

2-HYDROXYINDOXYLES: PREPARATION NOUVELLE ET GENERALE, PROPRIETES ET LEUR ROLE LORS DE L'OXYDATION PERPHTALIQUE DES INDOLES

E. BRAUDEAU, S. DAVID* et J.-C. FISCHER

Département de Chimie Organique, Bâtiment 420, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay, France

(Received in France 3 October 1973; Received in the UK for publication 5 December 1973)

Résumé—L'oxydation par l'acide monophtalique des indoles substitués en 2 donne les 2-hydroxyindoxyles correspondants. Cinq représentants (4c, 4d, 4f, 4g et 4h) ont été isolés, deux (4a et 4e) caractérisés en solution, spectralement ou par la préparation de dérivés cristallisés, et un (4b) a été mis en évidence par chromatographie sur couche mince. La poursuite de l'oxydation conduit à des benzoxazones (8c, 8d, 8f, 8g). Deux produits de condensation pontés, 14l et 14m résultent de l'attaque du carbone α de l'indole.

Abstract—Oxidation with monophtalic acid of 2-substituted indoles led to corresponding 2-hydroxyindoxyles of which five were isolated (4c, 4d, 4f, 4g, 4h). Two more were characterized in solution by spectroscopic evidence and/or the preparation of crystalline derivatives (4a, 4e), and one showing characteristic behaviour on thin layer chromatography (4b). Longer reaction times with excess oxidant gave benzoxazones (8c, 8d, 8f, 8g). Reactions at the indole α -carbon led to bridged compounds (14l, 14m).

INTRODUCTION

Dans une note préliminaire¹ publiée en 1960, l'un de nous a indiqué que le 2-t-butyl-2-hydroxyindoxyle, 4d, se formait avec un bon rendement par oxydation perphthalique du 2-terbutylindole, 1d. A cette époque, le seul composé reconnu de cette série était le dérivé 4h, préparé en 1882 par Baeyer² par un chemin radicalement différent. En 1965, Patterson et Willerley³ montraient que le produit de réduction du 2-2'-pyridylisatogène par la phénylhydrazine avait la structure 4g, portant ainsi à trois le nombre des membres de la famille. La même année, Rees et Sabet⁴ ont obtenu, par oxydation de la 2-méthyl-3-phénylquinoléine et de la 2-éthyl-3-phénylquinoléine, des composés qu'ils considèrent respectivement comme les dérivés 1-acétyl et 1-propionyl du 2-hydroxy-2-phénylindoxyle 4f. En solution, ces composés sont en équilibre tautomérique avec les α -dicétones à cycle ouvert, propriété que nous n'avons pas observée avec nos composés, et qui est évidemment due à la diminution de la basicité de l'azote par acylation.

Pour voir si notre synthèse du dérivé 4d avait un caractère général, et définir les propriétés d'ensemble des composés de cette famille, nous avons étudié l'oxydation perphthalique des huit indoles, 1a-h, à 0° ou à 20°, dans l'éther, le méthanol, l'eau, ou leurs mélanges (Tableau 1). L'examen par chromatographie sur couche mince (CCM) indique qu'il se forme *probablement dans la plupart des cas*, la plupart des produits d'oxydation de types généraux 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, mais nous n'avons retenu pour la colonne C du Tableau I que les cas d'identification très caractéristique.

1. 2-Hydroxyindoxyles, 4

Nous avons effectivement obtenu le composé connu², 4h par oxydation de l'indole 1h. Le rendement est bas, à cause de la désactivation du noyau mais il y a une seule étape. On a ensuite examiné l'oxydation d'indoles à substituants aromatiques: le 2-2'-pyridylindole 1g donne le 2-hydroxyindoxyle 4g connu³ avec un faible rendement, et nous n'avons pas isolé le 2-hydroxy-2-phénylindoxyle 4f à partir du 2-phénylindole 1f, bien que l'oxydation en produise une quantité notable, pour des raisons détaillées ci-dessous.

Par contre, l'oxydation perphthalique des 2-alkylindoles 1c et 1d donne, avec de bons rendements, le 2-hydroxy-2-isopropylindoxyle 4c et le 2-t-butyl-2-hydroxyindoxyle 4d. Leurs propriétés spectrales (Tableau 2) indiquent leur analogie avec les composés 4h et 4g, et sont généralement compatibles avec une structure *pseudoindoxyle*. Par CCM sur gel de silice (irrigant benzène-acétate d'éthyle, 92:8), ils apparaissent comme des taches jaunes de faible R_F (0.10-0.20), qui se distinguent très bien des taches correspondant aux autres produits d'oxydation, car ce sont les seules qui prennent une coloration jaune-vert sous éclairage ultraviolet (λ 234 nm) (on a déjà signalé la fluorescence jaune-vert des composés 4g³ et 4h²). Ces composés, 4c et 4d, se distinguent également par leur solubilité nettement plus grande dans l'eau.

Le dérivé t-butyl 4d est isomérisé en dioxindole 6d par la potasse alcoolique. On retrouve donc la transposition déjà observée,⁵ et étudiée récemment,⁶ de son analogue 4h. L'acide monophtalique l'oxyde à froid en benzoxazone, 8d. Par

Tableau 1. Oxydation d'indoles substituées en 2 par l'acide monophrthalique.

Indole	Produits d'oxydation		
	A	B	C
1a	C ₉ H ₉ NO (2*?), 10a, 13a	4a	9a
1b	9b	13b	4a
1c	4c, 8c, 10c	11j	9c
1d	4d, 8d, 9d		
1e	14m, 10e	11k	4e, 9e
1f	3f, 8f, 10f	4f	
1g	4g, 8g, 10g		
1h	4h		

A Produits complètement caractérisés

B Produits caractérisés par CCM et par la préparation de dérivés cristallisés, et/ou leurs propriétés spectrales

C Produits reconnus uniquement par CCM

*Structure proposée provisoirement

dissolution dans le chloroforme et passage au travers d'une colonne de gel de silice, il se transforme en un composé jaune peu polaire qui est vraisemblablement l'indolénone 3d résultant de la

également transférer le composé 4a de sa solution aqueuse dans une phase étherée, et le caractériser dans ce milieu par condensation avec le 2-isobutylindole, ce qui donne un composé "mixte" cristallisé. La structure 12, proposée par celui-ci, est confirmée par le spectre de RMN où apparaissent les signaux de $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

De même on peut préparer, à partir du 2-isobutylindole, une solution aqueuse dont le spectre UV est compatible avec la présence du composé 4e.

Par contre, dans l'oxydation du 2-phénylindole 1f, il n'apparaît que des traces du 2-hydroxy-2-phénylindoxyle, à côté de l'indolénone 3f en quantité importante. Nous avons pu préparer le composé cristallisé 4f par hydratation de l'indolénone 3f et le caractériser spectralement. Sa composition n'a pu être vérifiée à cause de sa déshydratation rapide à l'air.

2. Indolénones, 3

La 2-phénylindolénone 3f préparée il y a longtemps, reste le seul représentant complètement caractérisé de ce groupe connu à ce jour. Nous l'avons obtenue par oxydation

Tableau 2. Propriétés spectrales des 2-hydroxyindoxyles, 4.

Composé	UV		IR				RMN			
			NH	OH	CO	AR-N	NH	OH	Divers	
4c	235(15300)	258(4700)	406(2900)	3320	3270	1680	1615	7-30	5-90	1-21(q-CH)
4d	236(17700)	258(4850)	408(2700)	large:	3340	1675	1610-20	7-28	5-88	0-96(CMe ₃)
4f*	233(21000)	266,5(5700)	(406(2450)	large:	3275	1700	1610	7-80	6-73	
4g	235(18300)	262(8700)	400(2500)	3300	3000	1690	1610	7-75	6-88	
4h				3390	3300	1705	1610	7-82	7-0	

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ en nm suivie de ϵ entre parenthèses; IR: ν_{max} en cm^{-1} ; RMN: δ en ppm à partir de Me₄Si, dans CD₃SOCD₂.

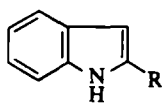
*Spectre UV dans l'eau

déshydratation: celle-ci redonne rapidement 4d en présence d'humidité.

