

substance se décompose à la température de fusion du camphre. On ne peut déterminer Δt qu'une seule fois par échantillon, sa solution se colorant en foncé dès la première fusion; pour pouvoir bien observer le F. du mélange camphre-substance, il est préférable de diminuer l'épaisseur de la masse fondue en introduisant dans le capillaire un bâtonnet de verre.

b) On ajoute à 7 ml de benzène 0,5 g de Na coupé en tout petits morceaux, puis une solution de 5,3 g (0,05 mole) du diester IX dans 7 ml de benzène et 0,1 ml d'éthanol abs. On chauffe 8 h à reflux. La solution colorée maintenant en jaune-vert est additionnée d'un peu de méthanol et de 50 ml d'eau, puis on insuffle de l'air dans la phase aqueuse, ce qui entraîne la précipitation de VII. Substance identique à la précédente (aspect, F., résultats analytiques, spectre UV.). Rdt 50%.

SUMMARY

The products obtained (1) from *o*-nitrobenzoyl (III) by reduction with Sn and HCl, (2) from N-(*o*-carboxyphenyl)-alanine (VIII) by HEUMANN reaction or (3) from the diester IX upon DIECKMANN condensation and air oxydation are identical. This product is shown to be 2,2'-dimethyl-2,2'-diindoxylyle (VII).

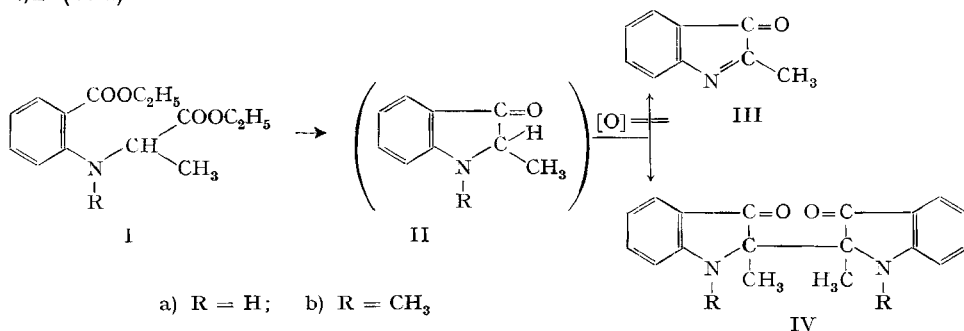
Institut de chimie organique de l'Université, Fribourg

147. Une transposition de caractère particulier dans la série des dioxindoles α -substitués

par E. Giovannini et J. Rosales¹⁾

(22 IV 1963)

Nous avons montré dans la communication précédente²⁾ que par condensation de DIECKMANN suivie d'oxydation le diester de la N-(*o*-carboxyphényl)-alanine (Ia) fournit non pas la méthyl-2-indolone (III), comme NEUENHÖFFER & LEHMANN³⁾ l'ont cru, mais le produit d'une oxydodimérisation, soit le diméthyl-2,2'-diindoxylyle-2,2' (IVa):



Il nous a paru opportun d'apporter à ce résultat un complément de preuve en appliquant cette même synthèse au dérivé N-méthylé I b: la formation d'une indolone

¹⁾ Nous remercions M. F. KARRER de quelques précieux compléments.

²⁾ Voir communication précédente: *Helv.* 46, 1326 (1963).

³⁾ O. NEUENHÖFFER & G. LEHMANN, *Chem. Ber.* 94, 2960 (1961).

étant dans ce cas exclue, on aurait dû obtenir ou le dérivé N,N'-diméthylé IVb ou, si l'empêchement stérique auquel on peut s'attendre, spécialement en considérant les modèles moléculaires de BRIEGLER-STUART, constitue un sérieux obstacle à la dimérisation, le diméthyl-1,2-indoxyle IIb.

Nous avons préparé le diester de l'N-méthyl-N-(*o*-carboxyphényl)-alanine (Ib), comme NEUENHÖFFER & LEHMANN l'ont décrit pour le diester Ia. Pour réaliser sur cet ester la condensation de DIECKMANN, des conditions plus énergiques que pour le diester Ia sont nécessaires (24 h au lieu de 30 min dans l'éthanol bouillant, ou 30 min dans le xylène bouillant), et malgré cela les rendements sont beaucoup moins bons; la raison en est peut-être la diminution de l'acidité de l'hydrogène en α , provoquée par l'effet -I du groupe méthyle sur l'azote.

