

RMN (CDCl_3): 4 CH_3 —N, s à 3,1; 1 H, s à 5,9; 3 H aromatiques, m à 7,3; 2 H aromatiques, m à 7,8.

Hydratation des composés 33 par le mélange eau-DMF.

37, R = CH_3 (39).

Dans un erlenmeyer, on place 3,8 g de 33a (0,02 mole), 10 cm^3 de DMF et 10 cm^3 d'eau. On laisse reposer 24 h et on filtre. Nous obtenons: 1 g de solide blanc (Rdt = 29 %).

Après lavage à l'eau et à divers solvants organiques: F = 295° (avec décomposition).

SM = M^+ 169.

IR (nujol): 1 750, 1 705, 1 660 et 1 570 cm^{-1} .

RMN (CF_3 —COOH): CH_3 , s à 2,5; 1 H, s à 5,6 (voir texte).

37, R = C_4H_9 .

IR (nujol): 1 770, 1 690 et 1 595 cm^{-1} .

UV (éthanol): λ_{max} = 297 nm (ϵ = 16 150).

37, R = C_5H_{11} .

F = 192° (acétonitrile, puis éthanol absolu).

IR (nujol): 1 770, 1 710, 1 670 et 1 600 cm^{-1} .

UV (éthanol): λ_{max} = 298 nm (ϵ = 24 750).

37, R = C_6H_5 .

Recristallisé dans l'acétonitrile.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$.

IR (nujol): 1 740, 1 705, 1 640 et 1 590 cm^{-1} .

UV (éthanol): λ_{max} = 326 nm (ϵ = 20 500).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) D. R. OSBORNE et R. LEVINE, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 2933.
- (2) D. R. OSBORNE, W. T. WIEDER et R. LEVINE, *J. heterocycl. Chem.*, 1964, **1**, 145.
- (3) H. EHLENGFELD et H. SCHEUERMANN, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 1874.
- (4) S. HAYASHI, M. FURUKAWA, J. YAMAMOTO et Y. NISHIZIMA, *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, 1968, **16**, 474.
- (5) A. K. SEN, N. K. RAY et U. P. BASU, *J. Sc. Ind. Research*, 1952, **11B**, 324.
- (6) Y. CHRÉTIEN-BESSIÈRE et H. SERNE, *C.R. Acad. Sci. (C)*, 1968, **266**, 635.
- (7) M. COENEN, *Ann.*, 1960, **633**, 78.

- (8) G. STORR, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.
- (9) M. E. KUEHNE, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 837.
- (10) J. T. THURSTON, J. R. DUDLEY, D. W. KAISER, I. HECHENBLEIKNER, F. C. SCHAEFER et D. HOLM-HANSEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 2981.
- (11) H. KOOPMAN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1962, **81**, 465.
- (12) T. N. BYKHOVSKAYA et O. N. VLASOV, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin, Tartu. Gos. Univ.*, 1967, **4**, 510 (*Chem. Abstr.*, 1968, **69**, 43160).
- (13) A. S. ÉSTRIN, E. G. SOCHILIN et I. M. DOLGOPOL'SKII, *Zh. obshch. Khim.*, 1965, **35**, 2074. (Trad. Anglaise: *J. gen. Chem., USSR*, 1965, **35**, 2064).
- (14) W. KOLB, *J. Prakt. Chem. [2]*, 1894, **49**, 90.
- (15) P. KLASON, *J. Prakt. Chem. [2]*, 1886, **34**, 152.
- (16) L. BOUVEAULT et A. BONGERT, *C.R. Acad. Sci.*, 1901, **132**, 701.
- (17) J. T. THURSTON, U.S. 2394526, 1946.
- (18) R. A. HOFFMAN et S. GRONOWITZ, *Ark. Kemi.*, 1960, **16**, 471.
- (19) R. R. FRASER, *Canad. J. Chem.*, 1960, **38**, 549.
- (20) V. MEYER et F. NABE, *J. Prakt. Chem. [2]*, 1940, **82**, 537.
- (21) A. OSTROGOVICH, *Chem. Z.*, 1912, **36**, 738.
- (22) W. HENTRICH et M. HARDTMANN, U.S. 1911689, 1933.
- (23) R. HIRT, H. NIDECER et R. BERCHTOLD, *Helv. chim. Acta*, 1950, **33**, 1365.
- (24) A. D. FORBES, P. GOULD et I. R. HILLS, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 1113.
- (25) E. R. RUCKEL, U.S. 3268527, 1966.
- (26) H. K. BADER et E. R. RUCKEL, U.S. 3268528, 1966.
- (27) H. BADER et N. M. SMYTH, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 952.
- (28) Y. CHRÉTIEN-BESSIÈRE, J.-P. MONTHÉARD et H. SERNE, *C.R. Acad. Sci. (C)*, 1967, **264**, 1298.
- (29) H. C. VAN DER PLAS, B. HAASE, B. ZUURDEEG et M. C. VOLLERING, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1966, **85**, 1101.
- (30) S. HÜNIG, E. BENZING et E. LÜCKE, *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 2833.
- (31) W. M. PEARLMAN et C. K. BANKS, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3726.
- (32) D. W. KAISER, J. T. THURSTON, J. R. DUDLEY, F. C. SCHAEFER, I. HECHENBLEIKNER et D. HOLM-HANSEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 2984.
- (33) H. KOOPMAN, J. H. UHLENBROEK, H. H. HAECK, J. DAAMS et M. J. KOOPMANS, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1959, **78**, 967.
- (34) W. F. BEECH, *J. chem. Soc. (C)*, 1967, p. 466.
- (35) C. J. EBY et C. R. HAUSER, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 723.