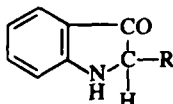
De même le dérivé isopropyl, 4c est isomérisé en dioxindole 6c par la potasse alcoolique, et oxydé en benzoxazone 8c par l'acide monophrthalique. Toutefois, il y a lieu de penser que la déshydratation ne conduit pas à une indolénone 3 mais à un autre type de structure, 11j. Le composé 4c se condense avec l'acétone en milieu alcalin pour donner le dérivé acétonyl 7c.

Ces propriétés (en particulier le comportement caractéristique en CCM, et la solubilité relative dans l'eau) permettent de mettre en évidence les 2-hydroxyindoxyles instables: on peut ainsi préparer une solution aqueuse du 2-hydroxy-2-méthylindoxyle, 4a par extraction du milieu réactionnel de l'oxydation du 2-méthylindole 1a. Si on évapore le solvant, il se forme le produit de condensation ponté, 141. Mais à partir de la solution aqueuse initiale, on peut préparer le dérivé acétonyl cristallisé 7a, analogue de 7c. On peut

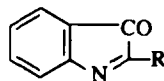
perphthalique du 2-phénylindole, 1f, mélangée au composé 4f en proportion difficilement mesurable en raison de sa déshydratation facile, en particulier en solution chloroformique sur colonne de gel de silice. En fait, l'équilibre peut-être déplacé vers la formation de la 2-phénylindolénone. Nous en avons ainsi réalisé une synthèse nouvelle qui, malgré son rendement modeste (29%) semble préférable à la méthode en nombreuses étapes et tout à fait différente de Kalb et Baeyer. Nous pensons avoir obtenu par une méthode similaire, à partir du composé 4d pur, la 2-t-butylindolénone, composé amorphe. UV: λ_{max} 395(ϵ'), 266 nm (1.3 ϵ'), épaulement à 286 nm (0.5 ϵ'). IR: absorption très faible dans la région OH, NH; ν_{max} 1730 cm^{-1} (CO conjugué); migrant 4.5 fois plus loin que le composé 4d en CCM et très rapidement hydratée à l'air pour redonner 4d ce qui empêche d'en déterminer la composition. Il apparaît donc que l'indolénone est stabilisée lorsqu'il y a conjugaison avec un substituant phényl, alors que le 2-



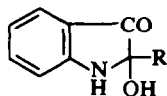
1



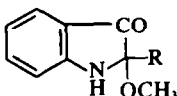
2



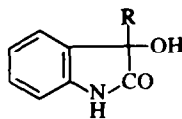
3



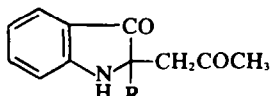
4



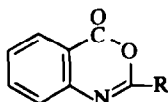
5



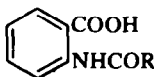
6



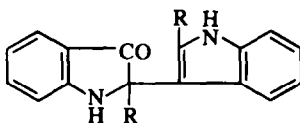
7



8



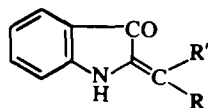
9



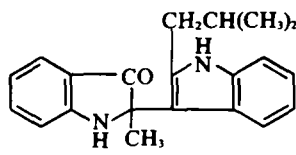
10

Série	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH(CH ₃) ₂
d	C(CH ₃) ₃

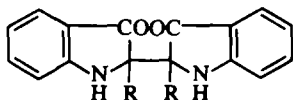
Série	R
e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
f	C ₆ H ₅
g	Pyridyl-2
h	CO ₂ C ₂ H ₅



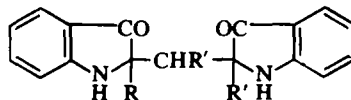
- 11i: R = R' = H
 11j: R = R' = CH₃
 11k: R, R' = H, CH(CH₃)₂



12



- 13a: R = CH₃
 13b: R = C₂H₅



- 14l: R = OH, R' = H, R'' = CH₃
 14m: R = H, R' = CH(CH₃)₂,
 R'' = CH₂, CH(CH₃)₂

hydroxyindoxyle, avec un substituant t-butyl, est le plus stable malgré sa plus forte compression stérique.

3. Benzoxazones, 8

Richman et Hassner⁹ ont obtenu la 2-phénylbenzoxazone **8f** en oxydant la 2-phénylindolénone

3f par l'acide métachloroperbenzoïque. Nous avons isolé l'analogue 2-pyridyl, **8g** des produits d'oxydation perphtalique du 2-2'-pyridylindole. Sa structure est démontrée par son spectre ultra-violet, superposable à celui de **8f**, et son spectre infra-rouge, qui ne présente que quelques bandes de plus que celui de **8g**. Nous attribuons également une structure de

benzoxazone, **8d** à l'un des produits finaux de l'oxydation du 2-t-butylindole: le spectre ultraviolet dans l'hexane est le même que celui de la 2-méthylbenzoxazone.⁹ Avec l'ammoniac éthanolique on ouvre le cycle en N-pivalyl anthranilamide. En CCM les benzoxazones, peu polaires, migrent derrière l'indole de départ; elles sont incolores, mais paraissent bleu-noir en lumière ultraviolette, et se colorent en jaune pâle avec le réactif à l'anisaldéhyde.

4. 2-Acétonyl-2-alkylindoxyles, **7**

La structure du composé **7a** est prouvée (a) par son spectre de masse, (pic moléculaire, *m/e* 203); (b) par l'existence d'une bande d'absorption dans le proche ultraviolet (λ_{\max} 380 nm, ϵ 3800); par le spectre infrarouge (ν_{\max} 1710 cm^{-1} , COCH₃; ν_{\max} 1680 cm^{-1} , CO indoxyle); par le spectre de RMN où apparaissent les signaux des groupements —C—CH₂COCH₃ et —C—CH₃. La structure du composé **7c** est prouvée de même. Sur le spectre de RMN d'une solution de **7c** dans le diméthylsulfoxyde, chaque méthyle donne un doublet distinct, ce que nous attribuons à un empêchement de libre rotation, l'encombrement stérique de la molécule étant aggravé par association avec le solvant.

5. Enamines **11**

L'oxydation de l'indole **1e** dans le méthanol, donne (40%) un composé amorphe, rouge et instable, que nous considérons comme l'isobutyli-dèneindoxyle **11k**: le spectre IR est compatible, et l'on observe sur le spectre RMN le signal du proton éthylénique (doublet, δ 5.95, ³J 9Hz) et de NH (δ 7.25). Nous avons pu également caractériser partiellement une énamine obtenue par déshydratation en milieu acide du composé **4c** (cristaux oranges, λ_{\max} 443 nm (ϵ 3400)).

6. Produits de condensation, **10**, **13**, **14**

Nous ne commenterons pas la structure des 2,3'-indolyliindoxyles, **10**, et des 2-2'-diindoxyles, **13**, dont l'apparition est classique dans les oxydations d'indoles non substituées en 3.⁹ Mais nous avons aussi obtenu des produits de condensation pontés d'un type nouveau **14**. Le produit principal (40%) de l'oxydation de l'indole **1e** dans certaines conditions, est le composé **14m**. Le spectre ultra-violet de **14m** présente un maximum, λ 405 nm, dont l'extinction moléculaire, (ϵ 4700) correspond à la présence de deux chromophores indoxyles. Le spectre infrarouge présente les bandes attribuables à NH (3380 cm^{-1}), CO (1670 cm^{-1}) et =C—N (1612–1585 cm^{-1}). Sur le spectre de RMN, le signal de H-2 est un doublet, dont le couplage, ³J = 9.7 Hz s'explique par une disposition antiparallèle des liaisons C-2-H et C-1'-H. C'est celle que l'on attend, en raison de la compression stérique qui doit favoriser le rotamère étoilé:

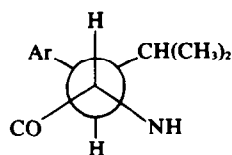


SCHÉMA 1

Bien que la structure **14m** présente trois carbones asymétriques, le produit isolé se comporte comme un produit pur vis-à-vis des critères examinés.

La structure proposée pour le composé **141**, qui possède un hydroxyle sur C-2 est en accord avec son spectre UV (λ_{\max} 384 nm; ϵ 5300) et son spectre RMN où apparaissent les signaux de CH₃, CH₂, OH, N_a-H et N_b-H, ces trois derniers effacés par deutération.

