons azote-carbonyle (liaison a) et carbone C³ – carbone C^{3a} (liaison c)
- Synthèse par formation de la liaison azote – carbone C^{7a} (liaison b)
- Synthèse par formation de la liaison carbone C³ – carbone C^{3a} (liaison c)
- Synthèse par formation de la liaison carbone C³ – carbonyle (liaison d)

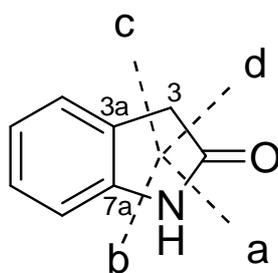


Schéma III-3 : Voies de synthèse du noyau oxindole

2. Synthèse à partir d'un noyau hétéro-aromatique préformé

Il existe principalement trois noyaux à partir desquels on peut obtenir un oxindole par interconversion : il s'agit des indoles, des isatines et des indol-3-ones (cf. schéma III-4).

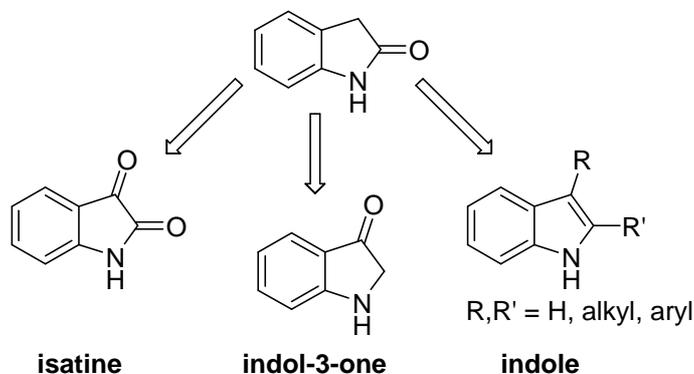


Schéma III-4 : Voies de synthèse à partir d'un noyau aromatique préformé

a. À partir d'une isatine

Le noyau oxindole peut être obtenu à partir d'une isatine via une réaction de réduction, par exemple par une hydrogénation catalytique¹¹⁹ ou par une réaction de wolf-kishner¹²⁰⁻¹²² (cf. schéma III-5).

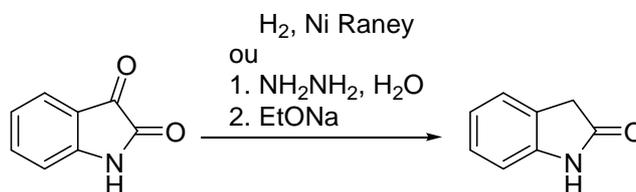
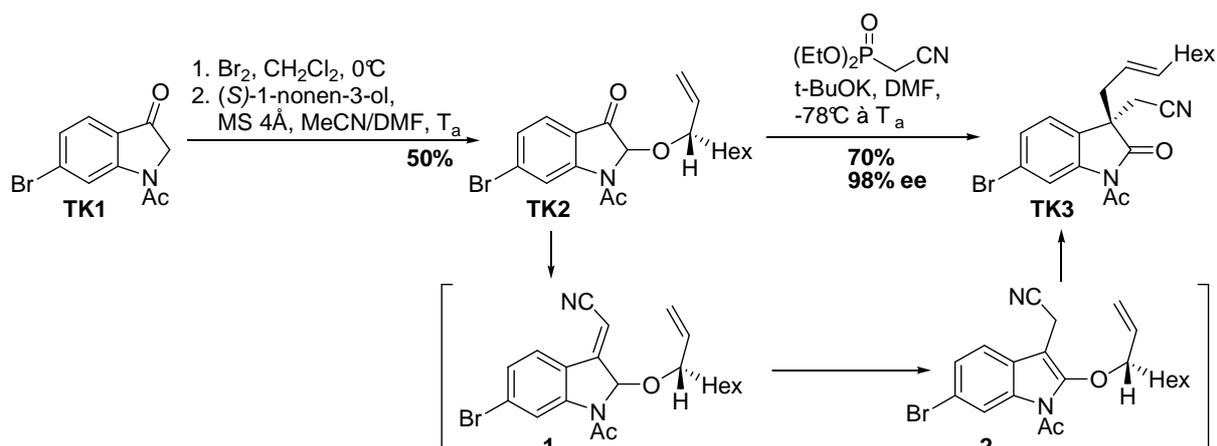


Schéma III-5 : Exemples de synthèse d'oxindoles à partir d'une isatine

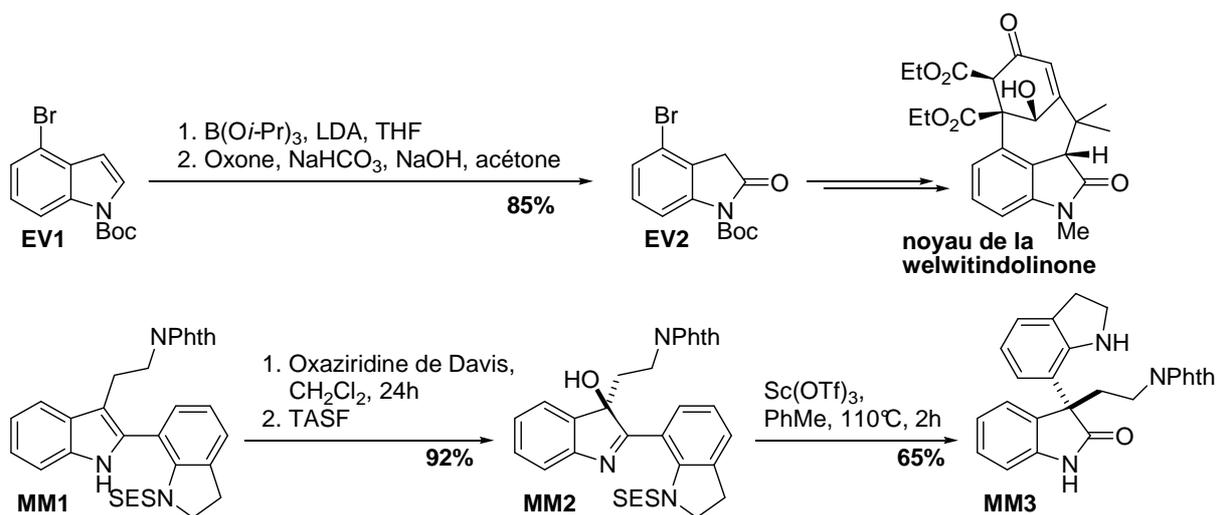
b. À partir d'une indol-3-one

Une autre possibilité est de partir d'indol-3-ones. Ces composés sont facilement accessibles, *via* l'oxydation d'indoles ou d'indolines. Ils sont par la suite convertibles en oxindoles *via* une réaction domino « OIC » d'Olefination/Isomérisation/Réarrangement de Claisen. Ainsi Kawasaki *et al.*¹²³ ont utilisé cette approche dans la synthèse totale des (-)-flustramines A/B et (-)-flustramides A/B (cf. schéma III-6). L'indol-3-one **TK1** est bromée puis substituée par un alcool portant une oléfine pour donner **TK2**. La cétone est alors transformée en oléfine par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec du cyanométhylphosphonate pour donner **1**. La base présente pour l'oléfinatation permet du même coup l'isomérisation de l'indolone **1** en indole **2** suivie d'un réarrangement stéréosélectif de Claisen conduisant à l'oxindole **TK3** avec un bon rendement de 70% et un excellent excès énantiomérique de 98%.

Schéma III-6 : Exemples de synthèse d'oxindoles à partir d'indol-3-ones¹²³

c. À partir d'un indole

Un oxindole peut aussi être obtenu par oxydation d'un indole, mais *via* une procédure en plusieurs étapes, car l'oxydation directe se fait généralement en position 3, riche en électrons, et conduit à l'isatine et non à l'oxindole¹²⁴. Un exemple est la préparation « one-pot » de l'oxindole protégé **EV2** par Vazquez *et al.*¹²⁴, réutilisée par la suite dans la synthèse du noyau de la welwitindolinone par Shea *et al.*¹²⁵ (*cf.* schéma III-7). L'indole **EV1** est d'abord converti en borate, puis hydrolysé en acide boronique et enfin oxydé en alcool par de l'oxone, conduisant au carbonyle **EV2** par tautomérie.

