

Assemblage de dominos stéréosélectifs de cinq molécules: approche en une seule étape (2'R*,3S*,4'R*)-2',4'-diaryl-1',4'-dihydro-2'H-spiro [indoline-3,3'-pyridines]

Comptes Rendus. Chimie, 2020, 23, no. 2, p. 159-168

Fedor V. Ryzhkov ; Michail N. Elinson ; Yuliya E. Ryzhkova ; Anatoly N. Vereshchagin ; Alexander S. Goloveshkin ; Mikhail P. Egorov

(traduction post-éditée par N. Bacaër. Suggestions d'amélioration : nicolas.bacaer@ird.fr)



Résumé

Une nouvelle réaction stéréosélective multicomposant a été trouvée: l'assemblage de dominos de deux équivalents de benzaldéhyde, de malononitrile, d'oxindole et d'un excès d'acétate d'ammonium dans l'acétonitrile a entraîné la formation de (2'R*, 3S*, 4'R*)-6'-amino-2-oxo-2',4'-diaryl-1',4'-dihydro-2'H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitriles. Des conditions de réaction optimisées et une justification mécaniste de cette transformation à plusieurs composants sont présentées. Ce processus complexe en une seule étape se produit dans des conditions douces. Les composés finaux ne nécessitent aucune purification intensive en main-d'œuvre.

1. Introduction

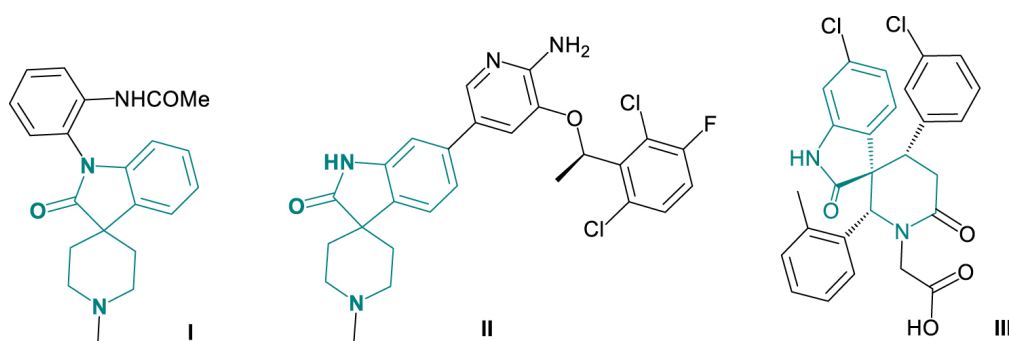


Figure 1.

Spiroindolépiperidines pharmacologiquement actives.

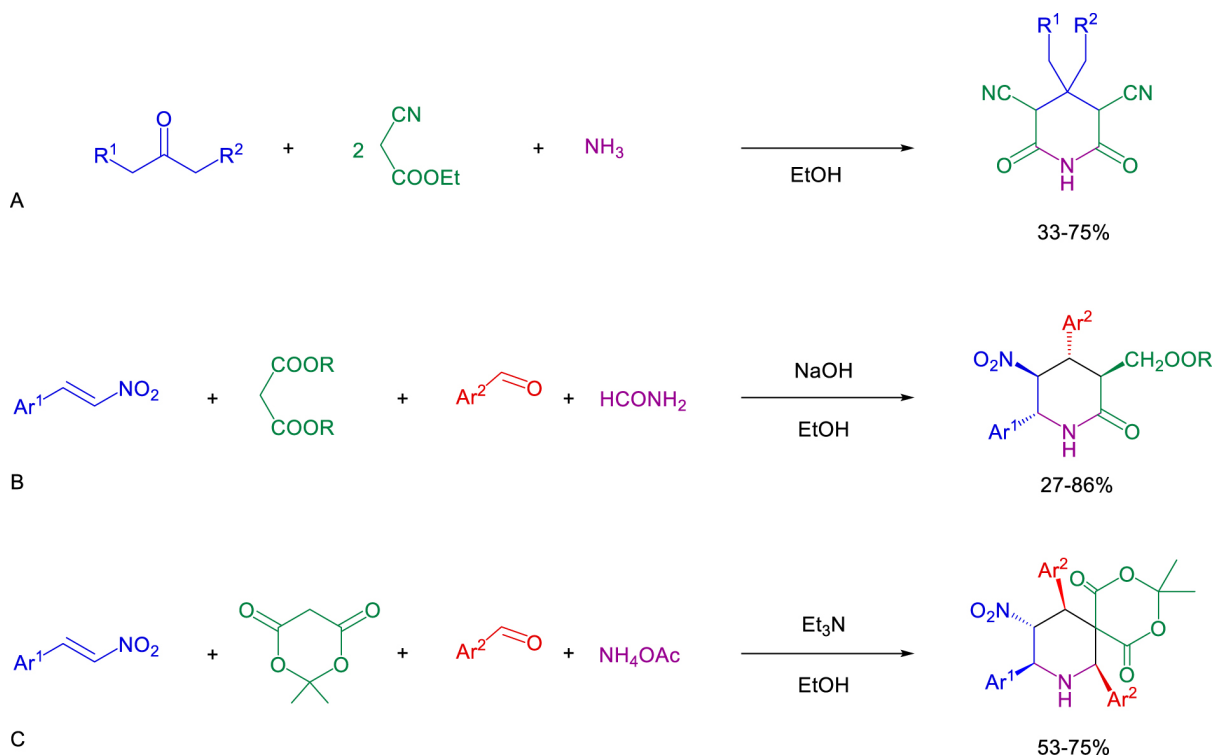
L'assemblage sélectif et efficace de structures pharmacologiquement actives dans les réactions de dominos est l'un des principaux objectifs de la synthèse organique moderne. L'approche domino rend la synthèse organique plus élégante et conduit à la formation de composés organiques complexes plus facilement [1]. Cette approche est avantageuse en raison de la forte économie d'atomes et, par conséquent, en raison de la réduction des déchets générés [2, 3]. En même temps, il est plus bénéfique et plus complexe lorsque la réaction implique cinq molécules à la fois.