7. Composé C₉H₉NO

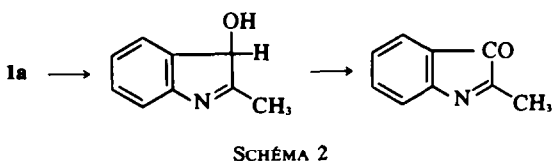
Lorsqu'on oxyde le 2-méthylindole **1a** dans le mélange méthanol-éther anhydre, il cristallise directement du milieu un composé **F**. 183° (17%) auquel on est tenté d'attribuer la structure **2a**. Cette hypothèse s'accorde avec la composition (C₉H₉NO)_n, la présence dans le spectre de masse d'un pic *m/e* 147 qui peut être interprété comme un pic moléculaire, et une fréquence infra rouge ν_{\max} 1678 cm^{-1} caractéristique de carbonyle. Enfin ce corps s'oxyde facilement à l'air, en solution méthanolique, ou par l'acide monoperoptalique en 2-2'-diméthyl-2-2'-diindoxyle **13a** déjà connu.¹⁰ Cependant le point de fusion élevé et la faible volatilité du composé C₉H₉NO sont difficiles à concilier avec la structure tautomérique pseudo-indoxyle **2**. L'interprétation des spectres RMN n'est pas directe, même en admettant que le composé adopte la forme tautomère hydroxylée dans les solvants utilisés (diméthylsulfoxyde-d₆, acide acétique-d₄). Dans ces conditions, nous ne proposons la structure **2a** que provisoirement. Soulignons ici que ce composé ne joue aucun rôle dans les points essentiels de notre Discussion.

Le bis-indoxyle, **13a** donne un pic moléculaire, *m/e* 292 qui représente 12% du pic de base, *m/e* 147. Il n'y a aucun fragment de masse intermédiaire, et le reste du spectre est presque identique à celui du composé C₉H₉NO. La fragmentation de **13a** commence donc par une rupture entre les indoxyles. Le composé **13a** se distingue bien de l'indoxyle présumé, **2**, par sa faible polarité: sublimation facile et migration beaucoup plus grande en CCM dans l'oxyde de diisopropyle.

DISCUSSION

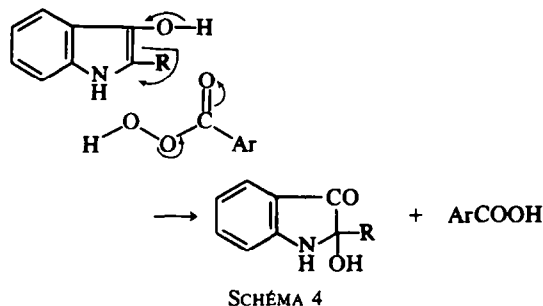
Pour expliquer l'oxydation du 2-méthyl-indole **1a** en 2-[2-indolyl]indoxyle **10a** Witkop et Patrick¹¹ ont proposé deux étapes consécutives, consommant chacune une mole de peroxyde. La première conduit à l'indoxyle, et la deuxième à l'indolénone **3b**,

censée très réactive, qui se condense rapidement avec l'indole de départ:

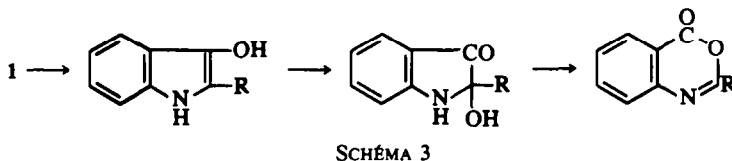


On a admis que ce schéma a une valeur générale dans l'oxydation des indoles bien qu'on n'ait jamais mis en évidence aucun des intermédiaires supposés. La première étape est maintenant démontrée si on admet que le composé discuté en (6) ci-dessus est bien le 2-méthylindoxyle 2a. Nous voulons surtout montrer que nos résultats s'accordent avec un schéma légèrement modifié et complété:

plutôt qu'ils se forment directement à partir de l'indoxyle selon le Schéma 4:



Ce mécanisme est en accord avec l'extrême oxydabilité de C-2 de l'indoxyle. L'indolénone pourrait se former ensuite, par déshydratation. Mais il faut souligner ici que le passage par



(a) Deuxième stade de l'oxydation perphtalique

Witkop et Patrick supposent qu'il se forme une indolénone, 3. Or, le seul représentant authentique de cette famille, connu à ce jour, est la phénylindolénone 3f, préparée dès 1912 par une voie indépendante. Effectivement, grâce à sa coloration rouge, nous l'avons mise en évidence par CCM dans les produits d'oxydation du 2-phénylindole 1f, et isolée, mais en quantité supérieure à la quantité présente car le composé 4f qui l'accompagne se déshydrate sur la colonne chromatographique. De plus, l'analyse par CCM des produits d'oxydation des indoles 1c, 1d, 1g, semble indiquer la présence des indolénones 3c, 3d, et 3g.

Mais par contre, nous avons isolé et caractérisé les 2-hydroxyindoxyles, 4, dans les produits d'oxydation de cinq indoles (1c, 1d, 1f, 1g, 1h). Nous les avons obtenus en solution aqueuse purifiée dans deux cas (à partir de 1a et 1e). Enfin, l'examen par CCM donne une forte présomption de la formation de 4b à partir de 1b. Ces composés pourraient résulter de l'hydratation des indolénones correspondantes dans le milieu réactionnel. Nous avons en effet démontré que, au moins dans le cas du substituant *t*-butyl, cette hydratation était rapide avec l'humidité de l'air. Cependant, les 2-hydroxyindoxyles apparaissent dès le début de l'oxydation, même dans des solvants soigneusement desséchés (l'éther est séché sur sodium et la solution étherée d'acide perphtalique sur sulfate de magnésium). Le rendement n'est pas modifié par addition d'eau au milieu. Aussi proposons-nous

l'indolénone n'est pas du tout obligatoire pour expliquer les transformations consécutives en catalyse acide, car les intermédiaires plausibles de la déshydratation sont eux-mêmes très sensibles aux attaques nucléophiles.

Le composé 4 se protone notablement sur OH, puisque l'azote en ortho d'un carbonyle a une basicité diminuée, et donne un intermédiaire 15 substituable en C-2 par le mécanisme S_N2. Par départ de H₂O, la structure 15 se transforme en indolénone protonée, 16, dont il est difficile d'apprécier la concentration car nous ignorons la basicité des indolénones: en tout cas 16 peut certainement réagir rapidement par substitution S_N1 sur C-2.

On peut donc ainsi interpréter la formation des composés du Tableau 1:

1. *Réaction sur un indole*: La formation des composés du type 10, bien connue est traditionnellement expliquée par l'addition de C-3 de l'indole n'ayant pas encore réagi sur C-2 de l'indolénine.^{9,11} La réaction sur 15 ou 16 est tout aussi plausible. Nous avons isolé ainsi 10a, 10e, 10f, et 10g. Le volume du groupement *t*-butyl s'oppose sans doute à l'accumulation de 10d. La réaction d'addition, en l'absence d'oxydant, de l'indole 1e sur le composé 4a a donné le produit d'addition mixte 12.

2. *Réaction sur un indoxyle*: Piozzi et Langello⁹ ont noté la formation des 2,2'-dialkyl-2,2'-diindoxyles par oxydation peracétique des indoles en solution diluée. Nous avons isolé 13b, et 13a dont la formation s'explique aisément puisque nous

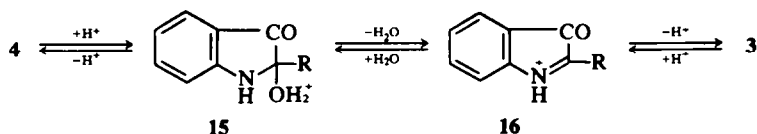


SCHÉMA 5

avons démontré la présence des molécules réagissantes **2a** et **4a** dans le milieu.

3. *Réaction sur le méthanol*: Par dissolution dans le méthanol, un composé **4** donne un produit unique en CCM qui a les mêmes caractéristiques de

17 (non cétoniques) dont Taylor¹⁸ admet l'existence pour expliquer les substitutions nucléophiles sur le carbone α de C-2 de certains indoles bisubstitués en **2** et **3**. A notre connaissance de tels intermédiaires **17** n'ont pas encore été isolés.