Schéma III-7 : Exemples de synthèses d'oxindoles à partir d'indoles¹²⁴⁻¹²⁶

Cette réaction d'oxydation est aussi possible au départ d'indoles 2,3-disubstitués et conduit alors à des oxindoles 3,3-disubstitués¹²⁰ (*cf.* schéma III-7). Comme remarqué ci-avant, l'oxydation a alors lieu en position 3 et l'oxindole n'est obtenu qu'après une étape supplémentaire de réarrangement / migration. Ainsi Movassaghi *et al.*¹²⁶ ont récemment développé une méthodologie d'oxydation / réarrangement stéréosélectif de dérivés indoles 2,3-disubstitués

fonctionnalisés par un groupe aryle en position 2 (cf. schéma III-6). Après une oxydation de l'indole **MM1** par l'oxaziridine de Davis¹²⁷, le composé **MM2** est traité par du triflate de scandium, provoquant le réarrangement vers l'oxindole **MM3**.

Kozlowski *et al.*¹²⁸ ont proposé une approche similaire à celle présentée ci-avant sur les indol-3-ones, fondée sur un réarrangement de Claisen, mais *via* une catalyse organométallique asymétrique au palladium. Ainsi le précurseur allylvinyl éther **MK2**, dont la construction se fait simplement à partir de **MK1**, permet d'obtenir l'oxindole **MK3** avec une conversion de 100% et de très bons excès énantiomériques (cf. schéma III-8).

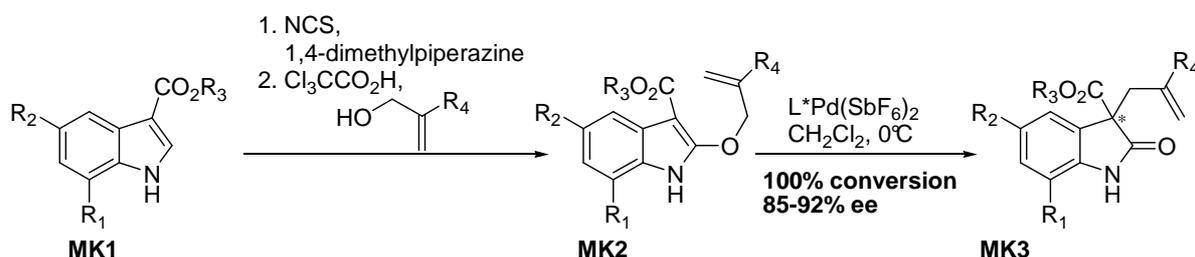


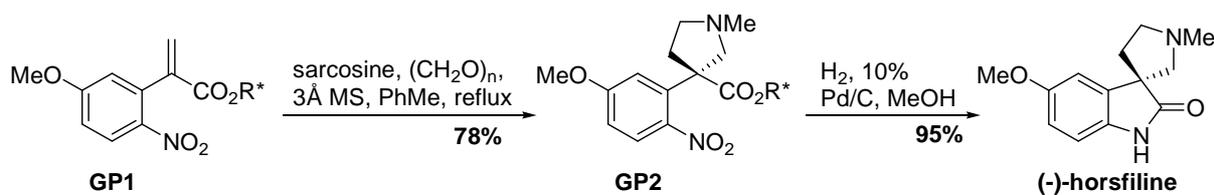
Schéma III-8 : Exemple de synthèse d'oxindoles à partir d'indoles par catalyse asymétrique¹²⁸

3. Synthèse par formation de la liaison a

a. À partir de dérivés d'acide *o*-aminophényle acétique

Une des approches les plus simples aux oxindoles est la réaction de lactamisation d'un dérivé possédant en position ortho à la fois un groupe amino et un acide carboxylique (ou équivalent : un ester, un amide ou un chlorure d'acyle). Le plus souvent, le groupe amino en question est protégé au cours de la synthèse sous forme d'un groupe nitro, qui n'est réduit que lorsque la cyclisation est désirée.

Ainsi Palmisano *et al.*¹²⁹ ont développé une nouvelle approche asymétrique de la (-)-horsfiline *via* une réaction de cycloaddition d'un ylure d'azométhine suivie d'une séquence de réduction / lactamisation (cf schéma III-9). L'ylure de *N*-azométhine est généré par décomposition thermique selon la méthode développée par Tsuge *et al.*¹³⁰, où la *N*-méthylglycine (ou sarcosine) est chauffée à reflux dans le toluène anhydre en présence de paraformaldéhyde. Cet ylure s'additionne sur l'oléfine **GP1** de façon stéréocontrôlée grâce au groupe chiral R* porté par l'ester pour donner le nitroaromatique **GP2**, qui n'a alors plus qu'à être réduit par hydrogénation catalytique sur palladium/charbon pour donner l'aniline correspondante. Celle-ci cyclise alors avec l'ester sous forme de lactame pour finalement former la (-)-horsfiline.



b. À partir de 2-éthynylanilines

Il est possible de former la liaison amide en utilisant d'autres accepteurs électrophiles qu'un équivalent d'acide carboxylique. Ainsi Yoo et Chang¹³¹ ont développé une méthode fondée sur l'utilisation de 2-éthynylanilines **SC1** activées par une catalyse au cuivre en présence d'un azoture de sulfonyle. Les indolines **SC2** obtenues peuvent être converties soit en analogues d'isatine par l'utilisation de CAN, soit en oxindoles **SC3** par un simple traitement acide (*cf.* schéma III-10).

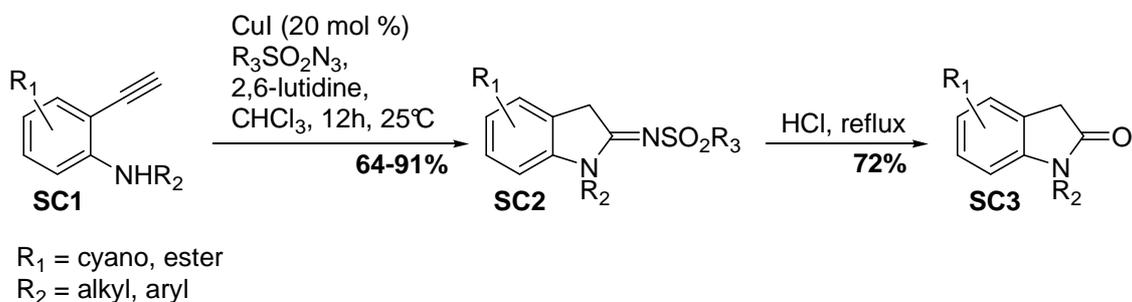


Schéma III-10 : Synthèse d'oxindoles par cyclisation catalysée au cuivre de 2-éthynylanilines¹³¹

4. Synthèse par formation simultanée des liaisons a et c

La synthèse d'oxindoles *via* la formation simultanée des liaisons a et c repose le plus souvent sur des réarrangements sigmatropiques $\sigma[3,3]$. Il s'agit de réactions historiques dans la mesure où certaines ont été parmi les premières à permettre l'obtention d'oxindoles.

a. Réaction de Hinsberg

La méthode de Hinsberg¹³²⁻¹³⁶ repose sur la réaction entre une aniline mono-susstituée **OH1** et du bisulfite de glyoxal pour former l'indole **OH2**, qui permet d'obtenir après hydrolyse acide l'oxindole **OH3** (*cf.* schéma III-11).