Même en atmosphère de gaz inerte (nous reviendrons sur ce point dans une communication ultérieure), mais bien mieux par insufflation d'air après addition de soude caustique à 10%, on obtient un précipité jaune clair qui, extrait à l'éther et cristallisé dans le benzène, donne des cristaux légèrement jaunâtres (presque incolores s'ils sont petits), F. 150–151°: substance A. Les résultats de l'analyse élémentaire et de la détermination du p.mol. s'accordent très bien avec la formule $C_{10}H_{11}O_2N$; il n'y a donc pas eu, dans ce cas, d'oxydodimérisation. Nous avons pensé d'abord qu'il pourrait s'agir du diméthyl-1,2-dioxindole (V) ou du diméthyl-1,2-indoxyle-époxyde-2,3 (VI), mais les propriétés de la substance A ne concordent avec aucune de ces deux formules. En particulier la substance A ne se laisse pas réduire catalytiquement en présence de nickel de RANEY, de Pd/C ou de Pt, tandis que l'indoxyle⁴⁾ et les époxydes sont facilement réduits dans ces conditions. Par contre la

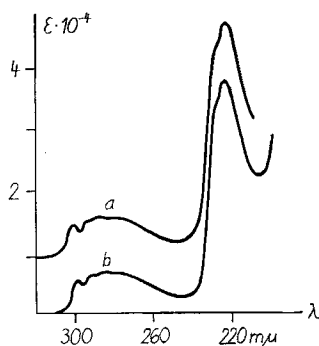


Fig. 1. Spectres UV.

- a) Diméthyl-1,3-indole, synthétisé selon FISCHER.
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4} + 1$ (méthanol; $c = 2 \cdot 10^{-5}$).
- b) Produit de réduction de XII, partic insoluble dans HCl 3%.
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4}$ (méthanol; $c = 2 \cdot 10^{-5}$).

⁴⁾ Voir p. ex. E. GIOVANNINI & TH. LORENZ, *Helv.* 40, 1560 (1957).

réduction par le LiAlH_4 a transformé la substance A en diméthyl-1,3-indole, identifié par comparaison avec un échantillon authentique synthétisé selon FISCHER (spectre UV. du produit (Fig. 1); spectre UV. (Fig. 2) et F. de son picrate). Le spectre et le F. du picrate du diméthyl-1,2-indole, que nous avons également déterminés, sont nettement différents (spectre: λ_{max} : 348 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 15200$), 286 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 8600$), 276 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 9400$); λ_{min} : 296 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 4600$), 283 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 8400$); F. 117–118°).

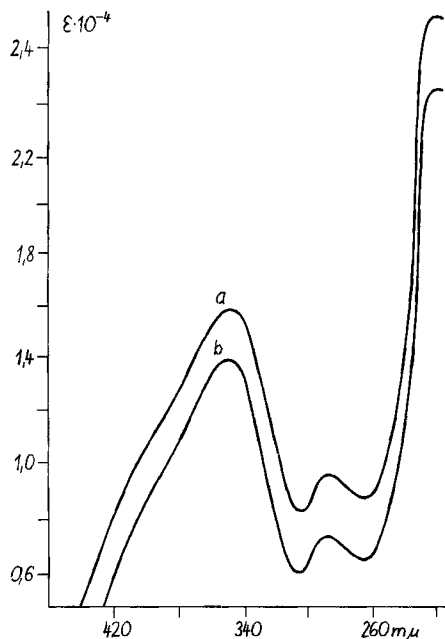


Fig. 2. Spectres UV.

- a) Picrate du diméthyl-1,3-indole synthétisé selon FISCHER.
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4} + 0,2$ (méthanol;
 $c = 5 \cdot 10^{-5}$).
- b) Picrate du produit de réduction de XII insoluble dans HCl 3%.
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4}$ (méthanol;
 $c = 5 \cdot 10^{-5}$).