Parmi les autres hétérocycles complexes, les dérivés spiro de l'oxindole et de la pipéridine présentent des activités antidépressives, anxiolytiques et analgésiques [4]. La spiroindolépiperidine **I** (figure 1) a une activité antidépressive [4]. La spiroindolépiperidine **II** (figure 1) est connue comme un inhibiteur de tumeur gastrique biodisponible par voie orale avec une activité nanomolaire à un chiffre [5]. La 3-spiroindole-2,4-

diaryl-pipéridine-6-one **III** (figure 1) montre une activité anticancéreuse [6]. En général, les dérivés spiro de la pipéridine ont également été revendiqués comme des antagonistes potentiels des récepteurs de la neurokinine [7].

La première synthèse domino à quatre molécules de pipéridines a été réalisée par condensation de cétone, de cyanoacétate d'éthyle et d'ammoniac (Schéma 1. A) [8, 9].

Une autre synthèse de quatre molécules de pipéridines a été réalisée par réaction du nitrostyrène, de l'aldéhyde aromatique, de l'ester malonique et du formamide (agitation dans EtOH à 0–63 °C pendant 40 h, schéma 1. B) [10]. Plus tard, la modification avec l'acide de Meldrum et l'acétate d'ammonium a également été décrite (agitation dans EtOH à 45 °C pendant 20 h, schéma 1. C) [11]; jusqu'à présent, cette dernière est la seule synthèse de dominos connue des spiropipéridines.



Approches dominos connues des pipéridines.

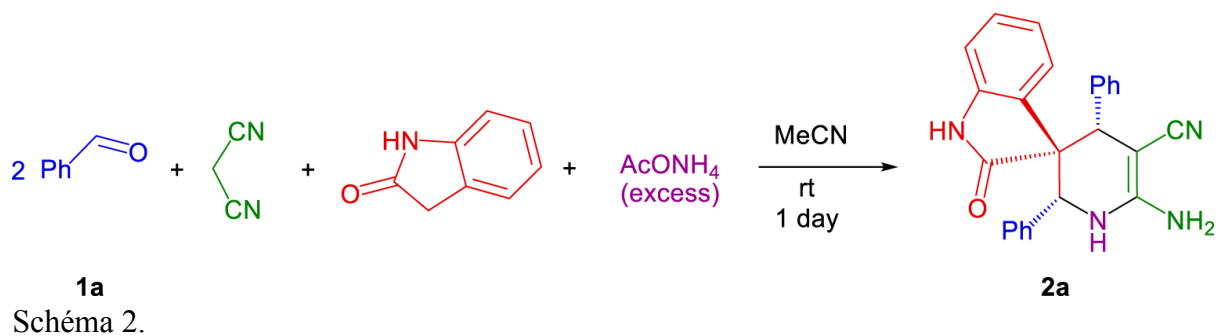
Ainsi, les synthèses domino de pipéridines ont été connues plus tôt, mais l'approche domino, ou toute autre manière de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridines], cependant, n'a jamais été décrit.

Au cours des dernières années, nous avons réalisé de nouveaux types de réactions domino de composés carbonylés et de différents acides CH [12, 13, 14, 15, 16].

Dans la présente étude, nous étions motivés à développer l'assemblage de dominos à cinq molécules de deux équivalents de benzaldéhyde, malononitrile, oxindole et acétate d'ammonium.

2. Résultats et discussion

Ainsi, dans ce rapport, nous présentons des résultats sur l'assemblage de dominos stéréosélectifs à cinq molécules de (2' R*, 3 S*, 4' R*)-6'-amino-2'-oxo-2', 4'-diaryl-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitriles **2a-k** (tableau 2).



Réaction domino stéréosélective du benzaldéhyde **1a** (deux équivalents), du malononitrile, de l'oxindole et de l'acétate d'ammonium.

Le travail a été commencé par agitation deux équivalents de benzaldéhyde **1a**, le malononitrile, le oxindole et l'excès d'hydroxyde d'ammonium dans du MeOH (tableau 1, entrée 1). La réaction a conduit à la formation de benzyldènemalononitrile avec un rendement de 78%, mais le 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** n'a pas été détecté dans ces conditions (Tableau 1, Entrée 1).

Compte tenu du fait qu'un excès d'eau pourrait bloquer la formation d'un intermédiaire requis, l'expérience suivante a été réalisée avec de l'acétate d'ammonium dans MeOH. L'agitation de deux équivalents de benzaldéhyde **1a**, de malononitrile, d'oxindole et d'acétate d'ammonium à température ambiante pendant 1 et 3 jours a conduit à la formation de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** avec des rendements de 27% et 28% (tableau 1, entrées 2 et 3).

Une augmentation de la quantité de solvant jusqu'à 6 ml et 10 ml a augmenté les rendements jusqu'à 33% et 49%, respectivement (tableau 1, entrées 4 et 5). Dans 20 ml de MeOH, le rendement en 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** a été légèrement diminué à 45% (tableau 1, entrée 6).

Pour réduire la protonation possible d'un intermédiaire crucial, le MeCN a été utilisé comme solvant au lieu d'alcool. Dans MeCN, le 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** a été formé dans 57% des rendements (tableau 1, entrée 8).

Tableau 1.

Synthèse de dominos de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a**

Entrée	Solvant, ml ^a	Temps, jours	Temperature, °C	Rendement de 2a , % ^b
	MeOH, 4 ml + NH ₃ ·H ₂ O,			
1	1 ml, 25% d'eau solution)	1	25	nd
2	MeOH (4 ml)	1	25	27
3	MeOH (4 ml)	3	25	28
4	MeOH (6 ml)	1	25	33
5	MeOH (10 ml)	1	25	49
6	MeOH (20 ml)	1	25	45
7	EtOH (10 ml)	1	25	38
8	MeCN (10 ml)	1	25	57
9	MeCN (10 ml)	1	82	nd

^a Conditions de réaction: benzaldéhyde **1a** (10 mmol), malononitrile (5 mmol), oxindole (5 mmol) et acétate d'ammonium (10 mmol) agités dans le solvant.