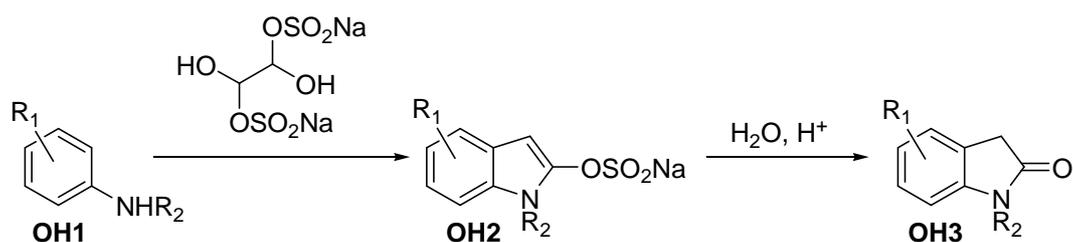


Schéma III-11 : Synthèse d'oxindoles par la réaction d'Hinsberg¹³²⁻¹³⁶

b. Réaction de Brunner

La réaction de Brunner¹³⁷ est une variation de la réaction d'indolisation de Fisher. Un exemple d'application est la synthèse totale par Hermecz *et al.*^{138,139} du SR-121463, un antagoniste du récepteur 2 de la vasopressine^a (*cf.* schéma III-12). La réaction consiste tout d'abord à former le sel de lithium **3/4** de la cyclohexylcarbohydrazide **IH1** avec du *n*-butyllithium, puis à chauffer l'intermédiaire à haute température (180°C) dans la tétraline pour déclencher un réarrangement sigmatropique $\sigma[3,3]$ donnant l'intermédiaire **5** qui cyclise pour donner **6**, conduisant après hydrolyse finale à l'oxindole **IH2**.

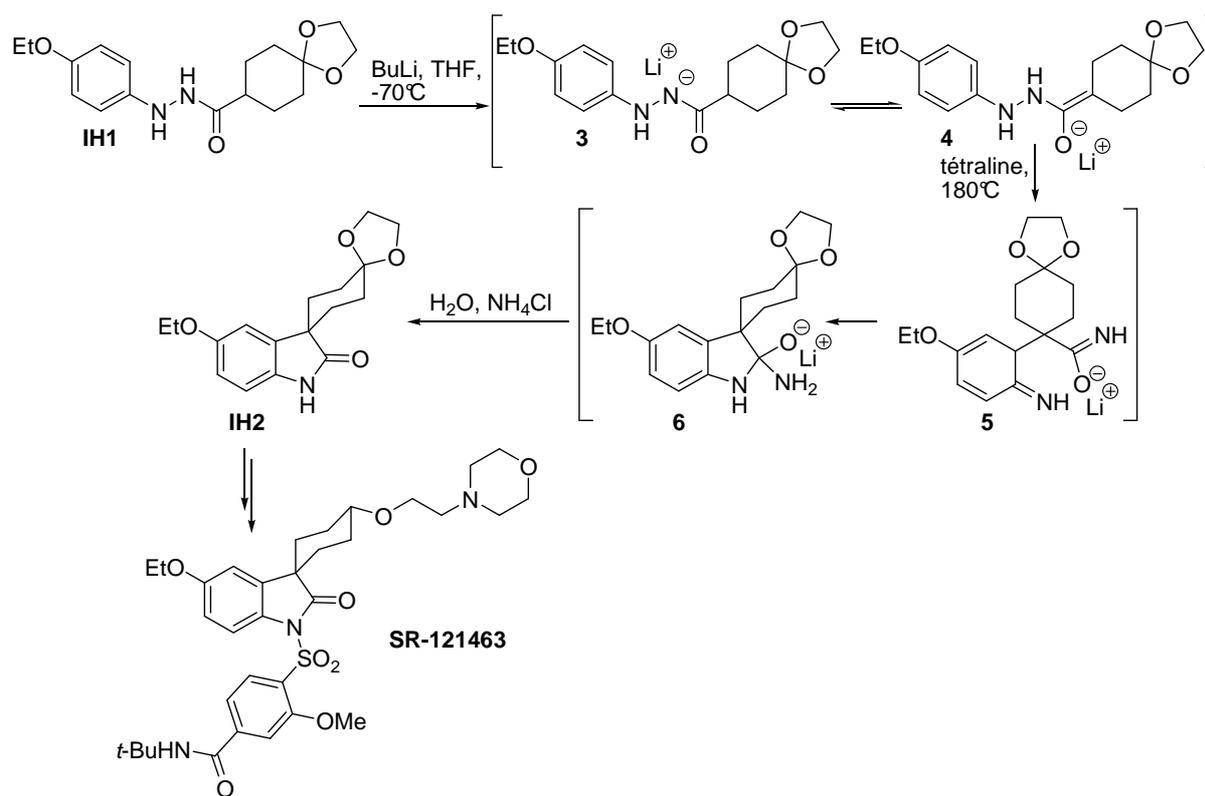


Schéma III-12 : Synthèse d'oxindoles par la réaction de Brunner^{138,139}

Des variantes de cette réaction ont été développées par la suite. Ainsi Baldwin *et al.*¹⁴⁰ ont récemment utilisé des phénylhydroxylamines N,O-diacétylées **SB1** à la place de phénylhydrazides (*cf.* schéma III-13). Ces composés se préparent simplement par couplage d'acide phénylhydroxamique et d'acide carboxylique à l'aide de DCC. L'avantage majeur, outre les rendements nettement améliorés, est que le réarrangement sigmatropique ne se fait plus à 180°C mais à -78°C, rendant cette méthode applicable à des synthèses de composés plus sensibles.

^a La vasopressine, ou hormone antidiurétique est une hormone peptidique cyclique. Elle a principalement un rôle antidiurétique au niveau du rein, où elle provoque une réabsorption d'eau lors d'une déshydratation corporelle.

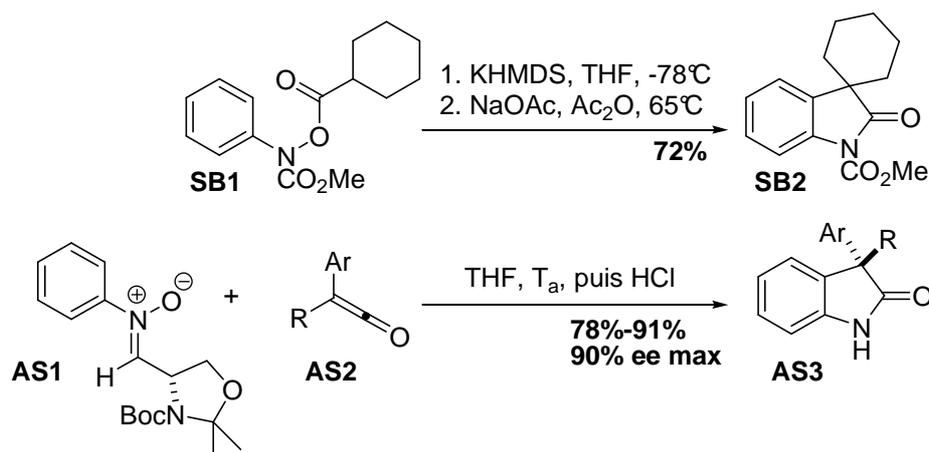


Schéma III-13 : Variantes de la réaction de Brunner par Baldwin¹⁴⁰ et Smith¹⁴¹

Smith *et al.*¹⁴¹ ont pour leur part développé une variante asymétrique non organométallique de la réaction, fondée sur l'utilisation de *N*-aryl nitrones portant un groupe chiral et de cétènes disubstitués non symétriques (*cf.* schéma III-13). L'addition de la nitroène **AS1** sur le cétène **AS2**, suivie d'un réarrangement sigmatropique $\sigma[3,3]$ permet d'obtenir les oxindoles 3,3-disubstitués **AS3** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

c. Réaction de Gassman

La réaction de Gassman^{142,143} est une méthode qui permet d'accéder aux indoles, aux anilines ortho-alkylées, mais également aux oxindoles. C'est une synthèse « one-pot » en trois étapes (*cf.* schéma III-14).