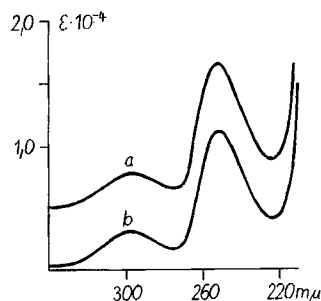


Fig. 3. Spectres UV.

- a) *o*-Ethyl-diméthylaniline (IX).
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4} + 0,5$ (hexane;
 $c = 1 \cdot 10^{-5}$).
- b) Produit de réduction de XII, partie soluble dans HCl 3%.
Ordonnées: $\epsilon \cdot 10^{-4}$ (hexane;
 $c = 1 \cdot 10^{-5}$).

A côté du diméthyl-1,3-indole il se forme une petite quantité d'une base soluble dans l'acide chlorhydrique à 3% et dont le spectre UV. ressemble fortement à celui de l'*o*-éthyl-diméthylaniline. Nous pensons qu'il s'agit de la diméthyl-1,3-indoline, une telle formation ayant de nombreuses analogies⁵). Ces résultats rendaient probable pour la substance A la structure VIII. Les spectres confirment cette idée. Le spectre IR. de la substance A présente en solution dans CH_2Cl_2 des bandes à 2,82 μ (O—H, liaison intramoléculaire), à 2,95 μ (O—H, association intermoléculaire), à 5,82 μ (C=O), et en suspension dans le nujol une bande à 13,31 μ ($\gamma_{\text{C-H}}$ = noyau ben-

⁵) P. L. JULIAN & H. C. PRINTY, J. Amer. chem. Soc. 71, 3206 (1949).

zénique orthodisubstitué). Le spectre UV. (Fig. 4) montre un maximum à 256 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,83$) et un épaulement à 285 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,18$). Ce spectre ne saurait correspondre à une structure V, qui à cause de la conjugaison entre le groupement C=O et

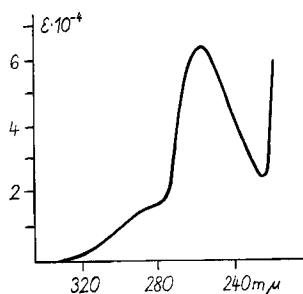
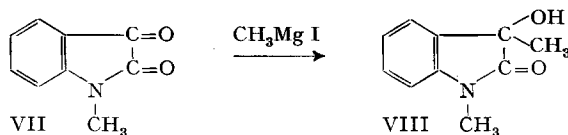


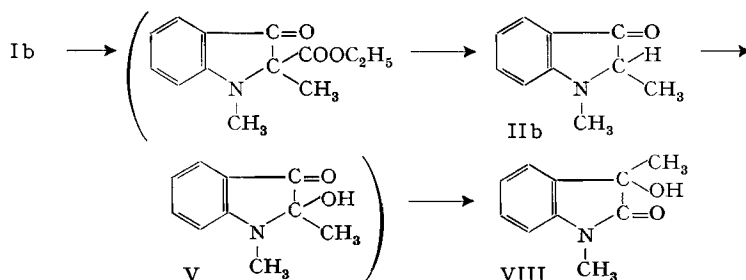
Fig. 4. Spectre UV.

Substance A = diméthyl-1,3-hydroxy-3-indole (VIII) dans le méthanol ($c = 4 \cdot 10^{-5}$)

le noyau benzénique devrait absorber dans les longueurs d'onde plus grandes (voir p. ex. le spectre d'absorption du dibenzyl-2,2-indoxyle⁶⁾, qui montre un maximum à 390 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,6$)). Par contre le spectre de la substance A est pratiquement identique à celui du N-méthylloxindole⁷⁾, dont le maximum se trouve à 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,98$) avec un épaulement à 280 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,2$). Le spectre de RMN. montre 4 protons sur le noyau (δ à env. 7 ppm), le proton du groupe hydroxyle (large bande à δ env. 3,8 ppm), ainsi que les protons des deux groupes méthyliques (singulets très nets à $\delta = 3,2$ et 1,6 ppm). Ces déplacements chimiques ne sont pas en désaccord avec la formule VIII⁸⁾.