^b Rendement isolé. nd: non détecté.

Dix autres dérivés diversement substitués de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridines] **2b-k** ont été obtenus dans MeCN (10 ml) par agitation à température ambiante pendant 1 jour sur 35 –57% de rendements (tableau 2).

Plusieurs réactions ont été menées pour étudier le mécanisme du processus. La réaction d'un équivalent de benzaldéhyde, de benzyldènemalononitrile, d'oxindole et d'acétate d'ammonium a donné un rendement de 60% du 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** (schéma 3. A). Par conséquent, le benzyldènemalononitrile, qui se forme rapidement au stade initial de la réaction, n'affecte essentiellement pas les transformations ultérieures. La réaction du benzaldéhyde, du malononitrile et du benzyldèneoxindole **3** en présence d'un excès d'acétate d'ammonium n'a pas conduit à la formation de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** (schéma 3.B). En même temps, le benzyldèneoxindole **3**, ainsi que le benzyldènemalononitrile, ont été trouvés comme sous-produit de la réaction principale. Cependant, benzyldèneoxindole **3** resté inactif et ne pouvait pas être utilisée pour obtenir une 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a**.

Par conséquent, l'acidité CH des composants initiaux est cruciale pour le processus domino; le malononitrile plus actif (pKa DMSO = 11,1) [17] réagit plus rapidement que l'oxindole (pKa DMSO = 18,2) [18]. Cette caractéristique rend possible l'assemblage de dominos avec deux acides CH différents (cela nous permet de «programmer» la réaction).

Compte tenu des résultats ci-dessus et des données sur les transformations à plusieurs composants du benzaldéhyde, du malononitrile, de l'aldéhyde et de l'acétate d'ammonium [19, 20, 21], le mécanisme suivant pour le 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** a été proposée (schéma 4).

La réaction domino commence par deux processus parallèles initiaux: les formations d'imine **4** et de benzyldènemalononitrile **5**. Plus tard, en présence d'acétate d'ammonium, l'addition de Michael d'oxindole de benzyldènemalononitrile **5** conduit à la formation de l'anion **B**. La réaction de type Mannich d'anion **B** avec imine **4** et en outre du plomb de cyclisation de type à Pinner anion **C**. Ce dernier, après protonation et isomérisation, forme le final (2' R*, 3 S*, 4' R*) 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2**.

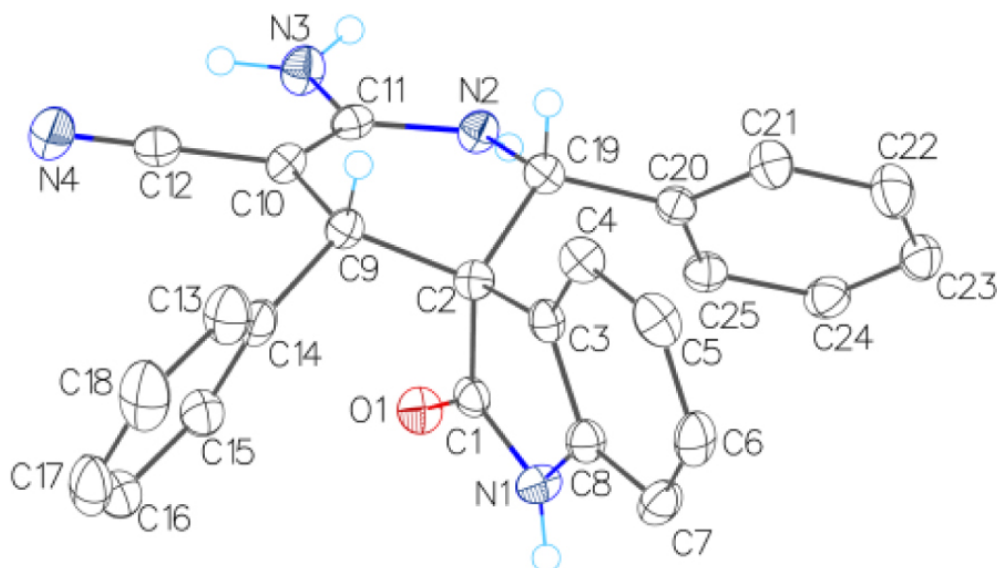


Figure 2.

La structure de la spiro [indoline-3,3'-pyridine] **2a** (XRD).

Les spectres RMN ¹H et ¹³C des composés **2a-k** ne montrent qu'un seul ensemble de signaux, ce qui fournit la preuve de la stéréosélectivité. Les données de diffraction des rayons X (XRD) soutiennent sans ambiguïté

une configuration ($2' R^*$, $3 S^*$, $4' R^*$) pour 6'-amino-2-oxo-2', 4'-diphényl-1', 4'-Dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile **2a** (figure 2).