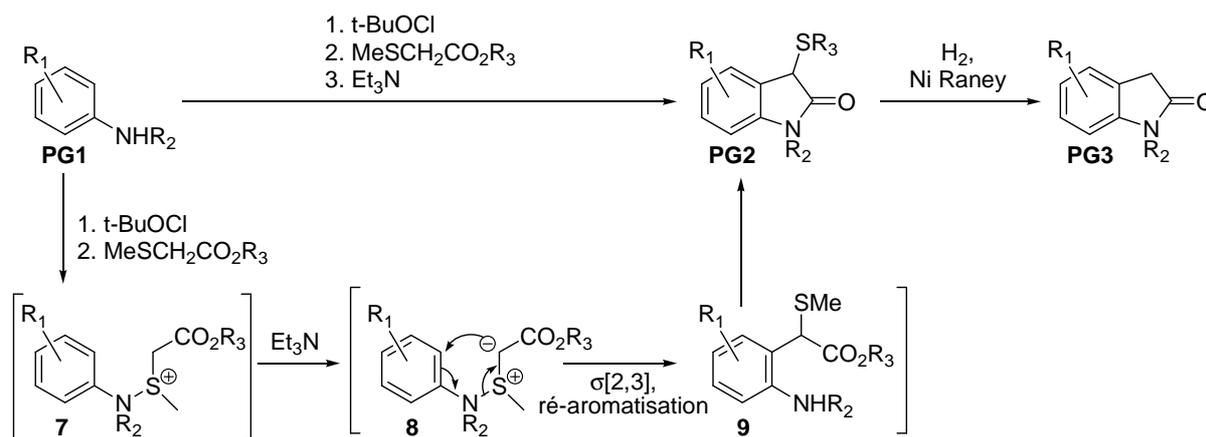


Schéma III-14 : Synthèse d'oxindoles par la réaction de Gassman^{142,143}

Elle débute par l'oxydation d'une aniline **PG1** en *N*-chloroaniline, généralement *via* l'utilisation d'hypochlorite de *tert*-butyle, qui est ensuite transformée en sel d'azasulfonium **7** par réaction avec un β -sulfure d'ester. L'intermédiaire obtenu est alors traité par une base comme la triéthylamine, ce qui provoque un réarrangement sigmatropique de type Sommelet-Hauser $\sigma[2,3]$ suivi d'une ré-

aromatisation pour donner **9**. Une lactamisation conduit finalement à l'oxindole **PG2**. Cette synthèse est le plus souvent suivie d'une quatrième étape de désulfuration réductrice par du nickel de Raney pour conduire à l'oxindole désulfuré **PG3**. Cette synthèse se prête particulièrement bien à la chimie combinatoire sur support solide, le groupe sulfure sert alors de lien avec la matrice de support¹⁴⁴.

5. Synthèse par formation de la liaison b

a. Réaction de Goldberg intramoléculaire

La synthèse d'oxindoles par création de la liaison b correspond formellement à une réaction d'arylation par un amide. Kametani *et al.*¹⁴⁵ ont développé (*cf.* schéma III-15) une version intramoléculaire de la réaction de Goldberg¹⁴⁶, i.e. une réaction entre un amide et un halogénure d'aryle, fondée sur une catalyse au cuivre en milieu basique. Cependant les conditions de la réaction de Goldberg sont relativement dures, et les résultats de Kametani sont relativement limités, à la fois en terme de rendement et de fonctionnalisation.

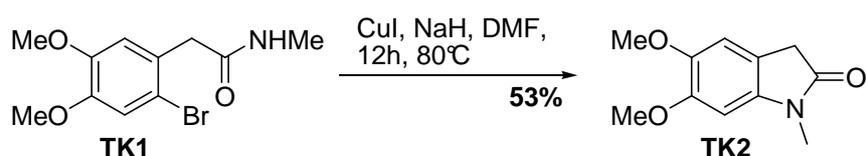


Schéma III-15 : Formation d'oxindoles par réaction de Goldberg intramoléculaire¹⁴⁵

b. Extension de la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig

Plus récemment Turner *et al.*¹⁴⁷ ont utilisé les conditions de deuxième génération de la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig entre une amine et un aryle, pour réaliser des oxindoles. L'iodure de cuivre de la réaction de Goldberg est ainsi remplacé par de l'acétate de palladium. Cette méthode permet d'avoir de meilleurs rendements et plus de latitude de fonctionnalisation que la méthode de Kametani.

Une extension intéressante a été proposée par Zhu *et al.*¹⁴⁸ et combine au couplage au palladium une réaction multicomposants d'Ugi, qui permet un accès rapide et varié aux précurseurs de type acide phénylacétique *ortho*-halogéné (*cf.* schéma III-16).

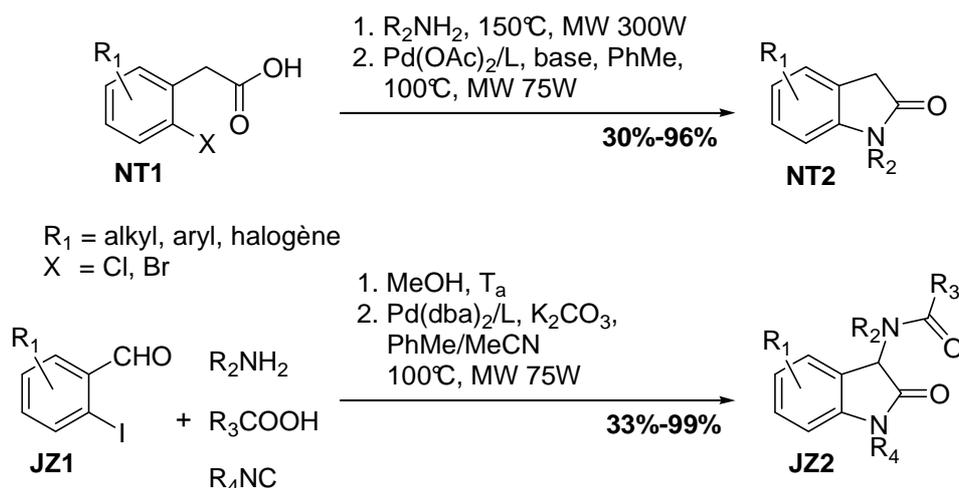


Schéma III-16 : Formation d'oxindoles par la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig¹⁴⁷ et extension par combinaison avec une réaction d'Ugi¹⁴⁸

6. Synthèse par formation de la liaison c

La synthèse d'oxindoles par formation de la liaison c est sans doute l'approche comportant le plus de méthodologies disponibles et où le plus de travaux de recherches ont été effectués. Quatre méthodes principales existent : la réaction de Stollé (i.e. de Friedel-Crafts intramoléculaire), la réaction de Heck intramoléculaire, avec ses très nombreuses variantes, la réaction de Pummerer et enfin les réactions de cyclisation radicalaires.

a. Réaction de Stollé (Friedel-Crafts)

La réaction de Stollé¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ est la variante intramoléculaire de la réaction de Friedel-Crafts, i.e. d'acylation par substitution électrophile aromatique catalysée par des acides de Lewis (AlCl_3 , SbF_5 , SnCl_2 , ATPS, TiCl_4 , etc.). De nombreuses procédures améliorées ont été développées suite à sa découverte^{155,156}. Elle se réalise le plus souvent à partir d' α -halogénoacétanilides¹⁵⁷ ou d' α -hydroxyacétanilides¹⁵⁸ (cf. schéma III-17), qui dans des conditions acides permettent la formation d'un carbocation qui va subir la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.

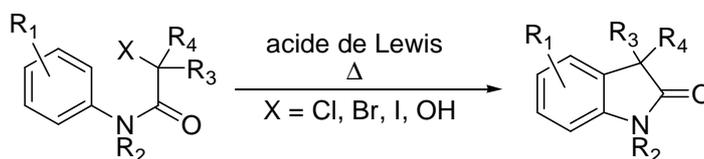


Schéma III-17 : Réaction de Stollé, i.e. de Friedel-Crafts intramoléculaire¹⁴⁹⁻¹⁵⁴

Cette réaction est encore largement utilisée de nos jours, mais avec des protocoles améliorés fondés sur des conditions plus douces. Ainsi la synthèse de divers 3-aryloxindoles **TL2** et **TL3** a été réalisée au laboratoire à partir de divers 2,2-diméthoxy arylacétanilides¹⁵⁹ et de chlorure de

titane ou de trifluorure de bore étherate (*cf.* schéma III-18). L'intérêt de la méthode repose sur la facilité de synthèse des précurseurs, à partir d'acide phénylacétique et de chlorure de thionyle.

