

ADDITION DE MICHAEL DES INDOL-2(3H)-ONES

Ilona Gruda

Département Chimie-Biologie, Université du Québec à Trois-Rivières,
Trois-Rivières, Québec, Canada.

(Received in France 4 January 1973; received in UK for publication 8 January 1973)

Poursuivant les investigations sur le mécanisme des réactions nucléophiles des indol-2(3H)-ones¹⁾ on a choisi la réaction d'addition aux composés carbonyles α,β -insaturés (l'addition de Michael) comme modèle approprié pour ces études. La différence considérable entre la structure du substrat (cétone conjuguée) et celle des produits permet de suivre la cinétique de la transformation par des méthodes spectroscopiques.

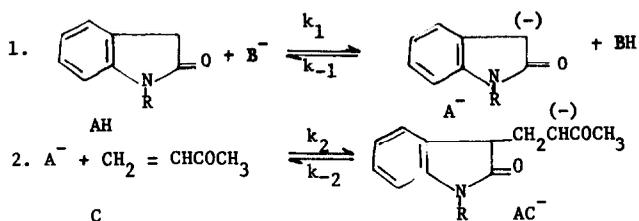
L'addition de Michael des indol-2(3H)-ones a été décrite par quelques auteurs comme méthode de synthèse menant uniquement aux produits 3,3-disubstitués^{2,3,4)}. Il a été mentionné qu'aucune modification de procédure ne mène aux dérivés 3-monosubstitués²⁾.

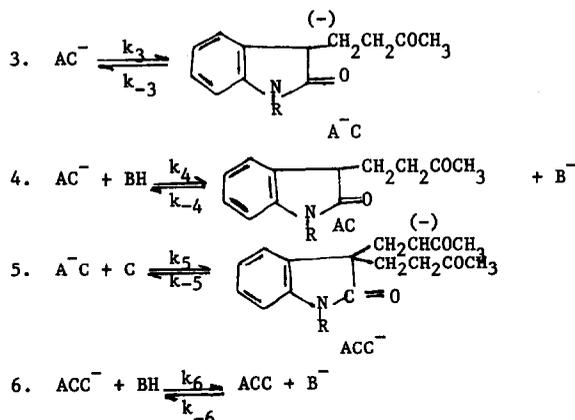
La cinétique et le mécanisme de cette réaction n'ont pas été décrits.

Les études cinétiques effectuées au cours de ce travail ont été précédées par une partie synthétique durant laquelle on a fait réagir la méthylvinylcétone avec l'indol-2(3H)-one et la N-méthyl indol-2(3H)-one (rapport des substrat - 1:1) en présence de quantités catalytiques de base (hydroxyde de benzyltriméthylammonium). La réaction est très rapide et on obtient dans ces conditions presque quantitativement (par rapport à la cétone) les dérivés 3,3-disubstitués.

En modifiant la procédure de façon à maintenir une très faible concentration de la cétone, c'est-à-dire en l'introduisant très lentement à un excès de l'indolinone correspondante on a réussi à obtenir un mélange de composés mono et disubstitués séparés par la suite par chromatographie sur colonne.

A partir de ces expériences on peut postuler le mécanisme réactionnel suivant:





Quelques essais supplémentaires durant lesquels on mettait les composés AC et ACC en présence de la base dans les conditions décrites pour les essais cinétiques ont démontré que les réactions 2 et 5 sont dans ces conditions pratiquement non réversibles car même après 24 h on ne décèle aucune trace de la méthylvinylcétone dans le mélange réactionnel.

Les réactions de protonation ainsi que les réactions 3 et 5 sont probablement très rapides et l'équilibre dans la réaction 3 est fortement déplacé vers la droite. La vitesse globale de la transformation doit donc être déterminée par une des deux premières réactions.

En utilisant l'approximation de l'état stationnaire pour l'intermédiaire A^- on obtient l'expression I pour la vitesse globale.

$$\text{I} \quad V = k_1 [\text{AH}] [\text{B}^-] \frac{k_2 [\text{C}]}{k_{-1} [\text{BH}] + k_2 [\text{C}]}$$

Dans la partie cinétique de ce travail la réaction fut suivie par la RMN. On effectuait la réaction directement dans les tubes de RMN en utilisant le chloroforme comme solvant et en introduisant un volume constant de base en solution méthanolique, la concentration en méthanol était dans tout les essais 0.21 mole/l.