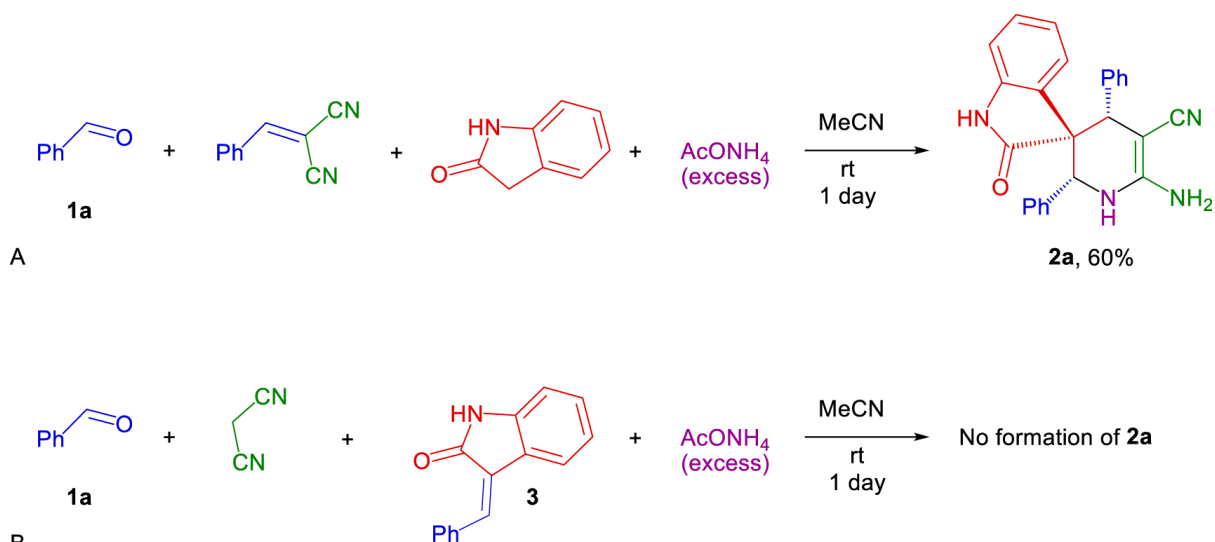


Schéma 3.

L'étude du mécanisme de la réaction principale.

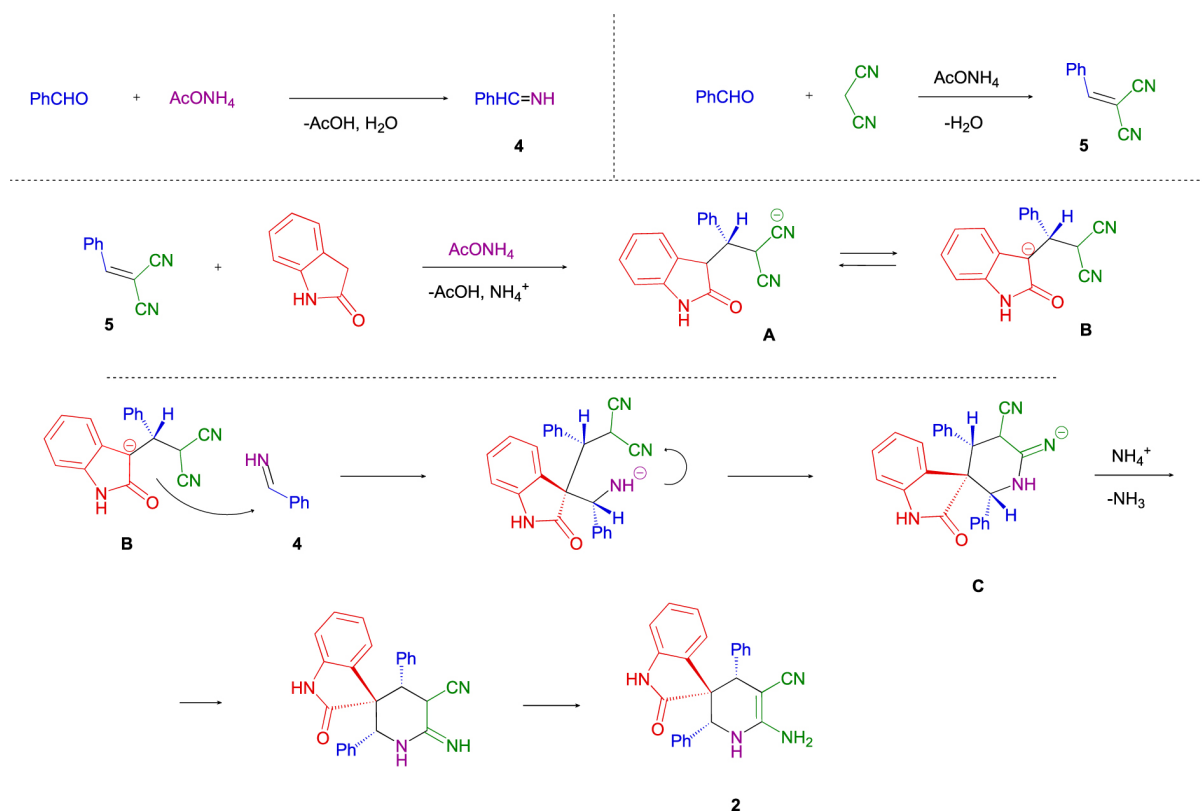


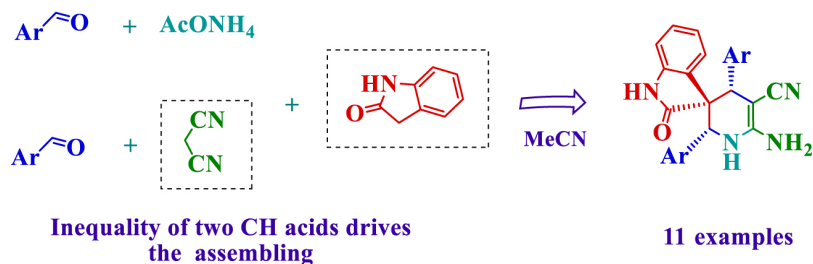
Schéma 4.

Mécanisme proposé pour la réaction domino du benzaldéhyde **1** (deux équivalents), du malononitrile, de l'oxindole et de l'acétate d'ammonium.

Tableau 2.

Synthèse de 1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridines] **2a-k** substituées

One-pot five-molecule Domino reaction



Conditions de réaction: benzaldéhyde **1a-k** (10 mmol), malononitrile (5 mmol), oxindole (5 mmol) et acétate d'ammonium (10 mmol) agités dans 10 mL de MeCN pendant 1 jour. Ensuite, le précipité a été filtré et lavé avec MeOH.