N° 349. — Réactions électrophiles en série indolique,

par Marc JULIA et Jean-Yves LALLEMAND.

(Laboratoire de synthèse des produits naturels, ENSCP, 11, rue Pierre et Marie Curie, Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 17.11.72.)

La réactivité de différents hydroxy-5 indoles avec divers réactifs électrophiles a été étudiée. Ces réactions permettent d'introduire sélectivement une chaîne fonctionnelle en position -3 ou -4 sur ces indoles.

Introduction.

La synthèse de l'acide lysergique ou de dérivés simplifiés peut être abordée par des voies très différentes (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Celle qui consiste à partir de dérivés indoliques-3,4 disubstitués (3) est particulièrement intéressante puisqu'elle se rapproche de la biosynthèse de l'acide lysergique à partir de l'isopentényl-4 tryptophane (4, 5).

Notre but a été de mettre au point des méthodes permettant de brancher facilement une chaîne fonctionnelle en position -4 sur un noyau indolique convenable, et de réaliser la synthèse de composés possédant une partie du squelette de l'acide lysergique comme l'« iso » méthoxy-5 N,N-diméthyltryptamine **II**₁₃ (fig. 1).

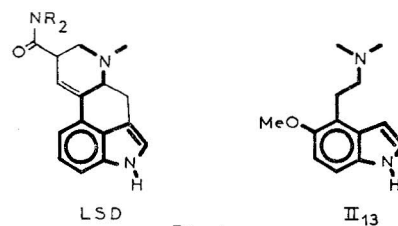


Fig. 1.

a) Réaction de Mannich sur des hydroxy-5 indoles.

L'introduction d'un groupe hydroxyle en position -5 devait favoriser des réactions électrophiles sur le som-

met -4 et les produits ainsi obtenus, bien que différents de la structure lysergique, conservaient cependant un grand intérêt pharmacologique puisqu'ils dérivait de la sérotonine (2, 13, 14).

La partie pyrrolique du noyau est très réactive vis-à-vis des réactions électrophiles. Pour avoir des chances de réaliser une réaction électrophile en position 4, il était raisonnable de bloquer les sommets -2 ou -3 et éventuellement le sommet -1 par des substituants électro-attracteurs et de choisir une réaction typique de la position *ortho* des phénols. Cela avait été récemment réalisé sur deux substrats indoliques qui malheureusement ne pouvaient conduire à aucun dérivé ayant *a priori* un intérêt pharmacologique (15, 16, 17).

Nous avons d'abord pensé à l'hydroxy-6 dihydro-3,4 oxo-1 β -carboline **V**₂ qui présentait l'avantage d'avoir les sommets -2 et -3 au noyau indolique bloqués et une chaîne tryptamine potentielle. **V**₂ obtenu par débénylation catalytique de **V**₀ (18) a été traité par la diméthylamine et le formol selon la technique utilisée pour la réaction de Mannich sur les phénols, et a donné avec un rendement de 80 %, un produit pur, **V**₃, dont la structure a été confirmée par la résonance magnétique nucléaire (RMN).

Encouragés par ce résultat, nous avons essayé la même réaction sur l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III**₂ et avons obtenu le produit de réaction en -4 **IV**₃ (**IV**₄ en prenant la pipéridine comme base) dont la structure a été établie par RMN (19).

Afin d'apporter des preuves de structure complémentaires, le groupe diméthylaminométhyle de **IV**₃ a été dégradé en méthyle (16). **IV**₅ ainsi obtenu a été méthylé en **IV**₆ et comparé à son isomère **III**₆ préparé soit par synthèse directe de JAPP-KLINGEMANN (20), soit par réduction par le nickel de Raney de la base de Mannich obtenue à partir de **III**₁. Nous avons également préparé **III**₄ par réaction de Mannich en position -3 sur **III**₀ suivie de débénylation catalytique.