La concentration de la cétone était mesurée à des intervalles d'une minute par l'intégration des signaux vinyliques ($\tau = 3.5 - 4.3$) avec le chlorure de méthylène comme référence interne. Etant donné que dans les conditions décrites on obtenait presque uniquement les produits 3,3-disubstitués (déterminé par la CPV) on considérait la vitesse de la réaction V comme étant deux fois moins grande que la vitesse de disparition de la cétone V' (équation II).

$$\text{II} \quad -\frac{1}{2} \frac{d[\text{C}]}{dt} = \frac{d[\text{ACC}]}{dt}$$

Les résultats obtenus sont illustrés
par les tableaux I et II.

Tableau I
AH = indol-2(3H)-one, temp. 37°, K = Keqk₂

	[AH] mole/l	[C] mole/l	[B ⁻] mole/l	Vo' mole l ⁻¹ min. ⁻¹	K l mole ⁻¹ min. ⁻¹
1	0.20	0.52	0.004	0.024	6.06
2	0.60	0.52	0.004	0.075	6.31
3	0.70	0.52	0.004	0.079	5.70
4	1.20	0.52	0.004	0.150	6.31
5	1.20	0.26	0.004	0.065	5.47
6	0.70	0.26	0.004	0.037	5.36
7	0.90	0.26	0.004	0.048	5.40
8	0.70	0.26	0.002	0.019	5.48
9	0.60	1.04	0.004	0.143	6.01

$$K = 5.79 \pm 0.52 \text{ l mole}^{-1} \text{ min}^{-1}$$

Tableau II
AH = N-méthylindol-2(3H)-one, Temp. 37°.

	[AH] mole/l	[C] mole/l	[B ⁻] mole/l	Vo' mole l ⁻¹ min. ⁻¹	k ₁ -1 l min
1	0.60	0.52	0.002	0.068	28.33
2	0.60	0.26	0.002	0.068	28.33
3	0.60	0.78	0.002	0.066	27.50
4	0.60	1.04	0.002	0.066	27.50
5	0.30	0.52	0.002	0.033	27.50
6	0.90	0.26	0.002	0.100	27.78
7	0.30	0.26	0.004	0.071	29.58

$$k_1 = 28.08 \pm 1.50 \text{ l min}^{-1}$$

La vitesse initiale pour chaque essai - Vo' a été déterminée par la mesure de la pente de la courbe [C] = f (temps) à temps = 0.

Chaque point de cette courbe est la concentration moyenne de 2-4 essais.

D'après les résultats du tableau I on voit que dans le cas de l'indolinone non substituée sur l'azote la vitesse s'exprime par l'équation III

$$\text{III} \quad v = K' [\text{AH}] [\text{B}^-] [\text{C}]$$

donc dans ce cas $k_2 \ll k_{-1}$

$$\text{et } K' = \frac{K}{[\text{BH}]} = \frac{\text{Keq}k_2}{[\text{BH}]}$$

$$\text{IV} \quad \text{Keq} = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

La concentration en méthanol dans le mélange étant beaucoup plus élevée que la concentration en eau on peut remplacer $[BH]$ par $[CH_3OH] = 0.21 \text{ mole/l.}$

La cinétique de la réaction à partir de la N-méthylindol-2(3H)-one s'est avérée différente dans ce cas $k_{-1} \ll k_2$

donc la vitesse s'exprime par:

$$v = k_1 [AH] [B^-]$$

Si on compare les deux réactions on voit que dans le cas de la N-méthylindol-2(3H)-one la vitesse est environ 4 fois plus grande. La différence dans la cinétique des deux réactions étudiées reflète une différence dans la structure des deux carbanions intermédiaires A^- . Dans l'anion dérivé de la N-méthylindol-2(3H)-one la charge négative est plus localisée sur le carbone 3 (effet inductif du méthyle) ce qui augmente sa réactivité envers les carbones électrophiles et probablement diminue sa basicité.

REFERENCES

1. I. Gruda, Can. J. Chem. 1972, 50, 18.
2. P.L. Julian, H.C. Printy, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5301.
3. G. Palazzo, V. Rosnati, Gazz Chim. Ital. 1952, 82, 584.
4. J.A. Ballantine, R.J.S. Beer, A. Robertson, J. Chem. Soc. 1958, 4779.