Compte tenu du mécanisme proposé, la stéréosélectivité du processus est le résultat d'un encombrement stérique important causé par les cycles aromatiques. Par conséquent, une distance maximale entre le cycle oxindole et le fragment aryle à chaque étape de la réaction est favorable.

3. Conclusion

En conclusion, les différences d'acidité entre le malononitrile et l'oxindole permettent l'assemblage de 6'-amino-2-oxo-2',4'-diaryl-1',4'-dihydro-2'H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitriles (structure éprouvée avec XRD). La réaction domino stéréosélective se produit dans des conditions douces par la transformation à cinq molécules de benzaldéhydes, de malononitrile, d'oxindole et d'acétate d'ammonium dans un processus en un seul pot. La synthèse est facile à réaliser; il utilise un équipement simple et le traitement est effectué sans chromatographie sur colonne ni recristallisation. Cette nouvelle approche ouvre la voie à une synthèse cohérente et pratique de spiropipéridines avec une complexité élevée par transformation.

4. Expériences

4.1. Remarques générales

Les solvants et réactifs ont été achetés auprès de sources commerciales (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros) et utilisés tels quels. Tous les points de fusion ont été mesurés avec un appareil de point de fusion Gallenkamp et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker ALPHA-T FT-IR dans des pastilles KBr. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés avec un Bruker AM-300 (respectivement 300 et 75 MHz) à température ambiante dans des solutions de DMSO- d_6 . Les valeurs de déplacement chimique sont données en échelle δ / ppm par rapport à Me_4Si . Les spectres de masse (EI = 70 eV) ont été obtenus directement avec un spectromètre Finnigan MAT INCOS 50. Pour l'analyse élémentaire, PerkinElmer 2400 Series II et multi EA 5000 ont été utilisés.

4.2. Procédure générale de synthèse de la spiro [indoline-3,3'-pyridines] **2**

Un mélange de benzaldéhyde **1** (10 mmol), de malononitrile (0,33 g, 5 mmol), d'oxindole (0,67 g, 5 mmol) et d'acétate d'ammonium (0,77 g, 10 mmol) a été agité dans 10 ml d'acétonitrile dans un ballon pour Un jour. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été refroidi à -10°C pendant 15 minutes. Ensuite, le précipité a été filtré, lavé avec MeOH ($2 \times 2 \text{ cm}^3$) et séché sous pression réduite pour isoler le **2** pur.

4.2.1. 6'-Amino-2-oxo-2',4'-diphényl-1',4'-dihydro-2'H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2a : rendement 1,12 g (57%). Solide blanc, pf 276-278 °C IR (KBr): $\nu = 3377, 3313, 2161, 1703, 1615, 1578, 1547, 1488, 749, 700 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 4,40 (s, 1H, CH), 5,01 (s, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, NH_2), 6,12 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 6,58 (s, 1H, NH), 6,83–7,12 (m, 12H, Ar), 7,58 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 9,65 (s, 1H, NH) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 47,9, 51,9, 54,3, 60,6, 108,1, 120,6, 123,6, 123,9, 126,6, 127,0 (2C), 127,6 (4C), 127,9, 128,1 (2C), 129,3 (2C), 137,0, 138,5, 141,4, 158,0, 174,5 ppm. SM (El, 70 eV) m/z (%) = 392 (M, 53), 222 (17), 221 (100), 220 (17), 193 (13), 172 (6), 171 (4), 170 (11), 144 (10). Anal. Calcd. pour $\text{C}_{25} \text{H}_{20} \text{N}_4 \text{O}$ (392,16): C, 76,51%; H, 5,14%; N, 14,28%, trouvé C, 76,49%; H, 5,19%; N, 14,31%. **Données cristallines** pour **2a** : $\text{C}_{34} \text{H}_{41} \text{N}_7 \text{O}_4$ ($M = 611,74 \text{ g/mol}$): triclinique, groupe spatial P-1 ($n^\circ 2$), $a = 10,1746 (15) \text{ \AA}$, $b = 13,395 (2) \text{ \AA}$, $c = 13,840 (2) \text{ \AA}$, $\alpha = 114,396 (3)^\circ$, $\beta = 93,763 (4)^\circ$, $\gamma = 107,333 (3)^\circ$, $V = 1600,7 (4) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 120 \text{ K}$, $\mu (\text{MoK}\alpha = 0,085 \text{ mm}^{-1})$, $D_{\text{calc}} = 1,269 \text{ g/cm}^3$, 19004 réflexions mesurées ($3,6^\circ \leq 2\theta \leq 56,56^\circ$), 7946 uniques ($R_{\text{int}} = 0,0616$, $R_{\text{sigma}} = 0,0886$), qui ont été utilisées dans tous les calculs. Le R_1 final était de 0,0568 ($> 2\text{sigma}$ (I)) et wR_2 était de 0,1382 (toutes les données).

4.2.2. 6'-Amino-2-oxo-2', 4'-di-m-tolyl-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2b : rendement 0,80 g (38%). Solide jaune pâle, pf 274-276 °C. IR (KBr): $\nu = 3491, 3375, 3200, 2847, 2162, 1708, 1614, 1592, 1539, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,07 (s, 3H, CH_3), 2,11 (s, 3H, CH_3), 4,36 (s, 1H, CH), 4,96 (s, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, NH_2), 6,14 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 6,55 (s, 1H, NH), 6,62–7,11 (m, 10H, Ar), 7,57 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 9,68 (s, 1H, NH) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 21,0 (2C), 47,8, 52,1, 54,2, 60,6, 108,0, 120,4, 121,1, 123,6, 123,9, 125,3, 126,5, 126,8, 127,4 (2C), 128,5, 128,6, 129,6, 130,1, 135,5, 136,5, 137,0, 138,4, 141,5, 158,0, 174,6 ppm. SM (El, 70 eV) m/z (%) = 420 (M, 9), 236 (19), 235 (100), 234 (40), 220 (11), 207 (16), 184 (18), 144 (18), 118 (11), 91 (12). Anal. Calcd. pour $\text{C}_{27} \text{H}_{24} \text{N}_4 \text{O}$ (420,20): C, 77,12%; H, 5,75%; N, 13,32%, trouvé C, 77,11%; H, 5,70%; N, 13,38%.