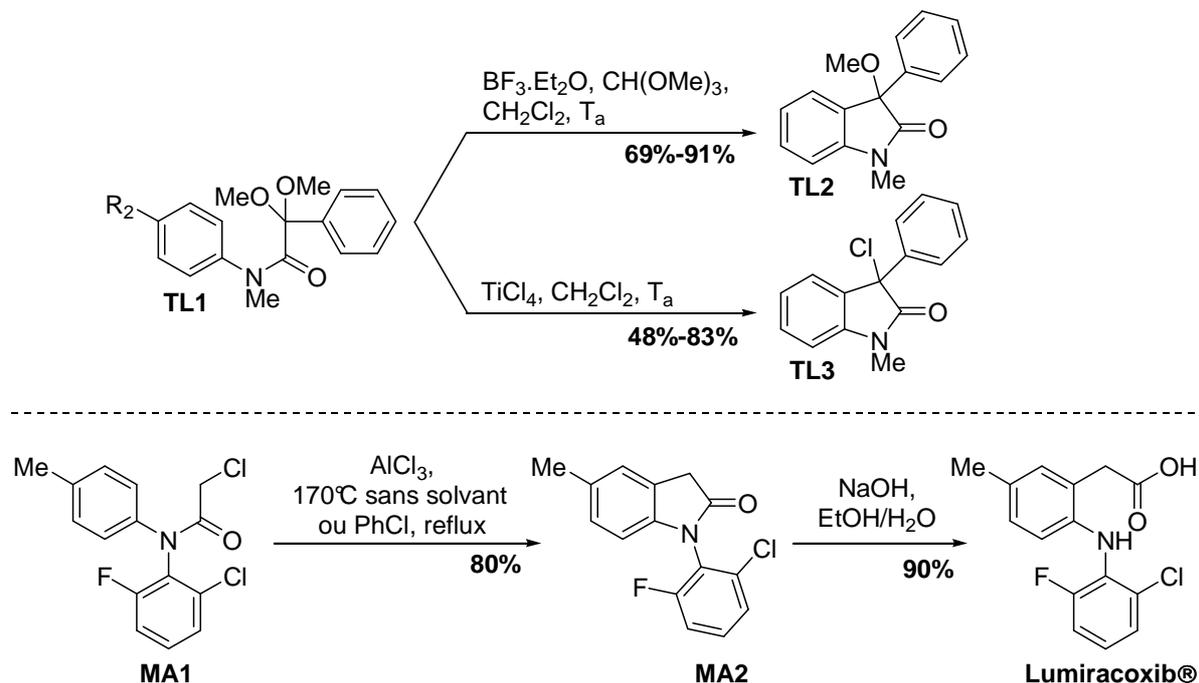


Schéma III-18 : Applications récentes de la réaction de Stollé^{159,160}

La réaction de Stollé est aussi utilisée en chimie pharmaceutique, par exemple chez Novartis par Acemoglu *et al.*¹⁶⁰, où les *N*-aryloxindoles ainsi synthétisés sont d'utiles précurseurs de nombreux composés actifs de type acide phénylacétique, comme le Lumiracoxib®^a.

b. Réaction de Heck intra-moléculaire

La riche chimie du palladium a fourni de très nombreuses applications pour la synthèse d'hétérocycles, et les oxindoles ne font pas exception. Nous détaillons ci-dessous les quatre principales approches.

À partir d'énolates d'amides sur des halogénoaryles

Les premiers travaux ont été réalisés par Hartwig *et al.*¹⁶¹ en 1998 et concernent l'arylation intramoléculaire d'énolates d'amide sur des bromaryles (*cf.* schéma III-19). Des travaux supplémentaires ont permis de diminuer la quantité de catalyseur requis, d'améliorer les vitesses de catalyse, d'étendre la méthode aux chloroaryles et d'obtenir des premiers résultats de réactions asymétriques *via* l'utilisation de ligands asymétriques de type carbène¹⁶².

^a Le Lumiracoxib® est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur sélectif de l'enzyme COX-2. A cause de nombreux problèmes de toxicité hépatique, il a été retiré de la vente de la plupart des pays où il avait été approuvé.

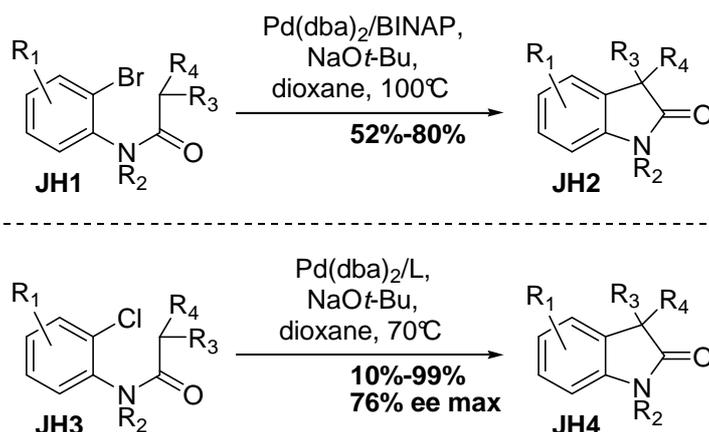


Schéma III-19 : Réactions de couplage au palladium d'énolates d'amides sur des halogénoaryles^{161,162}

À partir d' α -halogénoamides sur des aryles

Les travaux de Buchwald *et al.*¹⁶³ en 2003 sont fondés sur le même principe, mais échantent la position de l'halogène permettant d'initier la réaction, en le plaçant non sur l'aryle mais sur l'amide (*cf.* schéma III-20). Les conditions sont moins dures que celles précédemment utilisées par Hartwig : la base forte est remplacée par de la simple triéthylamine, ce qui permet une meilleure tolérance en terme de groupes fonctionnels.

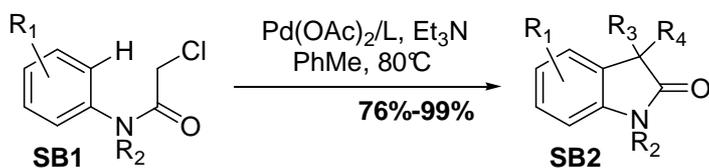


Schéma III-20 : Réaction de Buchwald de couplage au palladium d' α -halogénoamides sur des aryles¹⁶³

Ces travaux menés par Hartwig et Buchwald sur la chimie du palladium ont posé les bases pour tout ce qui a été développé par la suite, et l'essentiel des améliorations apportées a concerné un point : simplifier voire se passer de groupes fonctionnels sur lesquels s'appuie normalement la catalyse (i.e. d'halogènes sur l'amide ou sur l'aryle en α de l'amide).

À partir d'un amide portant une insaturation

Un premier exemple de simplification a été réalisé par Ueda *et al.*¹⁶⁴ qui a proposé de remplacer d'une part l'halogène par une insaturation à partir de laquelle la catalyse au palladium peut démarrer, et d'autre part la base par un oxydant. Cette méthode permet d'accéder directement à des 3-alkylidène oxindoles **SU2** (*cf.* schéma III-21). Une extension de cette méthodologie a été proposée par Zhu *et al.*¹⁶⁵ et repose sur une réaction domino, au départ cette fois-ci d'un alcène **JZ1**, qui, *via* la catalyse au palladium, est d'abord transformé en alcène fonctionnalisé, avant d'être engagé dans la réaction de cyclisation conduisant à l'oxindole **JZ2** (*cf.* schéma III-21).