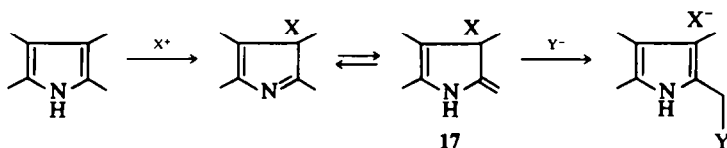


SCHÉMA 6

couleurs mais migre deux fois plus vite. Nous attribuons la structure **5** à ce type de produit qui n'a pu être mieux caractérisé. Un excès d'eau l'hydrolyse avec retour au produit de départ, et formation d'énamine **7**. Lorsqu'on effectue les oxydations en présence de méthanol en excès, on observe des variations de proportions des produits formés, que l'on interprète facilement en admettant que les 2-hydroxyindoxyles sont alors bloqués sous cette forme moins réactive **5** (d'ailleurs visible par CCM). Par exemple, c'est dans ces conditions qu'on a obtenu le meilleur rendement en produit primaire d'oxydation C_8H_9NO (**2'**), au début de l'oxydation du 2-méthylindole, la formation du produit de condensation **13a** devenant très lente s'il y a peu de 2-hydroxy-2-méthylindoxyle **4a** en solution. Si on laisse l'oxydation progresser, le dérivé **5** s'accumule, et une hydrolyse consécutive donne alors le 2-méthyl-2-hydroxyindoxyle **4a**, caractérisé par conversion en dérivés cristallisés, **7a** et **12**. Par contre, par oxydation dans un mélange méthanol-eau; 1:1, le bis-indoxyle **13a** cristallise directement du milieu réactionnel (53%).

4. *Composés pontés*: Nous avons l'intention d'utiliser le principe exposé ci-dessus à la préparation de l'analogue **4e**.

Après oxydation dans le méthanol anhydre, on a essayé d'isoler l'intermédiaire supposé **5e** par chromatographie, mais il y a eu apparemment élimination du méthanol au contact du gel de silice, et on obtient l'énamine **11k**. Nous avons également pu caractériser partiellement une énamine obtenue par déshydratation en milieu acide du composé **4c** (cristaux oranges, λ_{max} 443 nm, ϵ 3400). Ces énamines cétoniques apparaissent lorsque les structures **15** ou **16** peuvent se stabiliser par expulsion d'un proton de la chaîne latérale. La structure de ces composés **11** rappelle celles des intermédiaires

L'attaque nucléophile de l'énamine **11k** par le 2-isobutylindoxyle donne alors le composé ponté **14m**.

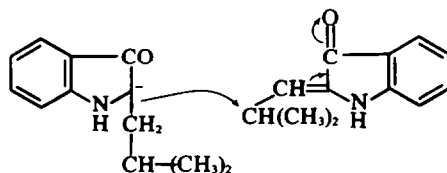


SCHÉMA 7

L'autre composé ponté **14l**, qui précipite par concentration d'une solution aqueuse de **4a**, provient apparemment d'une addition électrophile sur l'énamine **11i**.

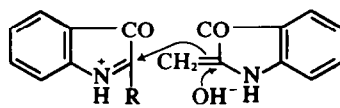


SCHÉMA 8

5. *Réactions en milieu alcalin*: Il est difficile d'admettre qu'en milieu alcalin, il n'y a pas anionisation de NH ou OH. Le départ d'un proton de NH doit évidemment conduire à l'indolénone par élimination consécutive de OH^- . L'addition de l'énolate de l'acétone, probablement irréversible, conduit à **7**.

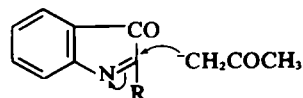
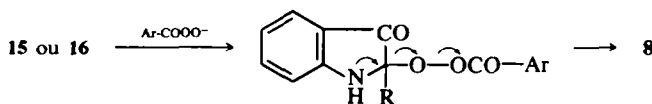


SCHÉMA 9

Cependant, en l'absence du nucléophile supplémentaire, la formation de l'indolénone doit être réversible. Par contre, l'ionisation de OH se poursuit par la transposition irréversible en dioxindole dont le mécanisme a déjà été démontré.¹⁶ L'un de nous avait signalé¹³ que l'oxydation perphthalique de 1d donnait, en petite quantité un "composé III", reconnu ensuite comme le 3-t-butylindoxindole, 6d¹⁵. Nous considérons maintenant qu'il s'agit d'un *artefact* résultant de l'action sur le 2-hydroxyindoxyle 4d, des solutions alcalines utilisées dans la séparation des produits d'oxydation.

(b) *Troisième stade de l'oxydation perphthalique*

L'oxydation de structures de type 4, 15 ou 16 pourrait donner, par l'intermédiaire de l'indolénone en équilibre, 3, un 3-acyloxazirane, ou son produit de décomposition, une diacylimide.¹⁹ En fait, on obtient une benzoxazone 8. Nous pensons que cette réaction débute comme les précédentes, (a) 1 à 4, par une attaque nucléophile sur C-2, cette fois par l'acide monoperphthalique. Comme dans l'oxydation de Baeyer-Villiger des dicétones α en anhydrides, c'est le carbonyle qui migre vers l'oxygène cationoïde, de préférence au groupement R:



SCHEMA 10

Les 2-alkylbenzoxazones, facilement hydrolysées, sont évidemment les précurseurs des acides N-acylanthraniliques. Nous avons isolé les acides 9b et 9d.¹³ Ces composés polaires, incolores avec une fluorescence bleue en ultraviolet, sont aisément repérables par CCM. On peut ainsi mettre en évidence la formation de 9a, 9c et 9e. Ceci témoigne du caractère général de cette troisième étape d'oxydation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. On a fait les chromatographies sur couche mince de gel de silice (CCM) avec des plaques Merck de 0.25 mm d'épaisseur; le mélange irrigant est indiqué entre parenthèses. Le révélateur est une solution d'anisaldéhyde (0.5 ml) dans l'acide acétique (50 ml) et l'acide sulfurique (1 ml). Sauf indications particulières, on a déterminé les spectres infrarouges sur des pastilles à 1/300 dans KBr (nombre d'onde en cm^{-1}), les spectres ultraviolets sur des solutions voisines de 10^{-4} M dans le méthanol (λ est donné en nm et les extinctions molaires ϵ sont entre parenthèses), les spectres de RMN sur des solutions dans le diméthylsulfoxyde- d_6 à 60 MHz, avec repérage en ppm à partir du tétraméthylsilane. Dans tous les cas, les intensités des signaux de RMN sont compatibles avec les interprétations et les signaux attribués à OH et NH sont effacés par addition d'oxyde de deutérium. Les points de fusion ont été déterminés avec le bloc

Köfler et sont rapportés non corrigés. Les évaporations de solvants sont faites à température aussi basse que possible (moins de 20°C). Les produits fragiles sont cristallisés à température ambiante sans chauffage.

Préparation d'une solution aqueuse de 2-hydroxy-2-méthylindoxyle, 4a. On ajoute en une fois une solution éthérée d'acide monoperphthalique 0.38 M (53 ml; 2 équiv.) à une solution de 2-méthylindole (1.3 g) dans le méthanol distillé sur sodium (100 ml), à 20°C. Après 48 h à 0°, on ajoute de l'eau (400 ml), on évapore le méthanol et on neutralise par la soude 2N. La solution filtrée A contient un dérivé de l'indoxyle comme constituant majeur visible en CCM, R_f 0.14 (benzène-acétate d'éthyle, 80:20), de structure présumée 4a, mais tout essai d'isolement amène sa disparition.