Étant donné les bons résultats obtenus sur **III**₂, nous avons traité l'hydroxy-5 indole **I**₂ dans les mêmes conditions, ce qui conduit avec un très bon rendement, 70 % environ, aux produits de réaction en -4 **II**₃ ou **II**₄. Le composé **II**₃ a été préparé pendant nos travaux par TROXLER (22).

Étude du mécanisme de la réaction.

La réaction de Mannich sur le sommet -3 de l'indole nécessite la présence d'un acide faible (acide acétique) en général peu dissocié dans les conditions de la réaction : la figure 2b reproduit le mécanisme proposé par OPITZ (23).

Dans le cas de la même réaction sur un phénol, la présence d'un acide n'est pas nécessaire. Il est donc raisonnable de penser que le réactif de Mannich est complexé par liaison hydrogène au groupe hydroxyle du phénol qui joue le même rôle que l'acide faible dans le cas précédent. L'attaque du sommet *ortho* se fait alors par un mécanisme cyclique (fig. 2a).

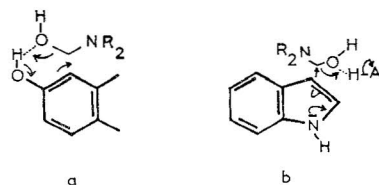


Fig. 2.

La réaction de Mannich étant réversible (24), on peut aussi expliquer la formation du produit de réaction en *ortho* par la plus grande stabilité de celui-ci due à la forte liaison hydrogène — O — H ... N —. En effet, les dérivés

du type **II**₃ ou **IV**₃ ne présentent pas de bande — O — H en spectroscopie infrarouge.

Préparation de produits à structure lysergique.

Nous avons adapté les méthodes classiques dans la série de l'indole.

Par action du sulfate de méthyle puis du cyanure de potassium sur **II**₃ ou **IV**₃, on peut accéder aux nitriles **II**₇ ou **IV**₇. Ces nitriles sont assez difficiles à préparer et se dégradent assez rapidement (25). Ils sont très solubles dans l'eau. Nous avons obtenu de bons résultats en extrayant en continu et sous azote le milieu réactionnel. Il semble aussi qu'une des raisons de l'instabilité de ces nitriles soit le risque de lactonisation en dérivés du type **II**₈ ou **IV**₈, dont la présence est facile à détecter en spectroscopie IR (carbonyle à 1 840 cm⁻¹).

Les nitriles **II**₇ et **IV**₇ ont été transformés en dérivés méthoxylés **II**₉ et **IV**₉ par le sulfate de méthyle. Il faut travailler dans des conditions très douces car l'ester en position -2 se saponifie très facilement. On observe aussi dans le cas de **IV**₇ un peu de méthylation en position -1; ce produit parasite peut être éliminé par chromatographie sur colonne.

Nous avons vérifié également que **II**₉ était différent de son isomère **I**₈ (26, 27). Le groupe éthoxycarbonyl de **IV**₉ a été saponifié et l'acide obtenu décarboxylé dans la quinoléine en un produit identique à **II**₉. Les rendements par les deux voies sont sensiblement équivalents. **II**₉ a ensuite été hydrogéné soit catalytiquement, soit chimiquement par l'hydruure de lithium-aluminium en **II**₁₀, isomère de position de la méthoxy-5 tryptamine.

II₉ a également été saponifié en acide **II**₁₁, qui, transformé en diméthylamide **II**₁₂ puis réduit chimiquement, a conduit à l'iso-méthoxy-5 diméthyltryptamine **II**₁₃ sans difficulté (fig. 3).

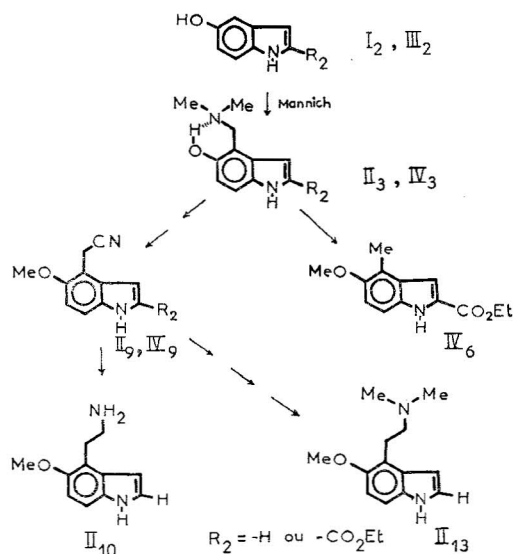


Fig. 3.

b) Réaction de Vilsmeier-Haack sur l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole.

