

LIAISONS HYDROGENE INTRAMOLECULAIRES DANS LES OXO-2 INDOLINE CARBOXAMIDES-3.

C. GREF,\*\* B. SABOURAULT,\* et J. BOURDAIS\*

\* ) Laboratoire de Chimie Hétérocyclique et Organométallique, Université Paris-Sud; Centre d'Orsay, 91, France.

\*\* ) Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université de Bucarest, Roumanie.

(Received in France 29 March 1972; received in UK for publication 5 April 1972)

L'interprétation qui a été donnée, récemment (1), de l'acidité des carboxanilides 1, attribuant celle-ci à la stabilisation de leur anion par une liaison hydrogène intramoléculaire, nous a incités à rechercher un comportement analogue des oxo-2 indoline carboxamides-3 2. Ainsi que nous l'avons observé pour les esters oxo-2 indoline carboxyliques-3 (2), ces amides étaient, sans doute, susceptibles de donner un anion résonant 3, par perte d'un proton en -3.

Les amides secondaires 2 ont été préparés par les méthodes connues (3) : A) addition d'un ester isocyanique R-NCO à la méthyl-1 oxo-2 indoline, à 20°C, après sodation de celle-ci, dans le DMF. B) action des amines sur le méthyl-1 oxo-2 indoline carboxylate-3 d'éthyle 4, catalysée par CH<sub>3</sub>ONa, à 135°C, dans le xylène. Les amides tertiaires 5 ont également été préparés selon B). La méthylation par ICH<sub>3</sub> de l'anilide 2h, sodé dans l'éthanol, a donné le dérivé 3-méthylé 6 (R = 2'-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Ces différents composés figurent dans le tableau.

(1)

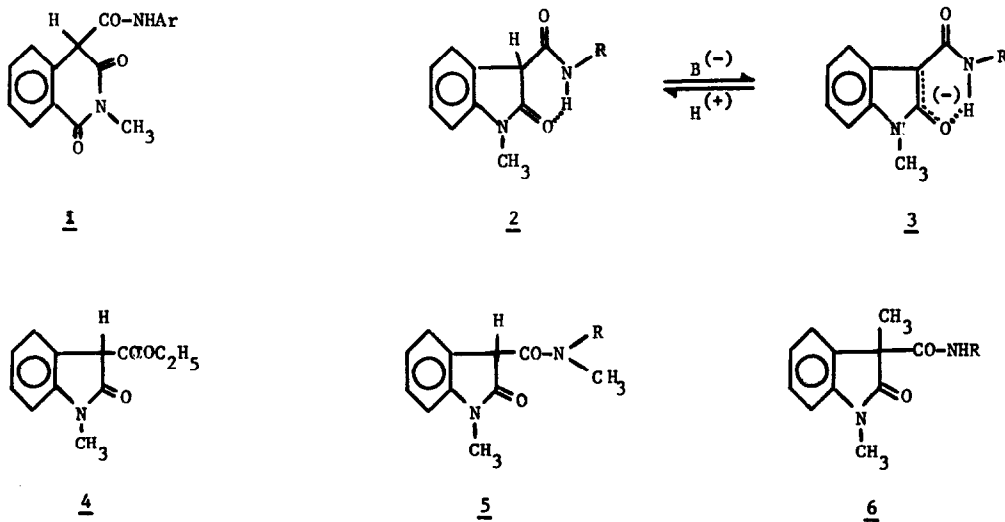


Tableau 1 : Oxo-2 indoline carboxamides-3.

	R	méthode	Rdt.%	F°C	pK' <sub>a</sub> (b)	δH <sub>6</sub> , (d)	δH <sub>4</sub> (d)
<u>2 a</u>	CH <sub>3</sub>	A	83	180	7,61		466,3
-b (a)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	79	156	6,56		(e)
-c (a)	3'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	82	139	6,24		(e)
-d (a)	4'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	94	189	6,25		470,1
-e (a)	4'-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	86	170	6,89		468,3
-f	3'-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	65	156	5,99		(e)
-g	2'-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	82	145	6,03	497,4 (495)	469,5
-h (a)	2'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	91	191	5,77	503,7 (498)	468,6
-i	2'-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	89	178	5,67	500,7 (493,8)	468,2
-j	2'-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	67	141	5,90	490,4 (487,8)	467,9
-k (a)	2'-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	91	167	6,49	485,0 (448)	470,0
-l	2'-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	86	168	6,51	502,0 (499,2)	467,8
-m	2'-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	50	149	5,80	494,0 (487)	(e)
-n	2',5'-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	A	58	210	(c)	511,4 (507)	467,7
-o	2',5'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	B	77	208	(c)	474,7 (441)	468,0
<u>5 a</u>	CH <sub>3</sub>	B	60	144	> 10		
-b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	61	192	> 10		
-c	2'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	44	182	> 10		
<u>6</u>	2'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		70	92		500,6	467,2

(a) composé connu : réf. (3).

(b) déterminés à 20°C, pour des solutions 0,002 M dans l'eau-dioxanne (1/1 vol.)

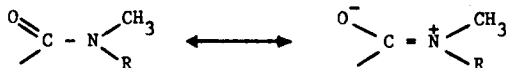
(c) composé trop peu soluble.

(d) déplacements chimiques en Hz, par rapport au TMS interne, dans CDCl<sub>3</sub>, à 60 M Hz, mesurés au moyen d'un appareil JEOL C. 60 H et d'un fréquencesmètre.  
Les δH<sub>6</sub>, des acétanilides sont donnés entre ( ).

(e) signal de résonance masqué.