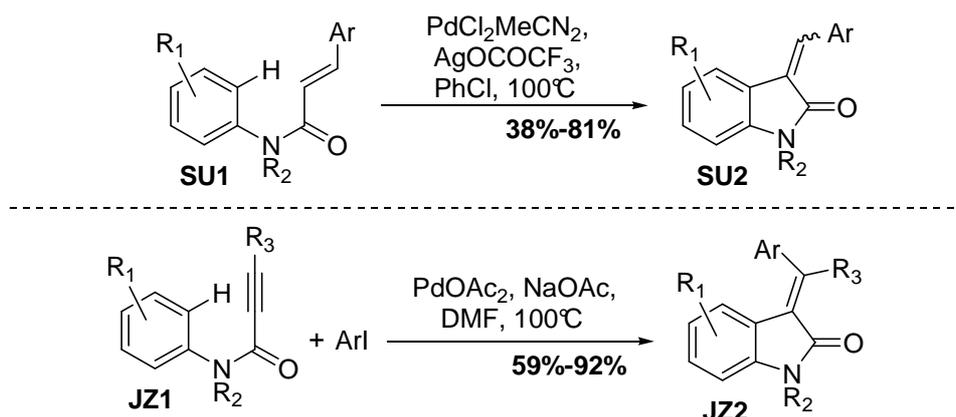


Schéma III-21 : Réaction de couplage au palladium au départ d'amides portant une insaturation (alcène ou alcyne)^{164,165}

À partir d'un amide portant un groupe électro-attracteur

Une extension a récemment été développée par Taylor *et al.*¹⁶⁶ et permet d'utiliser un groupe électro-attracteur (comme un ester, un cyano ou un phosphate) en lieu et place d'un halogène ou d'une insaturation, *via* une catalyse non pas au palladium, mais au cuivre (*cf.* schéma III-22). Les conditions ont de plus été améliorées par la suite pour se passer de conditions anhydres, puis de base forte, la réaction doit alors cependant s'effectuer à une température plus élevée¹⁶⁷.

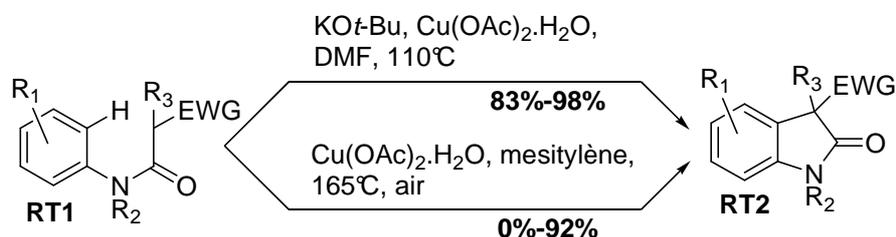
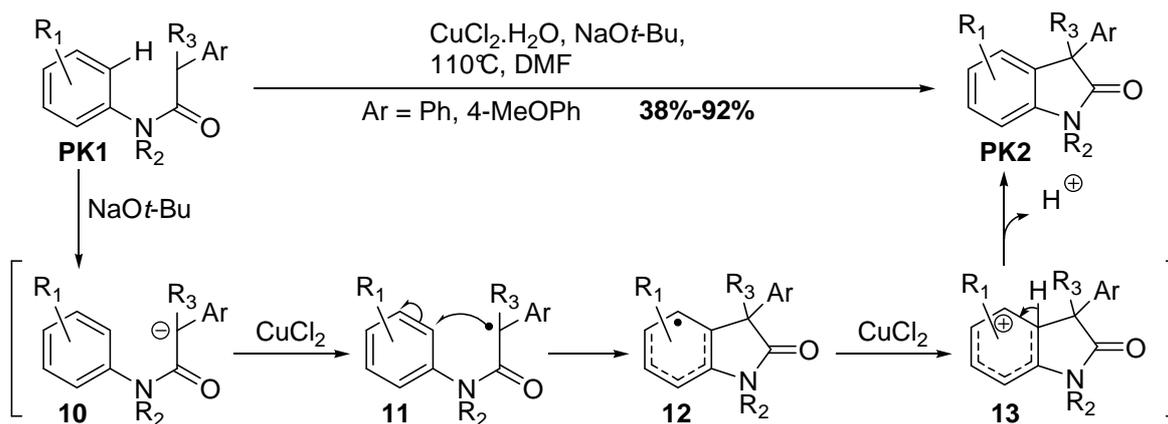


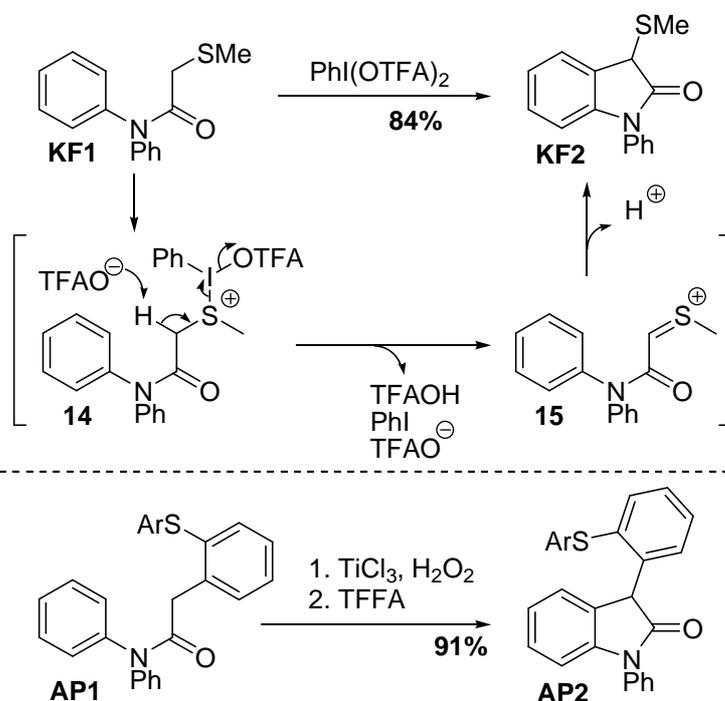
Schéma III-22 : Réaction de couplage au cuivre au départ d'un amide portant un groupe électro-attracteur^{166,167}

Des résultats similaires ont été publiés par Kündig *et al.*¹⁶⁸, où le groupe électro-attracteur est remplacé par un aryle. Kündig a de plus postulé que le mécanisme se fait par voie radicalaire, en citant les résultats précédemment obtenus au laboratoire sur la synthèse d'oxindoles⁸⁰ : l'anion généré **10** par la base forte au pied de l'amide est oxydé par le sel de cuivre, et c'est le radical obtenu **11** qui effectue la cyclisation. Le radical aryle résultant **12** est ensuite oxydé par le sel de cuivre et le carbocation obtenu **13** permet la réaromatisation du cycle par élimination d'un proton pour donner l'oxindole **PK2**.

Schéma III-23 : Réaction de couplage au cuivre au départ d'un aryle¹⁶⁸

c. Réaction de Pummerer

Le réarrangement de Pummerer¹⁶⁹⁻¹⁷¹ présente de nombreuses applications en chimie hétérocyclique¹⁷² et permet d'accéder à la fois à des cycles à 5 ou 6 chaînons, comme par exemple les furanes, les pyrrolidines, les isoquinoléines, mais aussi les oxindoles. La réaction peut se faire de façon additive¹⁷¹ pour conduire à des oxindoles **KF2** avec un sulfure en position 3, ou bien de façon vinylogue comme l'ont montré les travaux de Padwa *et al.*^{173,174} pour conduire à des oxindoles **AP2** avec un aromatique sulfuré en position 3 (*cf.* schéma III-24).

Schéma III-24 : Formation d'oxindoles par réarrangement de Pummerer additif ou vinylogue^{171,173,174}

De nombreuses conditions existent pour initier la réaction, la plus classique consistant à oxyder le sulfure par du *m*-CPBA, suivie par un traitement acide avec, par exemple, de l'acide

trifluoroacétique, ce qui permet de générer un ion thionium, qui va pouvoir subir une substitution électrophile aromatique pour former le noyau oxindole.

Comme pour la réaction de Gassman, le soufre peut par la suite être simplement éliminé par réduction catalytique au nickel de Raney. Il peut aussi être utilisé pour réaliser la réaction sur support solide, et le clivage d'avec la résine se fait alors facilement à l'aide d'iodure de samarium^{175,176}.

d. Par cyclisation radicalaire

De très nombreuses méthodologies de cyclisation radicalaire ont été mises au point pour l'accès aux oxindoles, que ce soit par un radical arylique sur une oléfine en α de l'amide^{177,178}, par un radical généré en α de l'amide sur l'aryle¹⁷⁹ ou même par une cascade débutant *via* un radical extérieur cyclisant sur une oléfine en α de l'amide puis sur l'aryle^{180,181} (*cf.* schéma III-25). Les radicaux peuvent être générés par de très nombreuses façons, par exemple par des hydrures d'étain^{182,183}, par de l'iodure de samarium¹⁸⁴ ou encore à partir d'alkoxyamines¹⁸⁰ etc.