Nous avons cherché d'autres réactions utilisant la présence du groupe phénolique comme tête de pont d'un intermédiaire cyclique orientant la réaction vers le sommet -4 de l'indole et nous avons pensé que la réaction de Vilsmeier-Haack, très utilisée en série hétérocyclique, pouvait être de ce type par le mécanisme exposé figure 4.

Il y a cependant peu d'exemple d'application de cette réaction à des phénols (28).

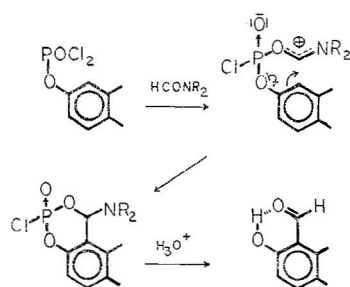


Fig. 4.

En traitant le benzyloxy-5 éthoxycarbonyl-2 indole **III**₀, on obtient la formylation du sommet -3 (29). Dans les mêmes conditions, l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III**₂ ne réagit pas; on récupère le produit de départ à plus de 90 %.

En laissant réagir pendant 15 mn l'oxychlorure de phosphore et **III**₂ dans le dichloroéthane à reflux puis en ajoutant le N-méthyl formanilide, nous avons pu isoler, à côté d'une grande quantité de produit de départ, une trace (2 à 3 %) d'un produit nouveau qui est probablement le produit de réaction en -4 **IV**₁₄: Rf très élevé en chromatographie sur plaque, absorption IR à 1 620 cm⁻¹.

Dans les conditions utilisées pour préparer le formyl-3 indole (30), **III**₂ conduit au produit de formylation sur l'oxygène en position -5 **III**₁₅. A température plus élevée, le résultat est le même.

Finalement après de nombreux essais, en travaillant dans le diméthylformamide à 120 °C avec un gros excès d'oxychlorure de phosphore, nous avons pu obtenir avec un bon rendement (75 %) un produit de formylation du noyau indolique. Son spectre UV est très voisin du composé décrit par Koo (29) et ses spectres IR (absorption à 1 640 cm⁻¹) et RMN prouvent que la réaction a eu lieu en position -3 (composé **III**₁₄).

Il apparaît donc clairement que :

- 1) l'hypothèse d'un intermédiaire cyclique orientant la réaction ne peut être retenue,
- 2) malgré la désactivation importante du noyau pyrrolique par le groupe ester, le sommet -3 présente une plus grande réactivité que le sommet -4.

Essai de préparation et préparation de l'éthoxycarbonyl-2 formyl-4 hydroxy-5 indole **IV**₁₄.

Une autre possibilité de préparation de **IV**₁₄ consistait à oxyder la base de Mannich **IV**₃ ou des produits dérivés (25) par différents oxydants: *p*-nitrosodiméthylaniline (23, 31), phénylhydroxylamine puis nitrobenzène (32), hexaméthylène-tétramine (33), réactif de DUFF (34), nitropropane (35, 36), diméthylsulfoxyde (37), permanganate de potassium, bioxyde de manganèse (38). Malgré de nombreux essais, nous n'avons pu isoler le produit attendu.

Nous avons également essayé sans plus de résultat la méthode d'orthoformylation des phénates de magnésium préconisée par CASNATI (39).

Le mécanisme proposé pour la réaction de Mannich laissait penser que la réaction de Vilsmeier-Haack n'avait pas lieu en position -4 parce que l'on faisait intervenir un agent acide autre que le groupe hydroxyle du phénol, le diméthylformamide n'étant pas suffisamment basique pour être complexé par le phénol. Un réactif plus basique devait pouvoir donner satisfaction et permettre une réaction de Vilsmeier-Haack quasi intramoléculaire sans intervention d'un agent acide extérieur à la molécule.

KNOTT (40) fait réagir sans solvant le β-naphtol avec l'iminoéther obtenu par chauffage d'orthoformiate d'éthyle et de *p*-anisidine, et obtient après hydrolyse 65 % d'hydroxy-2 naphtaldehyde-1.

Après mise au point des conditions opératoires, nous avons pu préparer **IV**₁₄ par la même méthode avec un rendement de 55 à 60 %. Le produit obtenu a des caractéristiques physiques différentes de **III**₁₄ et son spectre RMN montre qu'il y a eu réaction en position -4 (19).

Cette réaction présente donc une certaine sélectivité pour la position *ortho* des phénols, ce qui peut être expliqué par le mécanisme exposé figure 5.