Celle-ci a été finalement confirmée par une synthèse directe par action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la N-méthylisatine (VII). Quant au mode de formation de VIII par condensation de DIECKMANN du diester Ib, nous pensons que cette

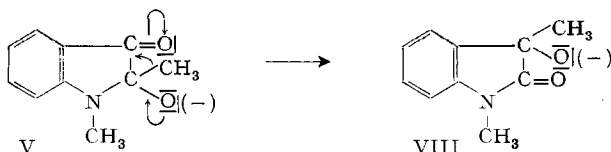


⁶⁾ J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, *Helv.* **36**, 102 (1953).

⁷⁾ E. WENKERT, A. K. BOSE & T. L. REID, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5514 (1953).

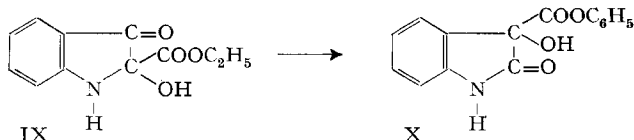
⁸⁾ Nous remercions très vivement la J. R. GEIGY S.A. d'avoir permis de déterminer ces spectres dans ses laboratoires, et M. le Dr R. W. SCHMID, de les avoir interprétés.

réaction donne naissance, en premier lieu, comme il faut s'y attendre, au diméthyl-1,2-indoxyle (IIb); ce dernier, ne pouvant s'oxyder, par suite d'un empêchement stérique, en dérivé N,N'-diméthylé de IV (IVb), serait autoxydé en milieu alcalin en diméthyl-1,2-dioxindole (V); celui-ci subirait alors, dans le milieu alcalin où il a pris naissance, une transposition avec formation de VIII. Cette transposition, nous la formulons pour l'ion alcoolate correspondant de la manière suivante:

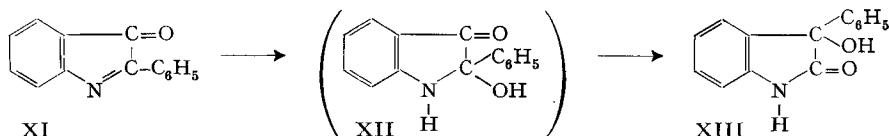


La structure VIII s'accorde bien avec les propriétés de la substance A; on sait en effet que la réduction catalytique des amides exige en général des conditions très énergiques, mais les amides sont par contre facilement réduites par LiAlH_4 et qu'en particulier les oxindoles donnent alors des indoles et des indolines⁵⁾.

Le type de transposition $\text{V} \rightarrow \text{VIII}$ avec formation de la fonction amidique n'est pas complètement nouveau: KALB & BAYER⁹⁾ en ont en effet décrit deux cas: d'une part la transformation de l'ester indoxanthinique (IX) en ester de l'acide



dioxindolecarboxylique-3 (X), et d'autre part la transposition de la phényl-2-indolone (XI) en phényl-3-dioxindole (XIII), où l'on peut supposer que le phényl-2-dioxindole (XII) se forme comme produit intermédiaire¹⁰⁾:



On pourrait se poser la question de savoir si la transposition que nous avons constatée est réversible, comme c'est le cas pour les transpositions α -cétoïque et acyloïque¹¹⁾. Mais dans nos essais de réduction catalytique de la substance A en

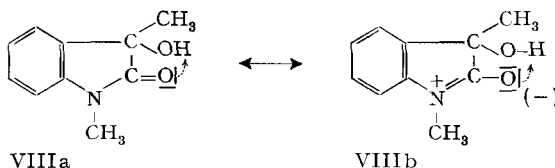
⁹⁾ L. KALB & J. BAYER, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 250 (1912).

¹⁰⁾ KALB & BAYER ont rapproché ces transpositions de la transposition benzilique, avec laquelle elles possèdent des analogies évidentes, mise à part les substances de départ, qui ne sont pas des dicétones, mais plutôt des α -cétoles. Il nous paraît toutefois trop imprécis d'appeler α -cétoïques ces transpositions. Les transpositions observées par KALB & BAYER et par nous-mêmes se rapprochent aussi de la transposition acyloïque, souvent constatée dans la littérature récente (voir p. ex. ¹¹⁾); mais les produits qui, dans notre cas, subissent la transposition (IX, XI et V) ne sont pas non plus des acyloïnes.