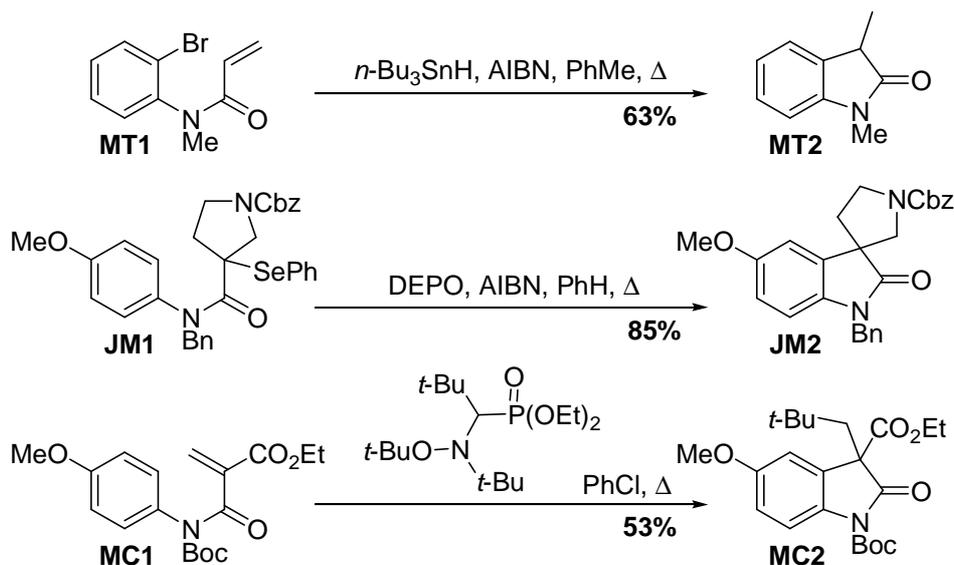
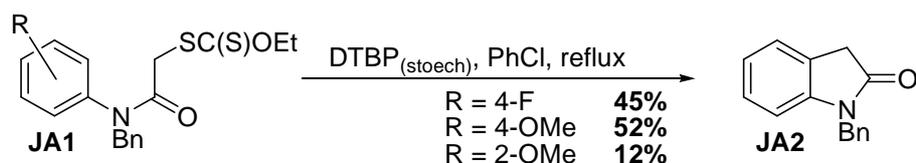


Schéma III-25: Quelques exemples de formation d'oxindoles par cyclisation radicalaire^{177,179,180}

Comme nous l'avons vu dans la partie I, la chimie des xanthates est très efficace pour effectuer des cyclisations radicalaires aromatiques et accéder ainsi à de nombreux noyaux aromatiques et hétéro-aromatiques, dont les oxindoles, comme il a été montré au laboratoire en 1994⁷⁴. A partir de xanthates d'amides **JA1**, on obtient les oxindoles **JA2** avec des rendements modestes compris entre 12% et 52% (*cf.* schéma III-26).

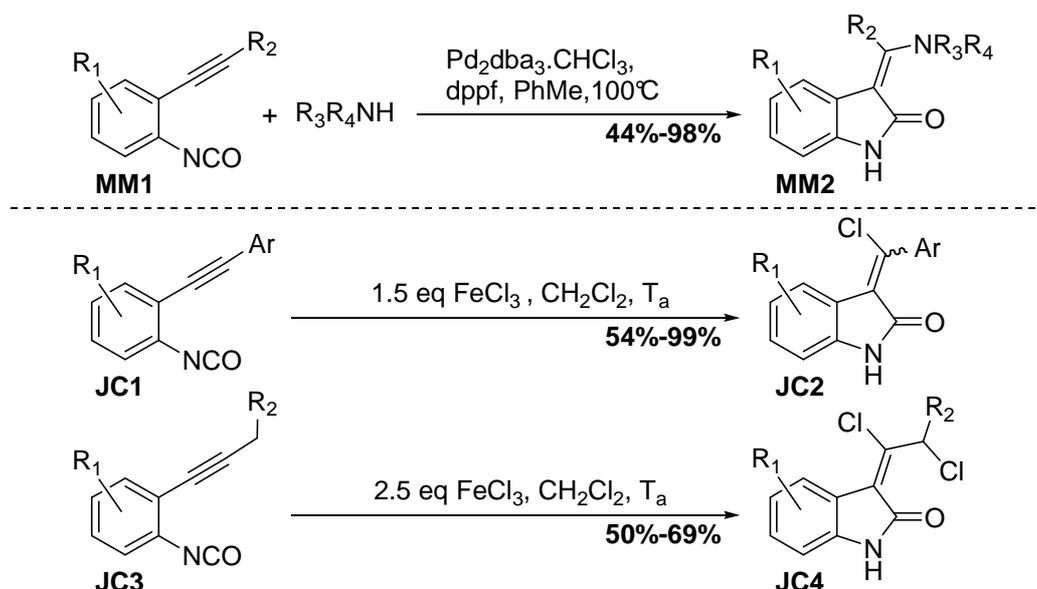
Schéma III-26 : Premiers exemples de formation d'oxindoles à partir de xanthates⁷⁴

7. Synthèse par formation de la liaison d

La synthèse d'oxindoles par formation de la liaison d est une approche moins courante. Les deux principales méthodes s'appuient à nouveau sur la chimie des métaux de transition, soit au départ d'isocyanates, soit au départ de cyanoformamides.

a. À partir d'isocyanates

Murakami *et al.*¹⁸⁵ d'une part, et Cossy *et al.*¹⁸⁶ d'autre part ont publié en 2009 une méthode fondée sur l'activation de composés de type 2-alkynylaryl isocyanates soit par du palladium, soit par du trichlorure de fer (*cf.* schéma III-27). La méthode développée par Murakami permet d'accéder en une étape à des (Z)-3-(aminoalkylidène)oxindoles **MM2**. Celle développée par Cossy permet d'accéder soit à des 3-(arychlorométhylène)oxindoles **JC2** dans le cas d'alcynes substitués par un aryle (ces produits peuvent eux-mêmes être fonctionnalisés par une simple réaction avec une amine en 3-(aminoalkylidène)oxindoles), soit à des 1,2-(dichloroalkylidène)oxindoles **JC4** dans le cas d'alcynes substitués par un alkyle.

Schéma III-27 : Synthèses d'oxindoles au départ d'isocyanates^{185,186}

La méthode développée par Murakami *et al.* s'appuie sur un cycle catalytique au palladium (*cf.* schéma III-28). Le mécanisme proposé repose sur une coordination initiale du palladium à la fois

avec l'isocyanate et l'alcyne, entraînant une cyclisation oxydante pour donner **17**. La partie oxyde liée au palladium (II) agit alors comme une base et permet l'échange de ligand avec l'amine sans utiliser de base extérieure pour donner l'intermédiaire **18**, qui subit ensuite une élimination réductrice, régénérant le palladium (0) et conduisant à l'oxindole **MM2**.