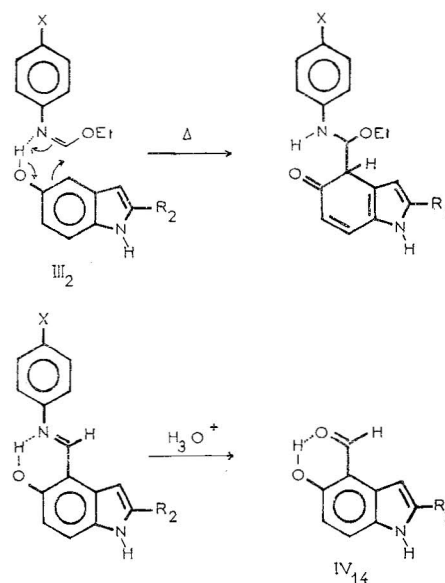


Fig. 5.

De très anciennes méthodes de formylation de phénols utilisant des formamidines (41) devraient donner des résultats analogues, les formamidines étant plus basiques que les iminoéthers. Il serait intéressant de vérifier leur sélectivité pour la position *ortho* d'autres phénols.

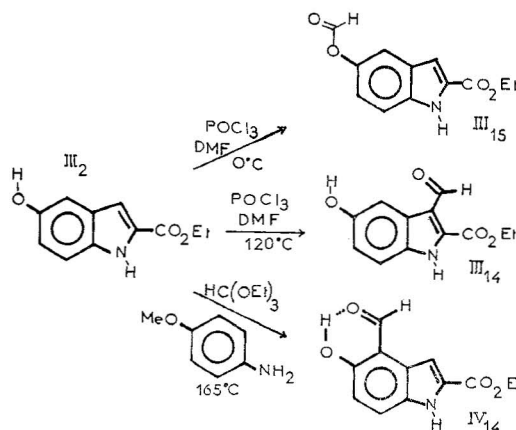


Fig. 6.

c) Action du chlorure d'oxalyle sur des hydroxy-5 indoles.

La réaction du chlorure d'oxalyle sur l'indole permet de préparer facilement des tryptamines substituées (42, 43). L'action du chlorure d'oxalyle ou de dérivés oxaliques a été assez peu étudiée sur des phénols et ne semble pas

donner sélectivement de réaction en *ortho* (44, 45). Pourtant un mécanisme cyclique sans intervention d'acide de Lewis semblait pouvoir favoriser une attaque en position *ortho* du groupe phénolique (fig. 7).

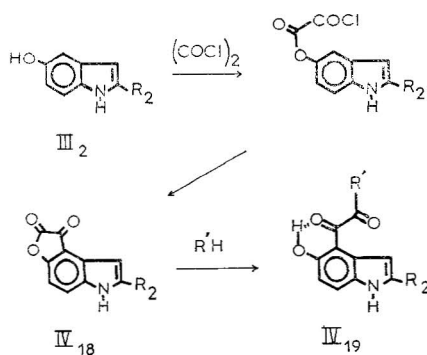
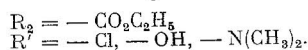


Fig. 7.



Nous avons fait réagir un excès de chlorure d'oxalyie sur l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III₂** dans le dichloroéthane à reflux, et nous avons obtenu une poudre rouge constituée d'un mélange de deux produits **IV₁₇** et **IV₁₈** en proportions variables suivant les essais. Ce mélange traité directement par la diméthylamine a donné avec un rendement global supérieur à 75 % le glyoxamide **IV₁₉** dont la structure a été prouvée sans équivoque par ses spectres IR et RMN.

Essai de préparation d'iso-diméthyl-tryptamines.

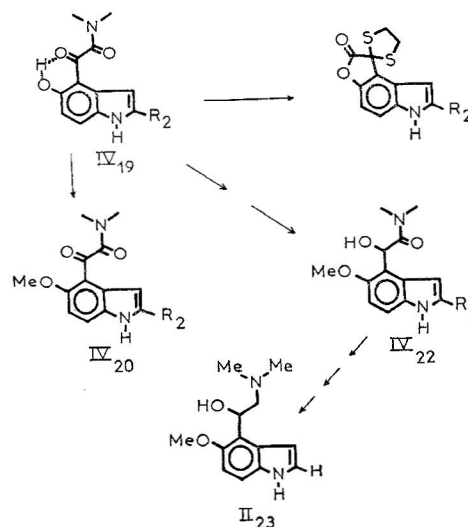
Malgré quelques difficultés, nous avons réussi à méthyliser **IV₁₉** et **IV₂₀** en travaillant dans un mélange diméthylsulfoxyde-diméthylformamide (46). On sait en effet que dans les conditions habituelles, les phénols ayant un radical acyle en position *ortho* se méthylent difficilement. Le produit brut lors de la méthylation de **IV₁₉** n'est pas pur et contient en plus du dérivé attendu **IV₂₀** 15 % de produit méthylé en position -1. Un changement des conditions opératoires n'a pas permis de diminuer le pourcentage de ce produit parasite.