4.2.3. 6'-Amino-2-oxo-2', 4'-di-p-tolyl-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2c : rendement 0,97 g (46%). Solide jaune pâle, pf 199-200 °C. IR (KBr): $\nu = 3349, 2165, 1694, 1590, 1544, 1476, 1190, 749, 703, 550 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,13 (s, 3H, CH_3), 4,34 (s, 1H, CH), 4,94 (s, 1H, CH), 5,34 (s, 2H, NH_2), 6,13 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 6,48 (s, 1H, NH), 6,75–7,04 (m, 10H, Ar), 7,55 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 9,62 (s, 1H, NH) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 20,5 (2C), 47,5, 52,1, 54,3, 60,4, 108,1, 120,5, 123,6, 123,8, 127,6, 127,7 (2C), 128,0 (2C), 128,2 (2C), 129,2 (2C), 129,8, 134,1, 135,4, 135,5, 137,0, 141,5, 158,0, 174,6 ppm. SM (El, 70 eV) m/z (%) = 420 (M, 2), 236 (19), 235 (100), 234 (42), 220 (7), 207 (20), 206 (14), 184 (25), 178 (6), 144 (14). Anal. Calcd. pour $\text{C}_{27} \text{H}_{24} \text{N}_4 \text{O}$ (420,20): C, 77,12%; H, 5,75%; N, 13,32%, trouvé C, 77,09%; H, 5,74%; N, 13,40%.

4.2.4. 6'-Amino-2', 4'-bis (4-éthylphényl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2d : rendement 1,14 g (51%). Solide jaune, pf 179-181 °C. IR (KBr): $\nu = 3348, 3231, 2966, 2167, 1694, 1622, 1594, 1546, 1474, 752 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,05 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1,07 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2,44 (q, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 4H, CH_2), 4,35 (s, 1H, CH), 4,94 (s, 1H, CH), 5,33 (s, 2H, NH_2), 6,14 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 6,53 (s, 1H, NH), 6,79–7,04 (m, 10H, Ar), 7,54 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 9,61 (s, 1H, NH) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 15,0, 15,3, 27,6 (2C), 47,5, 52,1, 54,3, 60,4, 108,0, 120,5, 123,7, 123,8, 126,3 (2C), 127,0 (2C), 127,5, 128,1 (2C), 129,2 (2C), 129,8, 134,4, 135,7, 141,5, 141,6, 143,3, 157,9, 174,6 ppm. SM (El, 70 eV) m/z (%) = 448 (M, 4), 250 (21), 249 (10), 248 (3). Anal. Calcd. pour $\text{C}_{29} \text{H}_{28} \text{N}_4 \text{O}$ (448,23): C, 77,65%; H, 6,29%; N, 12,49%, trouvé C, 77,60%; H, 6,33%; N, 12,55%.

4.2.5. 6'-Amino-2', 4'-bis (2-bromophényl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2e : rendement 1,46 g (53%). Solide jaune, pf 251-253 °C. IR (KBr): $\nu = 3343, 2154, 1688, 1589, 1541, 1472, 1024, 749, 558 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 5,10 (s, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, NH₂), 5,54 (s, 1H, CH), 6,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 6,62 (s, 1H, NH), 6,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 6,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,19 à 7,60 (m, 6H, Ar), 10,31 (s, 1H, NH) ppm. $\text{RMN }^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 46,1, 52,3, 53,38, 59,5, 107,9, 119,8, 122,8, 124,5, 125,1, 125,8, 126,7, 127,2, 127,5, 127,8, 128,2, 129,0, 130,3, 130,8, 132,2, 132,6, 135,7, 137,7, 140,8, 157,9, 175,1 ppm. MS (EI, 70 eV) m / z (%) = 552 (M, $^{81}\text{Br}, ^{81}\text{Br}$, 1), 550 (M, $^{81}\text{Br}, ^{79}\text{Br}$, 2), 548 (M, $^{79}\text{Br}, ^{79}\text{Br}$, 1), 301 (6), 299 (6), 250 (8), 221 (18), 220 (100), 219 (10), 165 (9). Anal. Calcd. pour C₂₅ H₁₈ Br₂ N₄ O (550,25): C, 54,57%; H, 3,30%; Br, 29,04%; N, 10,18%, trouvé C, 54,50%; H, 3,23%; Br, 28,99%; N, 10,24%.

4.2.6. 6'-Amino-2', 4'-bis (3-bromophényl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2f : rendement 0,96 g (35%). Solide jaune, pf 267-269 °C. IR (KBr): $\nu = 3343, 2165, 1694, 1590, 1544, 1476, 1190, 749, 703, 550 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 4,41 (s, 1H, CH), 5,02 (s, 1H, CH), 5,47 (s, 2H, NH₂), 6,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H, Ar), 6,78–7,31 (m, 11H, Ar + NH), 7,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H, Ar), 9,86 (s, 1H, NH) ppm. $\text{RMN }^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 46,1, 52,3, 53,4, 59,5, 107,9, 119,8, 122,8, 124,5, 125,1, 125,8, 126,7, 127,2, 127,8, 128,2, 128,8, 129,0, 130,3, 130,8, 132,2, 132,6, 135,7, 137,7, 140,8, 157,9, 175,1 ppm. MS (EI, 70 eV) m / z (%) = 550 (M, $^{81}\text{Br}, ^{79}\text{Br}$, 8), 89 (48), 77 (63), 76 (93), 63 (60), 51 (57), 50 (64), 44 (64), 43 (100), 28 (63). Anal. Calcd. pour C₂₅ H₁₈ Br₂ N₄ O (550,25): C, 54,57%; H, 3,30%; Br, 29,04%; N, 10,18%, trouvé C, 54,47%; H, 3,29%; Br, 29,0%; N, 10,27%.