### I - Liaison hydrogène des bases conjuguées 3.

Nous avons déterminé, dans les mêmes conditions, les  $pK'_a$  des amides 2 et 5 (donnés dans le tableau) et celui de l'ester 4 ( $pK'_a = 7,03$ ). Il apparaît que les amides tertiaires 5 a-c sont des acides très faibles, tandis que les amides secondaires 2 a-m présentent une acidité généralement supérieure à celle de l'ester. On peut interpréter ces résultats, comme suit. Le groupe :

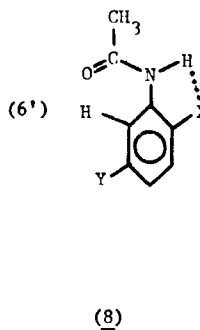
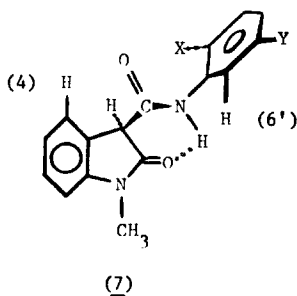


des amides tertiaires ne peut contribuer à la résonance de l'anion oxindolique, à cause de la gêne stérique de l'oxygène en -2, qui interdit sa coplanéité. Pour les amides secondaires, par contre, une structure chélatée, fortement résonante, de l'anion 3 est d'autant plus vraisemblable que l'on observe une transmission aisée des effets électroniques du substituant R du groupe amide. Ceci est démontré par la relation de HAMMET entre les  $pK'_a$  des anilides 2b à 2f :

$$pK'_a = 6,56 - 1,35 \sigma$$

### II - Liaison hydrogène des amides secondaires 2 et 6.

Les spectres de RMN des amides secondaires 2 et 6, dans  $\text{CDCl}_3$ , présentent un, parfois deux, multiplets à champ faible, dûs à la résonance de protons aromatiques. Ces signaux n'apparaissent ni sur les spectres de ces composés, dans le DMSO, ni sur ceux des amides tertiaires 5 ou de l'ester 4, dans  $\text{CDCl}_3$ . Nous les avons attribués, respectivement, à la résonance du H-4 de l'oxo-2 indoline, et à celle du H-6' du groupe aryle R des anilides substitués en -2' 2 g-o, ( $\delta_{\text{H}_4}$  et  $\delta_{\text{H}_6'}$ , du tableau). Nous pouvons supposer, en effet, que les amides secondaires, dans  $\text{CDCl}_3$ , forment une liaison hydrogène intramoléculaire, qui est pratiquement rompue dans le DMSO. (7) En particulier, pour les anilides 2'-substitués, on peut admettre la conformation 7, où le groupe aryle est contraint à se placer perpendiculairement au plan où sont situés approximativement les deux carbonyles. Pour ces composés, on observe donc simultanément le déblindage du H-4 par le C=O amidique (des exemples analogues sont connus (4)), et celui du H-6' par les deux C=O voisins. On peut remarquer, en outre, que les déplacements chimiques du H-6' de ces anilides, 2 g-o, sont presque identiques à ceux du H-6' des acétanilides portant en -2' le même substituant X capable de former une liaison hydrogène intramoléculaire (X = halogène,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ). Le déblindage du H-6' de ces acétanilides a été attribué à leur conformation 8 (5, 6, 7).



Afin de confirmer l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire des amides secondaires 2, nous avons comparé leur absorption dans l'IR à celle du diamide spiranique 10 qui ne peut former une semblable liaison. Le spirane 10 (F = 258°C) a été préparé par hydrogénation catalytique (Pd/C, dans l'éthanol) du produit de réaction 9 (F = 94°C) du chlorure de nitro-2 benzyle sur l'ester 4 sodé. Les fréquences d'absorption due à la vibration de valence du NH des composés 2 et 10, dans CHCl<sub>3</sub>, sont portées dans le tableau II.

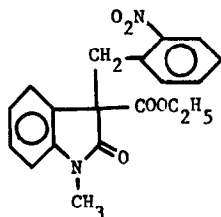
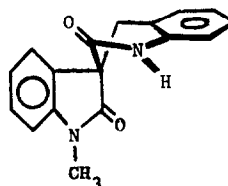
910

Tableau II.

	CONH trans associé	CONH cis associé	CONH cis libre
<u>2 a</u>	(0,03 - 0,2 M) 3362 cm <sup>-1</sup> (F)*		
<u>2 b</u>	(0,02 - 0,1 M) 3285 cm <sup>-1</sup> 3315 cm <sup>-1</sup> } (F)		
<u>2 i</u>	(0,05 - 0,2 M) 3219 cm <sup>-1</sup> 3257 cm <sup>-1</sup> } (F)		
<u>10</u>		(0,02 M) 3185 cm <sup>-1</sup> (f) (0,1 M) 3183 cm <sup>-1</sup> (f)	3390 cm <sup>-1</sup> (F) 3385 cm <sup>-1</sup> (F)

\* intensités d'absorption : (F) : forte ; (f) : faible - solvant : CHCl<sub>3</sub>

## Références.

- (1) S.B. Kadin, *J. Org. Chem.*, **36**, 1160, (1971), et références citées.
- (2) J. Bourdais et C. Mahieu, *C.R.Acad.Sci*, **264**, série C, 1075, (1967).
- (3) Brevet Allemand 2,046,595 ; *Chem. Abstr.*, **75**, 48.901v, (1971).
- (4) A.M. Monro et M.J. Sewell, *Tetrahedron Letters*, p. 595, (1969).
- (5) R.F. Brown, L. Radom, S. Sternhell et I.D. Rae, *Can. J. Chem.*, **46**, 2577, (1968).
- (6) A. Ribera et M. Rico, *Tetrahedron Letters*, p. 535, (1968).
- (7) G.W. Gribble et F.P. Bousquet, *Tetrahedron*, **27**, 3785, (1971).