2-(2-Isobutylindolyl)-2-méthylindoxyle, 12. On obtient le composé 4a presque pur dans l'éther en extrayant la solution A par 4 volumes d'éther. Comme il s'y décompose progressivement, on sèche immédiatement sur MgSO_4 et on ajoute le 2-isobutylindole 1e (2.2 g), et quelques gouttes d'acide acétique. Après 2 jours, on évapore l'éther, reprend au benzène, qui est lavé avec une solution aqueuse de carbonate de soude. L'extrait benzénique est chromatographié sur gel de silice (2.8 x 50 cm) (éluant benzène-acétate d'éthyle, 90:10). On recueille l'excès d'indole, puis le composé 12 (780 mg, 22%) Cristaux jaunes à partir du benzène, F. 182°; RMN: δ 0.73 (d, J_{me}, 6 Hz, CMe₂), 1.70 (m, CH, Me), 2.28 (d, CH₂), 7.47

(NH indoxyl), 10.88 (NH indole), le reste en protons aromatiques. Analyse: C₂₁H₂₃N₂O. Calc.: C, 79.21; H, 6.96; N, 8.83. Trouvé: C, 79.22; H, 6.83; N, 8.71%.

2-Acétonyl-2-méthylindoxyle, (7a). On ajoute à une portion (25 ml) de la solution aqueuse A de l'acétone (10 ml) et une solution de soude (1 g) dans l'alcool (50 ml) et l'eau (50 ml). Après 15 h, on amène au pH 7 avec H₂SO₄-N, on évapore l'alcool et extrait au benzène. L'extrait est purifié sur une plaque de gel de silice (20 x 20 x 0.2 cm) (benzène-AcOEt 85:15). On obtient ainsi, après deux migrations et recristallisation dans l'éther et l'éther de pétrole, le composé 7a (60 mg), aiguilles jaune clair, avec fluorescence bleue en UV; F 120°; UV λ_{max} 234 (16,610), 252 (6050), 380 (3,800); IR 3380 (NH), 1710 (CO acétonyl), 1685 (CO indoxyle), 1612-1580 (=C-N); RMN: δ 1.22 (C-Me), 2.17 (COCH₃), 2.71 (d, J_{ab}, 18 Hz, —CH₂CO), 3.06 (d, CH₂CO); 7.17 (NH) (effacé par D₂O); le reste, 4 H aromatiques; spectre de masse: m/e 203. Analyse: C₁₇H₁₇O₂N. Calc.: 70.91; H, 6.45; N, 6.89; O, 15.75. Trouvé: C, 70.96; H, 6.39; N, 6.82; O, 15.62%.

[2 - (2 - hydroxyindoxyle)] - 1 - [2 - (2 - méthylindoxyle)]méthane, (14l). On extrait la solution A à l'acétate d'éthyle, et on évapore la phase organique en présence d'eau pure, ce qui amène la précipitation progressive du composé 14l. On recueille après deux jours le solide, recristallisé dans l'acétone aqueux (0.33 g; 11%), F 160-2°; UV, λ_{max} 220 (30 600), inflexion à 234 (8 600), 306-312 (3 250), 384 (5 300); IR ν_{max} 3320 (NH, OH), 1680 (CO), 1620 cm^{-1} (indole); RMN: δ 1.05 (Me), 2.47 (CH₂), 6.05 (OH), 6.49 (NH), 6.62 (NH); le reste: protons aroma-

tiques. Analyse: $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Calc.: C, 70.11; H, 5.23; N, 9.09; O, 15.57. Trouvé: C, 69.69; H, 5.58; N, 8.71; O, 15.92%.

Le même produit, insoluble dans l'eau, précipité de la solution A au fur et à mesure de sa formation.

2,2' - Diméthyl - 2,2' - diindoxyle (13a). Au 2-méthylindole **1a** (3.3 g) dans le mélange méthanol-eau (1:1; 100 ml) on ajoute une solution d'acide monoperphthalique (9.1 g) dans le même mélange (100 ml). La cristallisation du composé **13a** commence au bout d'une demi-heure (2.27 g; 53%), F. 192–5°C, sublimation dès 172°C; RMN: δ 1.28 (s, CH_3), 7.34 (deux NH), 6.58 à 7.58 (8 H aromatiques). Analyse: $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Calc. C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58; O, 10.95. Trouvé: C, 74.21; H, 5.57; N, 9.47; O, 10.97%.

Préparation du composé C_9H_9NO , F 183°, (2a, ?). On mélange une solution de l'indole **1a** (2.77 g) dans le méthanol distillé sur sodium (100 ml) et une solution étherée 0.45 M d'acide monoperphthalique (90 ml) toutes deux refroidies à 0°C et on maintient 3 h avec agitation à 0°C, tout en grattant les parois du récipient pour amorcer la cristallisation. On filtre les cristaux jaunes, pratiquement purs (0.57 g; 17%) recristallisables dans le benzène, F 182–3°; IR: ν_{max} 3300 (NH), 1678 (CO), 1618 cm^{-1} ($=C-N$); spectre RMN (acide acétique-d₄): δ 1.10 (s, CH_3), 1.52 (s, CH_3 , voir Discussion), 6.50–7.00 (m, 2 H arom.); 7.00–7.50 (m, 2 H arom.); spectre de masse: *m/e*: 148 (0.24), 147 (1), 146 (0.92), 145 (0.30), 130 (0.05), 118 (0.13), 117 (0.56), 116 (0.05), 104 (0.06), 91 (0.12), 90 (0.08), 89 (0.05), 83 (0.07), 77 (0.13), 76 (0.22), 75 (0.07), 61 (0.12), 59 (0.06), 58 (0.11), 50 (0.16). Analyse: C_9H_9NO . Calc. C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Trouvé: C, 73.66; H, 5.99; N, 9.40%.

Oxydation du 2-méthylindole dans l'éther. A l'indole **1a** (3.9 g) dans l'éther à 0°C (250 ml), on ajoute goutte à goutte la solution étherée 0.28 M d'acide monoperphthalique. On arrête l'addition (210 ml; 1.6 équivalent) quand il n'y a plus d'indole de départ. On abandonne une nuit au congélateur, on filtre et lave à l'éther froid l'acide phthalique. On évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur gel de silice Merck (2.8 × 80 cm) en éluant par le benzène-acétate d'éthyle 85:15. On recueille: (a) l'indole **1a** (50 mg); (b) le composé **13a**, recristallisé dans l'acétate d'éthyle (0.34 g; 16%), F 192–5°; (c) le 2[2 - méthyl - 3 indolyl] - 2 - méthylindoxyle, **10a**, recristallisé dans le méthanol (0.945 g; 26%), F 213° (lit¹³ 212).

Oxydation du 2-éthylindole (1b). A une solution de **1b**¹⁴ (0.73 g) dans l'éther à 0°, on ajoute goutte à goutte en 90 min l'acide monoperphthalique 0.45 M (23 ml; 2 équivalent). L'examen en CCM indique la présence de 9 constituants. On concentre, on filtre l'acide phthalique, et on évapore à sec le filtrat. On reprend le résidu par l'eau (50 ml), on filtre. (a) On sèche les cristaux filtrés et on les extrait à l'éther: on obtient ainsi le 2,2' - diéthyl - 2,2' - diindoxyle **13b** (120 mg), F. 202°, sublim 172°. IR: ν_{max} 3400 (NH), 1675 (CO), 1610 (indoxyle); RMN (pyridine-d₅): δ 0.69 (t, $^3J_{HMe}$ 7.5 Hz, 2 CH_3), 1.80 (m, 2 CH_2), 2.55 (m, 2 CH_2), de 6.60 à 7.82 (8 H aromatiques), 8.10 (NH). (b) L'examen en CCM de la phase aqueuse indique 3 produits: le 2 - éthyl - 2 - hydroxyindoxyle (**4b**), l'acide **9b** et l'acide phthalique. On extrait au chloroforme et recristallise dans le même solvant l'acide N-propionylantranilique (0.18 g), F 107–115°, lit.²: 114–5°.

2 - Hydroxy - 2 - isopropylindoxyle (4c). A une solution de **1c**¹⁴ (1.4 g) dans l'éther à 0° (250 ml) on ajoute goutte à goutte, en 3 h, une solution étherée 0.38 M d'acide monoperphthalique (47 ml; 2 équivalent). On laisse 4 h à 0°, il n'y a

alors plus de peracide. On lave par une solution de soude (1.4 g, 4 équivalent) dans l'eau glacée (400 ml) puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. On évapore à sec la phase étherée séchée sur $MgSO_4$ et on recristallise le résidu dans l'éther-éther de pétrole (640 mg). On obtient ainsi **4c** (640 mg). On en récupère une quantité supplémentaire (70 mg) dans la phase aqueuse (voir ci-dessous). Poids total 0.7 g (41%); F. 103–10°; UV: λ_{max} 235 (15300), 258 (4700), 406 (2900); IR: ν_{max} 3320, 3270 (NH, OH), 1680 (CO), 1615 ($=C-N$) cm^{-1} ; RMN δ 0.64 (d, $^3J_{HMe}$ 7 Hz, Me), 0.99 (d, $^3J_{HMe}$ 7 Hz, Me), = 2.0 (m, $-C-H$), 5.92 (OH), 7.30 (NH) de 6.5 à 7.6 (4 H aromatiques). Analyse: $C_{11}H_{13}O_2N$: C, 69.09; H, 6.83; N, 7.33; O, 16.73. Trouvé: C, 69.01; H, 6.93; N, 7.17; O, 16.47%.