4.2.7. 6'-Amino-2', 4'-bis (4-bromophényl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2g : rendement 1,32 g (48%). Solide jaune, pf 281-283 °C. IR (KBr): $\nu = 3407, 2165, 1704, 1622, 1598, 1538, 1487, 1010, 751, 552 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 4,41 (s, 1H, CH), 5,03 (s, 1H, CH), 5,43 (s, 2H, NH₂), 6,22 (s large, 1H, Ar), 6,67 (s, 1H, NH), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 6,93 (m, 2H, Ar), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,60 (s large, 1H, Ar), 9,75 (s, 1H, NH) ppm. $\text{RMN }^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 47,1, 51,5, 54,1, 59,8, 108,3, 119,9, 120,9, 121,1, 123,2, 123,9, 128,0, 128,9, 130,0 (2C), 130,2 (2C), 130,5 (2C), 131,4 (2C), 136,2, 137,9, 141,3, 158,0, 174,2 ppm. SM (EI, 70 eV) m / z (%) = 550 (M, $^{81}\text{Br}, ^{79}\text{Br}$, 3), 302 (10), 301 (76), 300 (40), 299 (100), 298 (26), 274 (10), 273 (43), 272 (6), 271 (42). Anal. Calcd. pour C₂₅ H₁₈ Br₂ N₄ O (550,25): C, 54,57%; H, 3,30%; Br, 29,04%; N, 10,18%, trouvé C, 54,47%; H, 3,29%; Br, 29,0%; N, 10,27%.

4.2.8. 6'-Amino-2', 4'-bis (4-(tert-butyl) phényl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2h : rendement 1,39 g (55%). Solide blanc, pf 260-261 °C. IR (KBr): $\nu = 3381, 2963, 2178, 1700, 1622, 1599, 1525, 1515, 1473, 572 \text{ cm}^{-1}$. $\text{RMN }^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 1,15 (s, 18H, CH₃), 4,35 (s, 1H, CH), 4,95 (s, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, NH₂), 6,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H, Ar), 6,53 (s, 1H, NH), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 6,91 (m, 6H, Ar), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H, Ar), 9,65 (s, 1H, NH) ppm. $\text{RMN }^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 31,0 (3C), 31,1 (3C), 34,0 (2C), 47,5, 51,9, 54,0, 60,3, 107,9, 120,6, 123,6 (2C), 123,7, 123,8, 124,4 (2C), 127,6, 127,9 (2C), 129,0 (2C), 129,8, 134,3, 135,3, 141,6, 148,4, 150,1, 157,9, 174,6 ppm. SM (EI, 70 eV) m / z (%) = 505 ([M + H]⁺, 5), 448 (1), 386 (1), 328 (3), 277 (100), 226 (9), 170

(8), 132 (3), 77 (1), 28 (7). Anal. Calcd. pour C₃₃ H₃₆ N₄ O (504,29): C, 78,54%; H, 7,19%; N, 11,10%, trouvé C, 78,47%; H, 7,20%; N, 11,20%.

4.2.9. 6'-Amino-2', 4'-bis (3-pyridyl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2i : rendement 0,77 g (39%). Solide blanc, pf 289-290 °C. IR (KBr): $\nu = 3400, 3238, 3074, 2163, 1702, 1616, 1554, 1473, 1021, 715 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 4,48 (s, 1H, CH), 5,11 (s, 1H, CH), 5,48 (s, 2H, NH₂), 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 6,85 (s, 1H, NH), 6,92–7,02 (m, 2H, Ar), 7,07–7,22 (m, 2H, Ar), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H, Ar), 7,99 (s, 1H, Ar), 8,19 (s, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H, Ar), 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H, Ar), 9,85 (s, 1H, NH) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 44,9, 50,8, 54,2, 58,1, 108,4, 121,1, 122,5, 122,9, 123,2, 124,1, 128,3, 128,4, 132,3, 133,8, 135,4, 136,6, 141,2, 148,1, 149,3, 149,4, 150,3, 158,3, 174,1 ppm. SM (EI, 70 eV) m / z (%) = 394 (M, 4), 329 (1), 318 (1), 262 (1), 222 (100), 194 (24), 144 (24), 104 (5), 89 (17), 43 (17). Anal. Calcd. pour C₂₃ H₁₈ N₆ O (394,15): C, 70,04%; H, 4,60%; N, 21,31%, trouvé C, 70,01%; H, 4,65%; N, 21,43%.

4.2.10. Méthyle 4-(2'-(4-acétoxyphényl)-6'-amino-5'-cyano-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-4'-yl) benzoate

2j : rendement 1,32 g (52%). Solide blanc, pf 272-273 °C. IR (KBr): $\nu = 34448, 3346, 2162, 1702, 1599, 1542, 1436, 1285, 1107, 740 \text{ cm}^{-1}$. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 3,76 (s, 6H, OMe), 4,55 (s, 1H, CH), 5,16 (s, 1H, CH), 5,48 (s, 2H, NH₂), 6,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 6,79 (s, 1H, NH), 6,87–7,00 (m, 2H, Ar), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 2H, Ar), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,64–7,70 (m, 3H, Ar), 9,71 (s, 1H, NH) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 47,5, 51,3, 51,9, 52,0, 54,2, 60,1, 108,2, 120,9, 123,2, 124,1, 127,9 (2C), 128,0, 128,1, 128,3 (2C), 128,5 (2C), 128,6, 129,2, 129,7 (2C), 141,2, 142,1, 144,3, 158,0, 165,7, 166,0, 174,0 ppm. SM (EI, 70 eV) m / z (%) = 508 (M, 9), 438 (1), 391 (1), 345 (1), 279 (100), 220 (16), 192 (7), 144 (8), 104 (1), 44 (1). Anal. Calcd. pour C₂₉ H₂₄ N₄ O₅ (508,17): C, 68,49%; H, 4,76%; N, 11,02%, trouvé C, 68,40%; H, 4,80%; N, 11,10%.