¹¹⁾ D. G. HARDY, W. RIGBY & D. P. MOODY, J. chem. Soc. 1957, 2955. Ajouté lors de la correction des épreuves: v. aussi T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, Helv. 46, 434 (1963) et spécialement la note⁵⁾.

présence de nickel de RANEY nous avons récupéré presque quantitativement la substance de départ. Ce résultat rend peu probable l'existence d'un équilibre $V \rightleftharpoons VIII$.

La grande stabilité de la structure VIII s'explique probablement par la stabilité inhérente au groupement amidique ainsi que par la structure pontée de VIII, révélée par les spectres IR. (voir plus haut) et mieux représentée, à notre avis, par la formule limite VIIIb que par celle VIIIa:



Partie expérimentale¹²⁾

Diester éthylique de la N-méthyl-N-(o-carboxyphényl)-alanine (Ib). On dissout d'une part 130 g d'acide α -bromopropionique (à 95%) dans une solution de 32 g de NaOH dans 400 ml d'eau et d'autre part 137 g d'acide N-méthylantranilique dans une solution de 88 g de Na₂CO₃ dans 1000 ml d'eau; on mélange ces deux solutions et les laisse 24 h à 55°. Après refroidissement, on acidule par HCl et évapore à sec sous vide (température maximum: 60°); les derniers restes d'eau sont éliminés par distillation avec du benzène. On chauffe le résidu 12 h à reflux avec 1,5 l d'éthanol saturé de HCl, distille l'alcool sous vide, ajoute à nouveau 1 l d'éthanol saturé de HCl, chauffe encore 6 h à reflux, évapore à sec, alcalinise prudemment le résidu par NaOH à 10%, extrait à l'éther et distille cet extrait. Après l'éther on recueille 78 g d'une huile jaune passant à 135–140°/0,1–0,2 Torr. Rdt.: 30% par rapport à l'acide α -bromopropionique. Une distillation sous un vide moins poussé provoque une décomposition partielle et fournit un produit moins stable.

C₁₃H₂₁O₄N (279,3) Calc. C 64,5 H 7,6 N 5,0% Tr. C 64,1 H 7,3 N 5,4%

Condensation de DIECKMANN du diester Ib, substance A. – a) *En solution éthanolique.* On chauffe, à l'abri de l'humidité, 2 g du diester Ib pendant 24 h à reflux avec une solution de 0,6 g de Na dans 20 ml d'éthanol. Après addition de 20 ml de NaOH à 10% à la solution refroidie, on insuffle de l'air pendant 1 h à froid et 15 min sur le bain-marie bouillant. Après refroidissement, on extrait à l'éther et obtient par les traitements habituels 0,32 g d'un produit jaune qui, par cristallisations répétées dans le benzène, donne des cristaux presque incolores s'ils sont petits, légèrement jaunes s'ils sont plus gros. F. 150–151° (substance A). Rdt.: 25%. Soluble dans le chloroforme, l'éthanol, l'acétone et la soude caustique diluée, très peu soluble dans le tétrachlorure de carbone, le cyclohexane et l'éther de pétrole.

C₁₀H₁₁O₂N Calc. C 67,8 H 6,3 N 7,9 p. mol. 177,2
Tr. „ 67,9 „ 6,2 „ 7,9 „ „ 175 (RAST)

b) *En solution xylénique.* On ajoute à 20 ml de *m*-xylène 0,23 g de Na, 3 gouttes d'éthanol et 2,8 g du diester Ib, chauffe 30 min à reflux à l'abri de l'humidité, ajoute 50 ml de NaOH à 10% et insuffle de l'air comme sous a). Après élimination du xylène par distillation, on extrait la phase aqueuse à l'éther et évapore cet extrait à sec après traitement au noir animal. Le résidu orangé, purifié par cristallisations répétées dans le benzène, donne un produit identique au précédent. Rdt.: 18%.