2 - Isopropyl - 2[2 - isopropyl - 3 - indolyl]indoxyle (10c). Les eaux-mères de l'opération précédente sont additionnées de 4 volumes d'eau et le solvant organique est évaporé. On filtre le solide X et extrait le filtrat et les eaux de lavage à l'acétate d'éthyle, et on récupère ainsi par évaporation, une petite quantité (70 mg) du composé **4c**. On chromatographie le solide X sur colonne de gel de silice (2.8 × 80 cm) avec élution par le mélange benzène-acétate d'éthyle 90:10. On sépare ainsi (a) l'indole de départ, traces; (b) un composé jaune amorphe (0.4 g); (c) un composé cristallisé jaune clair (0.1 g). Le composé isolé en (b) est purifié sur une couche épaisse de gel de silice (irrigant $CHCl_3$; MeOH, 92:8). On obtient ainsi **10c** mousse solide par évaporation de la solution étherée (158 mg; 4%); UV: λ_{max} 229 (42000), 259 (9850), 282 (7100), 290 (6400), 400 (3460); IR: 3360 (NH), 1670 (CO), 1630 ($=C-N$). Analyse: $C_{22}H_{24}N_2O$: Calc.: C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43. Trouvé: C, 79.37; H, 7.16; N, 7.94%. A partir de la fraction (c) on obtient, par recristallisation dans le benzène-éther de pétrole, après purification sur plaque épaisse ($CHCl_3$ -MeOH, 98:8) un composé de structure non identifiée, (14 mg; 1%), F. 160–2°; analyse: C, 71.96; H, 6.75; N, 7.81%.

3-Isopropylidindoxyle (6c). On maintient 48 h à 20° une solution du composé **4c** (104 mg) dans la soude alcoolique (1 g de NaOH pour 75 ml d'eau et 50 ml d'alcool). On neutralise avec H_2SO_4 2N, on extrait à l'acétate d'éthyle, qui, par concentration, donne des cristaux, lavés au benzène (83 mg; 78%) F 45–50°. UV: λ_{max} 248 (6200), 288 nm (1450), identique à celui du 3-t-butylidindoxyle (*vide infra*); IR: ν_{max} 3340 (NH), 3200 (OH), 1700 (CO). Analyse: $C_{11}H_{13}NO_2$: Calc. C, 69.09; H, 6.85; N, 7.33; O, 16.73. Trouvé: C, 69.37; H, 6.84; N, 7.39; O, 16.83%.

2-Isopropylbenzoxazone (8c). On ajoute un équivalent d'acide monoperphthalique 0.28 M dans l'éther (9.2 ml) à une solution du composé **4c** (0.51 g) dans l'éther (20 ml). Après 12 h à 20°C, on filtre, lave le précipité au benzène, et on évapore à sec filtrat et lavage. Le résidu est chromatographié sur plaque de gel de silice de 2 mm d'épaisseur (benzène). Le produit **8c** migre en tête. On le rassemble à l'éther: Solide à bas point de fusion: IR: ν_{max} 1750 (CO), 1638 ($Ar-N=C$) cm^{-1} . Analyse: $C_{11}H_{11}NO_2$: Calc.: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40; O, 16.91. Trouvé: C, 69.78; H, 6.04; N, 7.48; O, 16.83%.

2 - Acétonyl - 2 - isopropylindoxyle (7c). A une solution de soude (1 g) dans l'eau (50 ml) et l'alcool (50 ml) on ajoute le composé **4c** (0.17 g) dans l'acétone (20 ml). Une heure après, on amène le pH à 7 par addition d'acide sulfurique N, et on extrait au benzène. Le produit extrait, pratiquement sur plaque (108 mg; 50%), peut être recristallisé dans l'éther et l'heptane (60 mg); F 105–7°; IR: ν_{max} 3280 (NH), 1710 (CO acétylé), 1670 (CO indoxyle) cm^{-1} RMN ($CDCl_3$) δ 0.90 (d, $^3J_{HMe}$ 6 Hz, CMe_2), 2.13

(COCH₃), ≈ 2.10 (m, CHMe₂), 2.63 (d, ³J = 18 Hz, CH₂CO), 3.12 (d, CH₂CO); 5.42 (NH), effacé par D₂O; de 6.7 à 7.7, protons aromatiques; RMN (diméthylsulfoxyde-d₆): δ 0.60 [d, ³J_{HMe} 6 Hz, (CH₃)₂], 0.63 [d, ³J_{HMe} 6 Hz, (CH₃)₂]. Analyse: C₁₄H₁₅O₂N. Calc.: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06; O, 13.84. Trouvé: C, 72.79; H, 7.64; N, 5.95; O, 13.72%.

2-Isopropylidèneindoxyle (11j). On évapore sous vide à 30°C une solution du composé **4c** dans l'acide acétique. L'examen en CCM (benzène-acétate d'éthyle, 80:20) montre la disparition complète du produit de départ dans le résidu jaune-orange. Celui-ci cristallise par addition de quelques gouttes de benzène, F 185-190°, après changement allotropique à 155°; R_F 0.60; UV: λ_{max} 237 (13 300), 265 (14 000), 443 (3400), palier à 296 (4800); IR: ν_{max} 3240 (NH), 1678 (CO).

2-Hydroxy-2-t-butylindoxyle (4d). Au 2-t-butylindole **1d** (1.06 g) dans l'éther à 0° (250 ml) on ajoute en 3 h une solution éthérée d'acide monoperphthalique 0.475 M (22 ml; 2 équivalents). Après 21 h à 0°, il n'y a plus de peracide, on lave la phase éthérée avec de l'hydroxyde de sodium aqueux à 10% glacé (2 × 100 ml), puis à l'eau, on évapore à sec (20°C) et recristallise le résidu dans un mélange éther-éther de pétrole: cristaux jaunes, F 85°C (0.560 g; 50%); IR: ν_{max} 3340 (NH, OH associé), 1675 (CO), 1600-20 cm⁻¹ (C₆H₅-N); UV: λ_{max} 236 (17 700), 258 (4850), 408 (2700); RMN: δ 0.97 (s, 9H, CMe₃), 5.88 (singulet aigu, 1H, OH tertiaire), 6.66 (q, 2H arom.), 7.35 (d, 2H arom.), 7.28 (NH). Analyse: C₁₂H₁₅NO₂. Calc.: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82; O, 15.59. Trouvé: C, 70.18; H, 7.31; N, 6.72; O, 15.99%.

2-t-butylbenzoxazone (8d). A une solution d'indole **1d** (4.7 g) dans l'éther à 20°C, on ajoute rapidement l'acide monoperphthalique 0.475 M dans l'éther (170 ml; 3 équiv). On agite 15 min à 20°C, puis on laisse reposer 12 h à 20°C. Il reste alors 0.6 équivalent de peracide. La CCM sur gel de silice (C₆H₆, -AcOEt, 90/10) indique 3 constituants, A (**9d**), B (**4d**), C (**8d**). On lave la solution éthérée à la soude à 10% (3 × 50 ml), à l'eau jusqu'à neutralité. Le résidu, après évaporation à sec (5 g) est chromatographié sur une colonne (2.8 × 80 cm) de gel de silice avec élution par C₆H₆-AcOEt (90:10). **Premier composé.** On recueille on tête la benzoxazone (**8d**) (1.4 g); 26%, purifiée par une seconde chromatographie sur gel de silice (2 × 40 cm) avec élution par C₆H₆-AcOEt (95:5), 0.7 g; 13%); F 45°; UV: (c 10⁻⁴ dans l'hexane): λ_{max} 226 (ε 33 000), 248 (7500), épaulements à 256 (ε 6900), et 266, λ_{max} 303 (ε 3540); IR: ν_{max} 1760 (C=O), 1635 (C=N); RMN (100 MHz, chloroforme-d): δ 1.43 (CMe₃), ≈ 7.62 (3H aromatiques), 8.26 (1H aromatique). Analyse: C₁₂H₁₃NO₂. Calc.: C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89; O, 15.75. Trouvé: C, 71.09; H, 6.52; N, 6.89; O, 15.65%. **N-pivalylanthranilamide dérivé.** On sature d'ammoniac à 20°C, une solution de **8d** (0.203 g) dans l'alcool (30 ml). On abandonne une nuit à 20°C, à l'abri de l'humidité, on évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éther (0.190 g), F 217°, ou le benzène, F 205-9° après transformation allotropique à 190°C. Analyse: C₁₂H₁₆N₂O₂. Calc.: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72; O, 14.53. Trouvé: C, 65.25; H, 7.24; N, 12.64; O, 14.45%.