4.2.11. 6'-Amino-2', 4'-di (furane-2-yl)-2-oxo-1', 4'-dihydro-2' H-spiro [indoline-3,3'-pyridine]-5'-carbonitrile

2k : rendement 0,80 (43%). Solide brun pâle, pf 248–249 °C. IR (KBr): $\nu = 3442, 3331, 3180, 2180, 1703, 1620, 1591, 1473, 1016, 744 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 4,52 (s, 1H, CH), 5,10 (s, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, NH₂), 5,85 (d, J = 3 Hz, 1H, fur), 5,95 (d, J = 3 Hz, 1H, fur), 6,09–6,20 (m, 2H, fur), 6,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 6,45 (s, 1H, NH), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H, fur), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H, fur), 7,21–7,40 (m, 3H, Ar), 9,92 (s, 1H, NH) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 41,8, 50,7, 51,0, 54,7, 107,2, 107,8, 108,0, 110,0, 110,2, 120,9, 122,9, 124,5, 127,8, 129,6, 141,4, 141,8, 142,4, 150,3, 152,6, 157,3, 174,4 ppm. SM (EI, 70 eV) m / z (%) = 372 (M, 7), 328 (1), 298 (1), 240 (1), 211 (100), 183 (6), 154 (16), 107 (4), 77 (2), 39 (4). Anal. Calcd. pour C₂₁ H₁₆ N₄ O₃ (372,12): C, 67,73%; H, 4,33%; N, 15,05%, trouvé C, 67,63%; H, 4,33%; N, 15,18%.

Données supplémentaires

Le CCDC 1901210 contient les données cristallographiques supplémentaires pour cet article, qui peuvent être obtenues auprès du Cambridge Crystallographic Data Center via <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

Bibliographie

- [1] L. F. Tietze; G. Brasche; K. M. Gericke Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2006 (ISBN: 978-3-527-29060-4)
- [2] H. Pellissier Tetrahedron Volume 62 (2006), pp. 1619-1665
- [3] K. C. Nicolaou; D. J. Edmonds; P. G. Bulger Cascade reactions in total synthesis, Angew. Chem. Int. Ed., Volume 45 (2006), pp. 7134-7186 | Article
- [4] E. J. Glamkowski; J. M. Fortunato; H. H. Ong; R. C. Allen; J. C. Wilker; H. M. Geyer J. Med. Chem. Volume 27 (1984), pp. 81-83
- [5] J. Li; N. Wu; Y. Tian; J. Zhang; S. Wu ACS Med. Chem. Lett. Volume 4 (2013), pp. 806-810
- [6] W. Wang; Y. Hu Med. Res. Rev. Volume 32 (2012), pp. 1159-1196
- [7] H. Kubota; M. Fujii; K. Ikeda; M. Takeuchi; T. Shibamura; Y. Isomura Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) Volume 46 (1998), pp. 351-354
- [8] L. Guareschi; E. Grande Chem. Zentralbl. Volume 69 (1898), 544 pages
- [9] R. W. Holder; J. P. Daub; W. E. Baker; R. H. Gilbert; N. A. Graf J. Org. Chem. Volume 47 (1982), pp. 1445-1451
- [10] H. Liu; Z. Zhou; Q. Sun; Y. Li; Y. Li; J. Liu; P. Yan; D. Wang; C. Wang ACS Comb. Sci. Volume 14 (2012), pp. 366-371
- [11] Y. Li; Z. Xue; W. Ye; J. Liu; J. Yao; C. Wang ACS Comb. Sci. Volume 16 (2014), pp. 113-119
- [12] A. N. Vereshchagin; M. N. Elinson; E. O. Dorofeeva; N. O. Stepanov; T. A. Zaimovskaya; G. I. Nikishin Tetrahedron Volume 69 (2013), pp. 1945-1952
- [13] M. N. Elinson; A. I. Ilovaisky; V. M. Merkulova; F. Barba; B. Batanero Tetrahedron Volume 69 (2013), pp. 7125-7130
- [14] M. N. Elinson; S. V. Gorbunov; A. N. Vereshchagin; R. F. Nasybullin; A. S. Goloveshkin; I. S. Bushmarinov; M. P. Egorov Tetrahedron Volume 70 (2014), pp. 8559-8563
- [15] A. N. Vereshchagin; M. N. Elinson; F. V. Ryzhkov; R. F. Nasybullin; S. I. Bobrovsky; A. S. Goloveshkin; M. P. Egorov C. R. Chim. Volume 18 (2015), pp. 1344-1349
- [16] M. N. Elinson; F. V. Ryzhkov; A. N. Vereshchagin; A. D. Korshunov; R. A. Novikov; M. P. Egorov Mendeleev Commun. Volume 27 (2017), pp. 559-561
- [17] E. V. Anslyn; D. A. Dougherty Modern Physical Organic Chemistry, University Science Book, 2006, 272 pages
- [18] J. Bergman Oxindoles, Advances in Heterocyclic Chemistry (E. F. V. Scriven; C. A. Ramsden, eds.), Volume 117, Academic Press, 2015, 2 pages | Article
- [19] A. N. Vereshchagin; K. A. Karpenko; M. N. Elinson; S. V. Gorbunov; A. M. Gordeeva; P. I. Proshin; A. S. Goloveshkin; M. P. Egorov Monatsh. Chem. Volume 149 (2018), pp. 1979-1989
- [20] A. N. Vereshchagin; K. A. Karpenko; M. N. Elinson; A. S. Goloveshkin; I. E. Ushakov; M. P. Egorov Res. Chem. Intermed. Volume 44 (2018), pp. 5623-5634
- [21] A. N. Vereshchagin; K. A. Karpenko; M. N. Elinson; E. O. Dorofeeva; A. S. Goloveshkin; M. P. Egorov Mendeleev Commun. Volume 28 (2018), pp. 384-386