La réduction du carbonyl en position -4α en $-CH_2-$ ou $-CHOH-$ devait permettre de méthyliser l'hydroxyle phénolique sans ennui. **IV₁₉** traité par le borohydrure de sodium ou hydrogéné catalytiquement conduit à l'alcool **IV₂₁**. Malgré de nombreux essais, nous n'avons pu réduire l'alcool benzylique en position -4α en méthylène, ni chimiquement par le borohydrure de sodium dans l'alcool à reflux (ce qui est possible pour les alcools en position -3α dans le cas d'indoles n'ayant pas de substituant en position -1) ni catalytiquement par le palladium sur charbon dans l'alcool avec ou sans acide (47, 48).

L'alcool **IV₂₁** a été méthylé sans difficulté en **IV₂₂**. Nous avons là encore essayé de réduire l'alcool en position -4α mais sans succès (49). Après saponification et décarboxylation, **IV₂₂** a donné **II₂₂** qui, traité par l'hydruure de lithium-aluminium, a conduit à l'aminoalcool **II₂₃** relativement stable par rapport à son isomère **I₂₃** (47) (fig. 8).

En vue d'obtenir le diméthylaminoéthyl-4 méthoxy-5 indole **II₁₃**, nous avons essayé de préparer le thiocétal du carbonyl en position -4α de **IV₁₉**. Malheureusement lors de sa préparation, il y a également lactonisation en raison de l'acidité du milieu. Cette thiocétal-lactone n'a pu être réduite en la lactone **IV₈** par le nickel de Raney (3) ou d'autres méthodes. Il semble pourtant bien qu'il y ait désulfuration mais le produit brut obtenu est très instable et s'oxyde rapidement à l'air en donnant des colo-

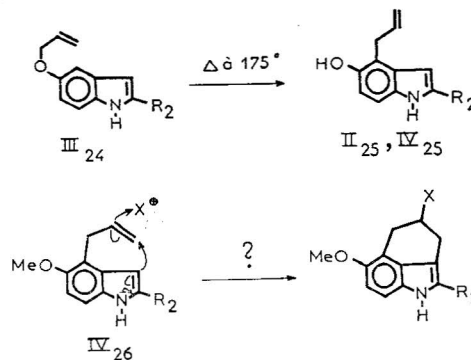
rants bleus (oxydation analogue à celle de l'oxindole). Le nitrile **IV₇** présente une instabilité du même genre. Le seul produit que nous ayons pu isoler est l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 méthyl-4 indole **IV₅**, dont l'origine ne peut guère s'expliquer par la décarboxylation de l'acide obtenu par hydrolyse de la lactone **IV₈**. Cette voie a été finalement abandonnée.

Fig. 8. — ($R_2 = -CO_2C_2H_5$)

d) Réaction de Claisen et C-alcoylation sur des hydroxy-5 indoles.

La transposition de Claisen de l'allyloxy-2 naphthalène en allyl-1 naphtol-2 est connue depuis longtemps (50). Nous avons essayé la même réaction sur l'allyloxy-5 indole **I₂₄** préparé par action du bromure d'allyle sur l'hydroxy-5 indole. **I₂₄** chauffé sans solvant à 175 °C donne quantitativement l'allyl-4 hydroxy-5 indole **II₂₅** dont la structure a été établie par RMN (fig. 9).

La même réaction donne aussi de bons résultats dans le cas de l'allyloxy-5 éthoxycarbonyl-2 indole **III₂₄** qui donne **IV₂₅** avec un rendement quasi quantitatif. **IV₂₅** et **IV₂₆** ont été méthylés en **II₂₆** et **IV₂₆**. **IV₂₆** traité par l'acide bromhydrique puis par la diméthylamine a donné un produit basique dont la structure est probablement celle de **IV₂₇** mais qui n'a pu être obtenu suffisamment pur. Des essais de cyclisation (fig. 9) avec participation du sommet -3 ont aussi été effectués mais les produits obtenus sont très instables et aucune conclusion n'a encore été apportée dans cette voie.

Fig. 9. — ($R_2 = -CO_2C_2H_5$).

Essais de réactions de C-alcoylation en position -4.

Une autre manière d'introduire une chaîne en position -4 était d'essayer une réaction de C-alcoylation (51, 52).

SUEHIRO (53, 54) décrit la réaction du chlorure de benzyle sur un hydroxy-5 indole substitué en -2 et -3 et obtient un produit de C-alcoylation en -4 avec un rendement de 42 %. Nous avons essayé d'appliquer cette réaction à l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III**₂ mais sans résultat. Dans les conditions préconisées par SUEHIRO, l'ester en position -2 subit une saponification et les produits obtenus deviennent très insolubles et oxydables.