Deuxième composé. En poursuivant la chromatographie, on sépare le composé **4d** (1.6 g; 28%), puis le 3-terbutyldioxindole (0.6 g; 11%), F 226°.

3-t-butylidioxindole (6d), à partir de 4d. On fait bouillir à reflux jusqu'à décoloration totale une solution du composé **4d** (0.34 g) dans l'alcool (9 ml) et la potasse à 10% (14 ml). On neutralise par H₂SO₄ 2N, évapore à sec, extrait le résidu à l'éther et recristallise l'extrait éthéré

dans le chloroforme (0.26 g), F 220°C (cf¹³). Analyse: C₁₂H₁₃NO₂. Calc.: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Trouvé: C, 70.13; H, 7.38; N, 6.74%.

1-(2-Indoxyl)-1-[2-(2-isobutylindoxyl)]-2-méthylpropane (14m). On ajoute l'acide monoperphthalique en solution éthérée 0.365 M (27 ml; 2 équivalents) à l'indole **1e** (0.8 g) dans l'éther (150 ml), à -10°C. Après 15 h, on sépare par filtration la solution B et les cristaux lavés à l'acétate d'éthyle du composé **14m** (0.34 g; 40%); F 162-4°C; UV: λ_{max} 236 (40 000), inflexion 257 (10 800), λ_{max} 405 (4700); IR: ν_{max} 3380 (NH), 1670 (CO), 1612-1585 (C=N); RMN: δ 0.87; 0.98; 1.03; 1.05 (4 Me); de 1.5 à 2.3 (m, H-2', H-2''); de 2.3 à 3.0 (m, H-1', 2 H-1''); 5.51 (d, ³J_{H-2',H-1'} 9.7 Hz, H-2); de 6.70 à 7.70, 8 protons aromatiques; 10.0 (2 NH). Analyse: C₂₄H₂₈O₂N₂. Calc.: C, 76.56; H, 7.50; N, 7.44. Trouvé: C, 76.62; H, 7.73; N, 7.60%.

2-[3-(2-Isobutylindolyl)]-2-isobutylindoxyle (10e). La solution B ci-dessus est neutralisée par la soude 0.2 N (100 ml), puis extraite à l'eau ce qui donne la solution aqueuse D. On évapore à sec la solution B. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (2.8 × 70 cm) avec élution par le mélange 2-isopropoxypropane - benzène, 70:30. La première fraction contient l'indole **1e**, et la seconde donne, après évaporation et recristallisation dans le mélange cyclohexane-éther de pétrole, le composé **10e**, (20 mg), F 161-3°; UV: λ_{max} 230 (47 800), 259 (11 000), 283 (8700), 290 (7850), 404 (3600); IR (Nujol ν_{max} 3380 (NH), 1675 (CO), 1620 (C=N). Analyse: C₂₄H₂₈N₂O. Calc.: C, 79.96; H, 7.83; N, 7.77. Trouvé: C, 79.60; H, 7.92; N, 7.76%. La 3ème fraction est considérée, d'après sa couleur orange, et son R_F en CCM comme le composé **11k**.

Essai d'isolement du composé 4e: La solution aqueuse D ci-dessus contient, en plus de l'acide phthalique, deux constituants visibles en CCM (benzène-acétate d'éthyle, 1:1), R_F 0.6 (présumé **4e**), R_F 0.01 (acide **9e**). On extrait à l'acétate d'éthyle, et chromatographie l'extrait sur couche épaisse de gel de silice (benzène-acétate d'éthyle, 90:10). On obtient ainsi **4e** en solution aqueuse: UV (eau: λ_{max} 410 (ε') 264 (2.6 ε'), 231 (7.6 ε')). Le produit disparaît rapidement au profit de **11k** dans les solvants organiques.

Isobutylidèneindoxyle (11k). On oxyde l'indole **1e** (0.3 g) par l'acide monoperphthalique 0.36 M dans l'éther (10.5 ml; 2 équiv) dans le méthanol (75 ml). On évapore à sec, on reprend le résidu par un mélange 2-isopropoxypropane - cyclohexane, 60:40, on filtre et on chromatographie sur gel de silice (2.5 × 60 cm) avec le même mélange comme éluant. On élue d'abord un composé, F 152° non identifié, puis le composé **11k**, gomme rouge (133 mg; 41%), pur en CCM; IR (pur): ν_{max} 3320 (NH), 1690 (CO), 1630 (C=C); RMN (60 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (d, ³J_{H,Me} 6.7 Hz, CMe₂); 2.60 (m, —CH—); 5.95 d, ³J_{H,H} 9 Hz, =CH—); 7.25 (NH); de 6.8 à 7.7 (protons aromatiques).

2-Phényl-2[3-(2-phénylindolyl)]indoxyle (10f). A une solution de **1f** (1.41 g) dans l'éther (10 ml) à 0°C, on ajoute une solution 0.222 M d'acide perphthalique dans l'éther (40 ml; 1.2 équiv). Après 150 min à 0°C on évapore à sec et on chromatographie le résidu sur alumine basique désactivée (No. V de Brockmann) (3 × 40 cm). On élue rapidement par le mélange benzène-acétate d'éthyle (70:30) pour éviter la formation de l'indolénone. On concentre l'éluat à 0° jusqu'à un volume de 5 ml. On ajoute tétrachlorure de carbone (20 ml), et recueille le précipité (1.2 g), mélange d'indole et d'indoxyle; on le dissout dans le benzène et on le fait passer sur une colonne de gel de silice (2.8 × 80 cm). Le benzène élue le composé **1f** (30 mg), et ensuite, le mélange benzène-

acétate d'éthyle, 70:30 élue le composé **10f**, qui est recristallisé dans le tétrachlorure de carbone (0.75 g; 50%), F 220–5°C; UV: λ_{\max} 223 (28 000), 294 (8000), 408 (2600); IR: ν_{\max} 3430, 3310 (2 NH), 1675 (CO); RMN: δ 8.5 (NH indoxyle), 11.42 (NH indole). Analyse: $C_{22}H_{20}N_2O$, Calc.: C, 83.97; H, 5.03; N, 7.00; O, 4.00; Trouvé: C, 83.80; H, 5.05; N, 8.83; O, 4.07%.

2-Phénylbenzoxazone, (**8f**). A une solution de l'indole **1f** (0.49 g) dans l'éther (50 ml), refroidie à -10° , on ajoute goutte à goutte, à cette température, l'acide monoperphthalique 0.224 M dans l'éther (32 ml; 3 équiv) en 150 min. On abandonne 24 h. à -10° , on filtre, évapore à sec le filtrat qui est repris par du benzène. On filtre à nouveau, et on évapore à sec le filtrat. On purifie le résidu dissous dans le minimum de dioxane par chromatographie sur plaque de gel de silice Merck ($20 \times 10 \times 0.2$ cm), en éluant au benzène. On sépare ainsi le composé **10f** (55 mg; 11%) de la 2-phénylbenzoxazone recristallisée dans le méthanol (0.24 g; 43%), F 122–5° (litt⁹ F 122–5°C).