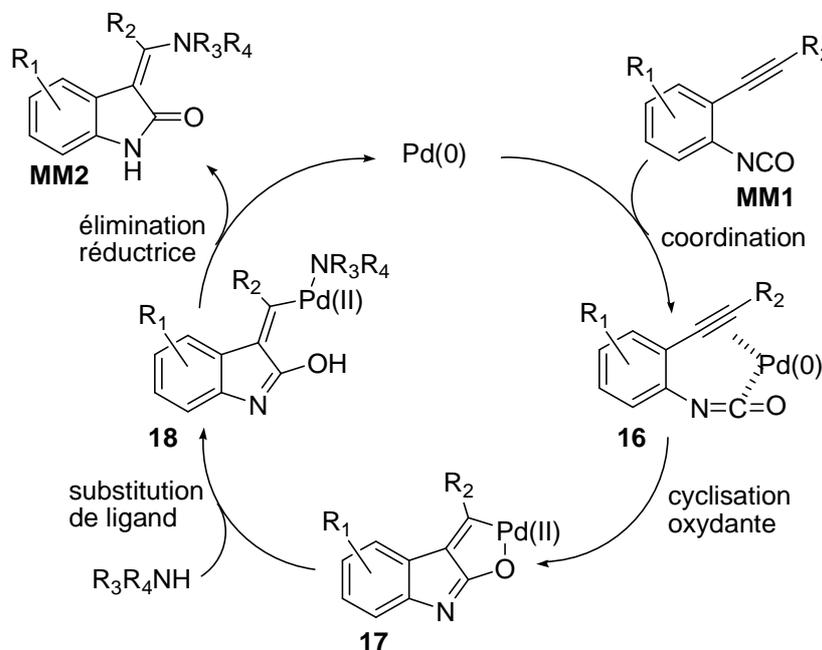


Schéma III-28 : Mécanisme de la catalyse au palladium au départ d'isocyanates¹⁸⁵

La méthode développée par Cossy *et al.* (cf. schéma III-29) s'appuie sur une activation de l'isocyanate **JC1** par un acide de Lewis, en l'occurrence le chlorure de fer (III), pour générer un carbocation iminium **19** qui subit alors une attaque intramoléculaire de l'alcyne et le carbocation vinylique résultant est lui-même attaqué par un chlorure pour donner l'intermédiaire **20**. Dans le cas d'une substitution de l'alcyne par un aryle, on obtient directement le produit **JC2** par simple hydrolyse. Dans le cas d'une substitution par un alkyle, i.e. correspondant au produit de départ **JC3**, un produit différent **JC4** est obtenu, comportant en particulier un chlore supplémentaire. Le mécanisme proposé passe par un intermédiaire réactionnel **21** analogue au cas précédent, mais celui-ci subit une coupure homolytique de la liaison oxygène-fer, générant un radical oxy **22** qui subit une migration 1,5 d'un hydrogène au pied du groupe R₂ pour conduire à un radical allylique **23**. Celui-ci va alors abstraire un chlore d'une molécule de chlorure de fer (III) et conduire ainsi au produit **JC4**. La réaction nécessite alors non plus 1.5 mais 2.5 équivalents de chlorure de fer (III) pour être menée à bien.

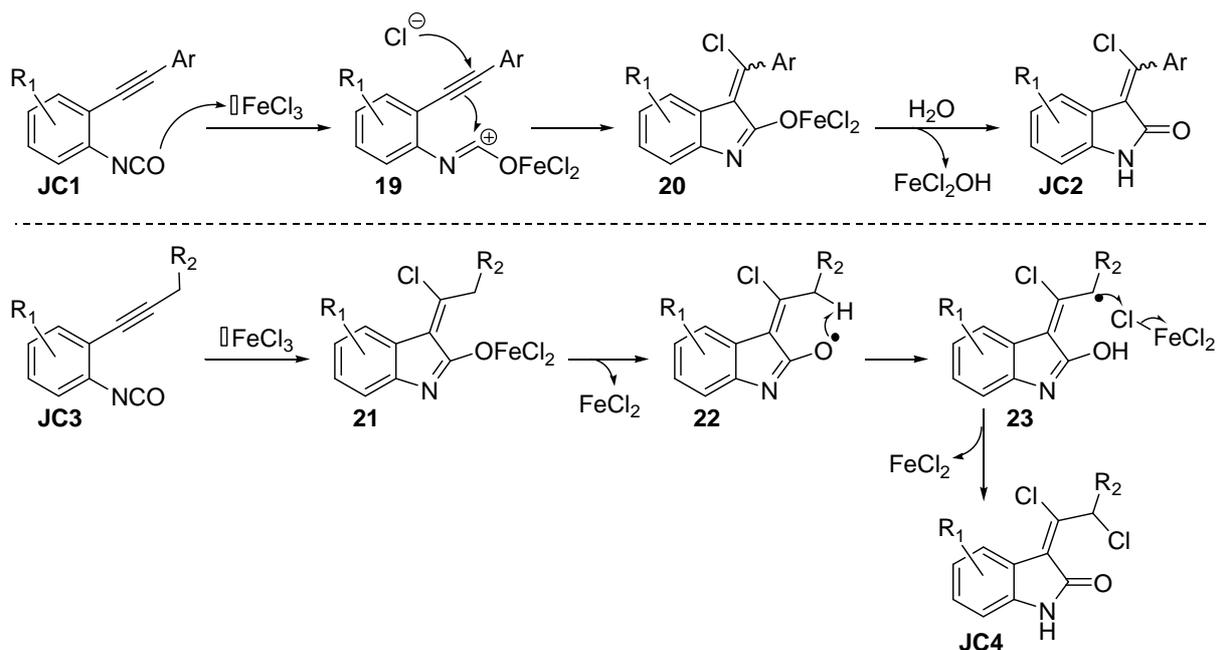


Schéma III-29 : Mécanisme de la catalyse au chlorure de fer (III) au départ d'isocyanates¹⁸⁶

b. À partir de cyanoformamides

Il est à nouveau possible d'utiliser la chimie de couplage au palladium pour la formation de la liaison d. Le couplage peut par exemple s'effectuer entre un cyanoamide et une oléfine portée par l'aryle, éventuellement de façon stéréosélective, comme récemment proposé par Takemoto *et al.*¹⁸⁷, puis par Douglas *et al.*¹⁸⁸ (cf. schéma III-29). Le mécanisme proposé passe par une insertion oxydante du palladium (0) dans la liaison entre le carbonyle et le cyano pour donner **24**, suivie d'une amidopalladation sur l'oléfine pour donner l'intermédiaire **25**, puis enfin d'une élimination réductrice pour conduire à l'oxindole **YT2**.

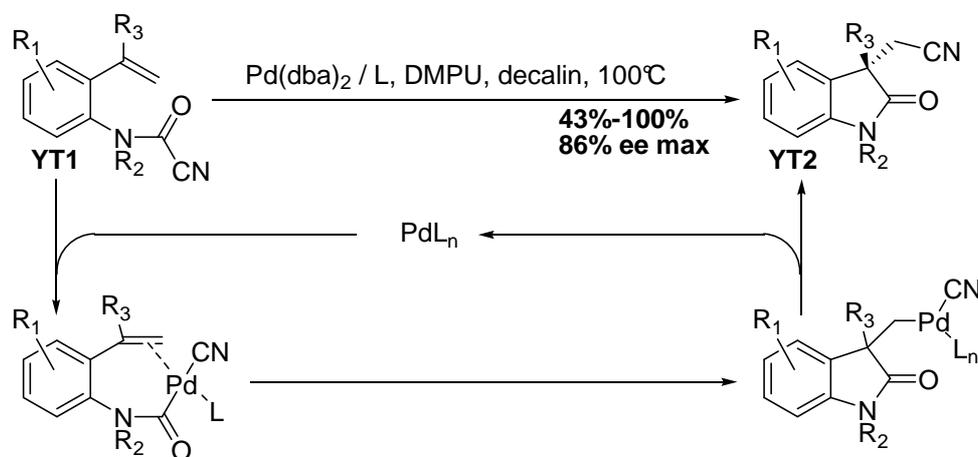


Schéma III-30 : Synthèse d'oxindoles à partir de cyanoformamides par catalyse au palladium^{187,188}

8. Conclusion

De par l'intérêt du noyau oxindole, que ce soit en synthèse totale ou en chimie médicinale, de très nombreuses voies de synthèse ont été développées au cours des années, chacune avec ses spécificités. On notera en particulier l'importance des approches fondées sur des réarrangements sigmatropiques, souvent à la base des réactions « historiques », et des approches fondées sur la chimie du palladium, qui ont connu un réel essor pendant ces quinze dernières années.

Les approches fondées sur la chimie radicalaire ne sont pas en reste. Cependant on peut remarquer la moindre dominance de la chimie radicalaire de l'étain, symptomatique des problèmes de réduction prématurée rencontrés lors de cyclisations « difficiles ». Or la chimie radicalaire des xanthates, grâce à son mécanisme particulier conférant au radical une durée de vie apparente rallongée, permet d'avoir de bons résultats sur ces réactions « difficiles ». C'est en particulier le cas des cyclisations radicalaires sur toutes sortes d'aromatiques. C'est pourquoi nous avons voulu l'appliquer à la synthèse d'oxindoles, et les résultats de ces travaux sont l'objet du chapitre suivant (chapitre IV).