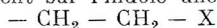
Nous avons aussi essayé des conditions voisines de celles décrites par KORNBLUM (51). En traitant **III**₂ par l'hydruure de sodium dans le toluène en présence de différents réactifs halogénés: chloroacétonitrile, β -chloro N,N-diméthyléthylamine, nous n'avons pu isoler parmi les produits solubles dans la soude que le produit de départ. Nous n'avons pas non plus détecté de traces de produit de réaction en position -1 ou -3 comme cela aurait pu être raisonnablement envisagé (46).

Cependant, lors de la préparation de **I**₂₄ par action du bromure d'allyle sur l'hydroxy-5 indole en présence de carbonate de potassium dans l'acétone, nous avons pu isoler à côté d'un peu de produit de départ un produit nouveau (10 à 15 %) soluble dans la soude, que nous avons identifié à **II**₂₅. L'origine de ce produit ne peut guère s'expliquer que par une réaction de C-alcoylation en -4, une transposition de Claisen de **I**₂₄ formé dans la réaction ne pouvant pas être envisagée à la température utilisée: 60 °C (52, 55).

La cyanoéthylolation du β -naphtol (56), la réaction du β -naphtol avec l'acide thioglycolique (57) se rattachent également à la C-alcoylation des phénols et donnent de bons rendements. Nous avons essayé sans résultat ces réactions sur **I**₂ et sur **III**₂. Il se peut cependant que ces réactions soient réalisables mais d'une mise au point délicate. Le mécanisme de ce type de réaction n'est pas encore très clair: en particulier la quantité et la nature de la base mise en jeu sont critiques (58). Il y a de plus dans notre cas compétition entre les réactions en position -1, -3 et -4 (59, 60).

e) Réaction du complexe acétate mercurique-éthylène sur **III**₂.

Dans la synthèse des tryptamines, il est intéressant de brancher directement sur l'indole une chaîne



où X est l'azote ou un hétéroatome remplaçable par l'azote. Cela est possible en utilisant des composés très réactifs possédant deux carbones: oxyde d'éthylène, aziridines (61, 62).

La réaction du complexe d'addition de sels mercuriques avec l'éthylène sur des substrats aromatiques découverte par ICHIKAWA (63) et développée au laboratoire (64), permet de remplacer avantageusement les réactions de Friedel-Crafts effectuées avec l'oxyde d'éthylène (65), qui donnent en général des rendements moyens.

Nous avons fait réagir le complexe d'addition de l'acétate mercurique sur l'éthylène préparé dans l'acide acétique sur l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III**₂ en présence d'un équivalent d'acide perchlorique. Après une démercuration assez rapide, on isole facilement un composé dont le spectre RMN prouve sans équivoque la

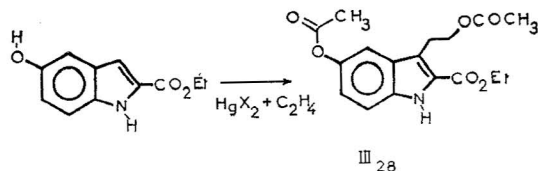


Fig. 10.

structure **III**₂₈: la réaction a eu lieu sur le sommet -3. Comme dans le cas de la réaction de Vilsmeier-Haack, l'utilisation d'un acide extérieur à la molécule pour la préparation du réactif électrophile attaquant le substrat aromatique a enlevé toute sélectivité vers le sommet -4 de l'indole.

f) Réaction de Friedel-Crafts et de Fries sur **III**₂.

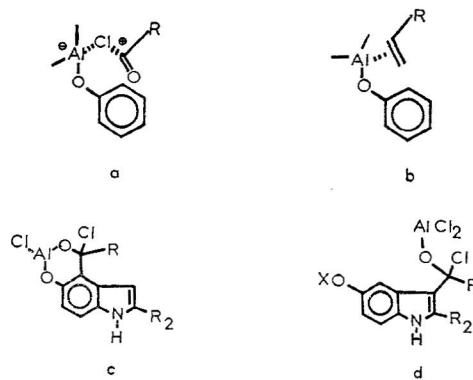
Bien que la réaction de Vilsmeier-Haack et celle du complexe acétate mercurique-éthylène aient lieu en position -3, ce qui semble exclure tout mécanisme faisant jouer un rôle particulier à la fonction phénol, il était intéressant d'essayer les réactions de Friedel-Crafts ou de Fries sur **III**₂. On sait en effet que ces réactions sont assez peu sélectives (ρ de faible valeur dans l'équation d'Hammett) comparées à d'autres réactions électrophiles comme la bromation (66). On pouvait donc espérer obtenir un peu de réaction en position -4 sur **III**₂. Un intermédiaire du type a (fig. 11) est souvent invoqué dans le mécanisme de la transposition de Fries en *ortho* (67, 68); on connaît aussi des exemples de réactions d'alcoylation de phénols par des oléfines faites en présence d'aluminium métal et sélectives de la position *ortho* dont un intermédiaire du type b (fig. 11) peut rendre compte (69).