Réduction de la substance A par LiAlH₄. On introduit, petit à petit, dans l'espace de 10 min 1 g de la substance A dans une solution de 0,5 g de LiAlH₄ dans 25 ml d'éther et chauffe 1 h à reflux. On ajoute ensuite prudemment la quantité d'eau nécessaire, décante la phase étherée et extrait le résidu encore trois fois à l'éther. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par l'éther de pétrole, sèche sur Na₂SO₄ anhydre et évapore à sec. Le résidu (500 mg) est

¹²⁾ Les F. ont été déterminés dans le bloc de cuivre et ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève. Les spectres UV. ont été relevés au moyen d'un spectrophotomètre BECKMAN DB, muni de Varicord.

repris par l'éther de pétrole et extrait par HCl à 3%. Après évaporation de l'éther de pétrole il reste un résidu huileux (environ 460 mg). Picrate: aiguilles rouges, F. 139–141° (picrate du 1,3-diméthyl-indole⁵): F. 141–142°). F. du mélange avec le picrate du produit suivant: pas de dépression. Spectres UV. du picrate et du produit régénéré, voir Fig. 1 et 2.

Diméthyl-1,3-indole. Cette substance a été synthétisée selon DEGEN¹³), mais les rendements sont très mauvais. En remplaçant le ZnCl_2 par l'acide polyphosphorique d'après KISSMANN¹⁴), nous avons pu améliorer un peu le rendement, qui n'atteint toutefois que 15%. Eb. 250°/711 Torr. Ce produit semble être plus pur que celui décrit par DEGEN, car son picrate se forme et précipite plus facilement que celui du produit obtenu selon les indications de cet auteur. Picrate: F. 139–141°. Spectre UV., voir Fig. 2. Spectre du diméthyl-1,3-indole régénéré, voir Fig. 1.

Diméthyl-1,3-hydroxy-3-oxindole (VIII). Dans un ballon dont l'air a été remplacé par de l'azote, on introduit 100 ml d'une solution à peu près 1M de CH_3MgI dans l'éther abs., ajoute 100 ml d'éther et refroidit à -20° . Tout en continuant de faire passer dans le ballon un faible courant d'azote, on ajoute goutte à goutte, en 1 h et sous forte agitation, une solution saturée de 3,0 g de N-méthylisatine dans l'éther. Chaque goutte de cette solution est instantanément décolorée en tombant dans le réactif de GRIGNARD. On agite encore 2 h et ajoute ensuite goutte à goutte 90–100 ml d'une solution saturée et refroidie de NH_4Cl . Après décantation de la phase étherée, on extrait la phase aqueuse encore deux fois à l'éther et deux fois au chloroforme. Les extraits réunis, qui ont une légère fluorescence jaune-vert, sont séchés sur Na_2SO_4 anhydre et évaporés à sec sous vide, à température ordinaire, dans un évaporateur rotatif. Le résidu légèrement orangé est repris par du benzène, et la solution, décolorée par du charbon Norite. Par cristallisations répétées dans le benzène on obtient 2,3 g (69,8%) de diméthyl-1,3-hydroxy-3-oxindole parfaitement incolore, F. 148–149°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (177,2) Calc. C 67,8 H 6,3 N 7,9 Tr. C 67,9 H 6,4 N 7,9

Les liqueurs-mères après décoloration par le charbon se recolorent toujours en orangé et l'on peut isoler par chromatographie environ 15 mg d'une substance rouge que nous n'avons pas encore identifiée. Ce produit semble se former aussi lors de la transposition qui suit la condensation de DIECKMANN sur le diester Ib.

Essai de réduction de la substance A. 200 mg de substance A dissous dans 3 ml de KOH à 10% sont traités à l'hydrogène sous 40 atm en présence de 200 mg de nickel de RANEY pendant 18 h à température ordinaire et 4 h à 90°. Après carbonatation de la solution on récupère par extraction à l'éther 180 mg de substance de départ.

SUMMARY

The diester of N-methyl-N-(*o*-carboxyphenyl)-alanine (Ib) gives by DIECKMANN reaction 1,3-dimethyl-3-hydroxy-oxindole (VIII), which is probably the product of a rearrangement of 1,2-dimethyl-2-hydroxy-oxindole (V), this latter being the product of autoxydation of the primary formed 1,2-dimethyl-indoxyle. VIII seems not to be in equilibrium with V.

Institut de chimie organique de l'Université, Fribourg

¹³) J. DEGEN, Liebigs Ann. Chem. 236, 152 (1886).

¹⁴) H. M. KISSMANN, J. Amer. chem. Soc. 74, 3948 (1952).