2-Phénylindolénone (**3f**). Au 2-phénylindole (**1f**) dans l'éther (10 ml), à 0° C, on ajoute lentement une solution éthérée 0.085 M d'acide monoperphthalique (122 ml; 2 équiv). Après 7 h de réaction, on filtre l'acide perphthalique, évapore le filtrat. Le résidu jaune (contenant encore de l'acide) est incorporé à une bouillie de gel de silice dans le chloroforme (il prend alors une coloration rouge intense) et déposé au sommet d'une colonne de gel de silice (3×70 cm). On élue au chloroforme, (a) la benzoxazone **8f** (0.26 g; 22%) F 122–5°C; (b) la 2-phénylindolénone, **3f**, recristallisée dans l'éther de pétrole à -30° C, (0.33 g; 29%), F 100–1°C (litt⁷: 102°), rouge; UV ($C 10^{-4}$ M, chloroforme), λ_{\max} 263 (20 900), 431 (2350).

Une dernière fraction chromatographique donne, après recristallisation dans le chloroforme, une combinaison labile du composé **10f** avec le solvant (120 mg), dec 123°, F 249°. Analyse: $C_{22}H_{20}N_2O$, $CHCl_3$; Calc.: C, 67.20; H, 4.04; N, 3.08; Cl, 20.5. Trouvé: C, 68.09; H, 4.15; N, 3.35; Cl, 19.37%.

2-Hydroxy-2-phénylindoxyle (**4f**). On agite 4 h avec de l'eau (30 ml) une solution de **3f** (100 mg) dans l'éther (5 ml). Il n'y a pas de produit de départ dans la phase aqueuse filtrée (contrôle par CCM). Par concentration à 20° C de celle-ci, puis maintien à 0° , le composé **4f** précipite: cristaux jaunes, (62 mg), F 108–110°; UV (eau): λ_{\max} 233 (21 600), 266.5 (5700), 406 (2450); IR: ν_{\max} 3275 (OH), 1700 cm^{-1} (CO); RMN: δ 6.73 (OH), 7.80 (NH). Ces cristaux rougissent rapidement à l'air par déshydratation en 2-phénylindolénone. Richman et Hassner ont obtenu dans l'hydrolyse de la 3-imino-2-phénylindolénone⁸ un sous-produit auquel ils attribuent la structure **4f**, mais qu'ils n'ont caractérisé que par un spectre UV manifestement incompatible.

Oxydation du 2-pyridylindole (**1g**). A une solution de **1g**¹⁶ (1.03 g) dans l'éther à 0° (100 ml) on ajoute lentement la solution éthérée d'acide monoperphthalique 0.205 M (52 ml; 2 équiv). Après 24 h de contact à 0° , le reste encore de l'indole de départ (CCM gel de silice, AcOEt, R_f 0.87) et du peracide non utilisé (0.1 équiv). On filtre, on réduit l'excès de peracide par une solution aqueuse d'iodeure de potassium et on détruit l'iode formé par le thiosulfate. On neutralise partiellement par l'hydroxyde de sodium N (15 ml). On évapore l'éther du mélange hétérogène et on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle jusqu'à ce que l'on n'extrait plus de composé **4g**. L'extrait (1.7 g) est adsorbé sur une colonne de gel de silice Merck 60, pH 7 (3×70 cm). On élue avec l'acétate d'éthyle pur. (Chromatographie X). Les fractions sont séparées en fonction

de leur composition, déterminée par CCM.

2-Hydroxy-2-pyridylindole (**4g**). La première fraction de la chromatographie X est un mélange de l'indole **1g** et d'un composé orangé non identifié (**3g**?). La seconde est le composé **4g**, recristallisé dans le benzène (60 mg; 5%), F 172° (litt⁷: F 171–173°). UV: λ_{\max} 235 (18500), 262 (8700), 400 (2520); IR ν_{\max} 3320 (NH), \approx 3000 (OH), 1690 (CO), 1610 ($=C-N$); RMN: δ 6.86 (OH), 7.75 (NH).

2-[2-Pyridyl]benzoxazone (**8g**). Fraction suivante de la chromatographie X, recristallisée dans l'éthanol (160 mg; 13%), F 170–1°C; UV: λ_{\max} 235 (23 300), 288 (15 900), 299 (16 800), épaulement à 318 nm (1300); IR: ν_{\max} 1775 (CO, 1600 cm^{-1} ($=N$)); RMN δ 7.4–8.8 (protons aromatiques). Analyse $C_{13}H_{12}N_2O_2$, Calc.: C, 69.70; H, 3.65; N, 12.51. Trouvé: C, 69.6; H, 3.57; N, 12.5%.

2-(2,2'-Pyridyl-3-indolyl)-2(2'-pyridyl)indoxyle (**10g**). La 4ème fraction de la chromatographie X est évaporée à sec et recristallisée par trituration dans l'éthanol, (190 mg; 9%), F 236° (litt⁷ F 236–7°); UV λ_{\max} 221 (37300), 236 (36 800), inflexion vers 264, 309 (14 100), 410 (2630); IR: ν_{\max} 3400 (NH), 1690 (CO), 1620 ($=C-N$); RMN: δ 8.14 (NH-indoxyle), 9.54 (NH-indole).

2-Ethoxycarbonyl-2-hydroxyindoxyle (**4h**). A une solution de **1e** (1.53 g) dans l'éther (10 ml), on ajoute une solution 0.475 M d'acide monoperphthalique dans l'éther (36 ml; 2 équiv). Après 40 h à 20° C, on verse dans l'eau (200 ml) avec un excès d'iodeure de potassium. On réduit l'iode formé avec du thiosulfate, on évapore l'éther et on filtre l'indole de départ n'ayant pas réagi. L'extrait éthéré de cette solution aqueuse, repris dans le minimum de benzène sec, est séparé sur une plaque épaisse ($20 \times 20 \times 0.2$ cm) de gel de silice Merck (irrigant C_6H_6 -AcOEt, 80:20). On obtient ainsi le 2-éthoxycarbonyl-2-hydroxyindoxyle (96 mg; 5.5%), F 100–103° (litt⁶: 102–7); spectre IR: ν_{\max} 3390 (NH), 3300 (OH), 1730 (CO), 1705 (CO) cm^{-1} ; spectre RMN: δ 1.1 (Me), \approx 4 (CH_2), 7.00 (OH), 7.82 (NH), 7.4 (2H arom), 6.7 (2H arom). Le rendement était encore plus faible au reflux de l'éther.

Remerciements—Les auteurs remercient la Société l'Air Liquide, Département Chimique, à Châlon/Saone, pour un gracieux d'acide monoperphthalique.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. A. Colle et S. David, *Comptes Rendus Acad. Sci.* **230**, 2226 (1960)
- ²A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15**, 775 (1882)
- ³D. A. Patterson et D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc.* 1706 (1965)
- ⁴C. W. Rees et C. R. Sabet, *Ibid.* 870 (1965)
- ⁵L. Kalb, *Ber.* **44**, 1455 (1911)
- ⁶R. M. Acheson et S. R. G. Booth, *J. Chem. Soc.(C)* **30** (1968)
- ⁷L. Kalb et J. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 2150 (1912)
- ⁸R. J. Richman et A. Hassner, *J. Org. Chem.* **33**, 2548 (1968)
- ⁹D. Zentmyer et E. Wagner, *Ibid.* **14**, 967 (1949)
- ¹⁰F. Piozzi et M. R. Langella, *Gazz. Chim. Ital.* **93**, 1373 (1963)
- ¹¹A. Hassner et M. Haddadin, *J. Org. Chem.* **28**, 224 (1963)
- ¹²B. Witkop et J. B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 713 (1951)
- ¹³S. David et J. Monnier, *Bull. Soc. Chim.* 1333 (1959)

- ¹⁴F. Piozzi et M. R. Langella, *Gazz. Chim. Ital.* **93**, 1382 (1963)
- ¹⁵M. C. Bettembourg et S. David, *Bull. Soc. Chim.* **772** (1962)
- ¹⁶J. F. Saxena, *Indian J. Chem.* **5**, 73 (1967)
- ¹⁷J. Elks, D. F. Elliott et B. A. Hems, *J. Chem. Soc.* **629** (1944)
- ¹⁸W. I. Taylor, *Proc. Chem. Soc.* **247** (1962)
- ¹⁹A. Padwa, *Tetrahedron Letters* **2001** (1964)