Les facteurs qui augmentent le rapport réaction *ortho*/réaction *para* dans les réactions de Fries ou de Friedel-Crafts (67, 68) sont les suivants:

1) Utilisation de solvants non polaires. La réaction dans ce cas est hétérogène, ce qui est à rapprocher des résultats de KORNBLUM (51) qui cite l'hétérogénéité comme facteur améliorant la C-alcoylation des phénols en position *ortho*. Cela est probablement dû à une association très forte des réactifs qui n'a pas lieu dans les solvants polaires et en milieu homogène;

2) Utilisation de températures élevées supérieures en général à 140 °C. Il semble que ce soit alors un facteur thermodynamique qui entre en jeu. Avant l'hydrolyse, le produit de réaction en *ortho* est probablement plus stable que le produit de réaction en *para* mais se forme moins vite (fig. 7c et 7d). Ceci permet d'expliquer que la transposition *para-ortho* soit possible alors que l'inverse ne le soit pas;

3) Utilisation d'un excès d'acide de Lewis qui peut favoriser la formation d'un intermédiaire du type C (fig. 11), devant être thermodynamiquement plus stable qu'un intermédiaire du type d.

Fig. 11. — ($R_2 = -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

Nous avons d'abord essayé la réaction de Friedel-Crafts sur **III**₂. **III**₂ a été traité par un équivalent de chlorure d'aluminium dans le dichlorobenzène à 165 °C puis par un excès de chlorure d'acétyle. Après hydrolyse, nous avons isolé avec 55 % de rendement un produit unique de réaction en position -4: **IV**₂₉.

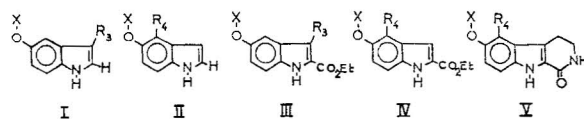
Pour améliorer le rendement, nous avons réalisé la transposition de Fries sur le dérivé O-acétylé. **III**₃₀ préparé par action de l'anhydride acétique sur **III**₂ a été traité à plus basse température par le chlorure d'aluminium dans le tétrachloroéthane à reflux. On isole alors le produit de transposition en -4 avec un rendement supérieur à 75 %.

Nous avons donc réalisé l'équivalent des réactions de Fries ou de Friedel-Crafts en position *ortho* sur des phénols. Il était intéressant d'essayer les mêmes réactions dans les conditions où elles donnent le produit de réaction en *para*: utilisation du nitrobenzène à température ordinaire (66, 67).

On obtient dans ces conditions un produit différent de **IV**₂₉, dont le spectre RMN prouve sans ambiguïté que la réaction a eu lieu en position -3: structure **III**₂₉. Le rendement est de 70 %.

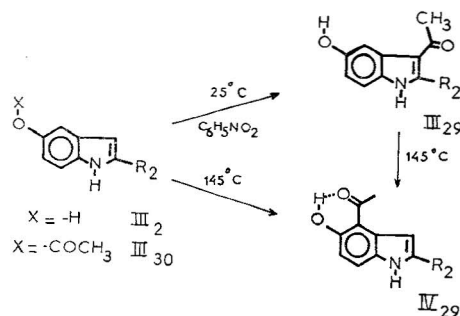
Le dérivé O-acétylé **III**₃₀ mis dans les mêmes conditions donne également **III**₂₉. **III**₂₉ traité à haute température par le chlorure d'aluminium dans un solvant non polaire donne le produit de transposition en -4 **IV**₂₉: cela correspond à la transposition de Fries *para-ortho* bien connue sur les phénols (67, 68).

Tout se passe donc comme si les sommets -3 et -4 de **III**₂ jouaient les rôles des sommets *para* et *ortho* d'un phénol benzénique (fig. 12).



Type du composé					Substituants	
I	II	III	IV	V	- X	- R ₃ ou - R ₄
I ₀		III ₀		V ₀	- CH ₂ - C ₆ H ₅	- H
I ₁		III ₁		V ₁	- CH ₃	- H
I ₂		III ₂		V ₂	- H	- H
	II ₃	III ₂	IV ₃	V ₃	- H	- CH ₂ - N(CH ₃) ₂
	II ₄	III ₄	IV ₄	V ₄	- H	- CH ₂ - NC ₅ H ₁₀
			IV ₅		- H	- CH ₃
		III ₆	IV ₆		- CH ₃	- CH ₃
	II ₈		IV ₇		- H	- CH ₂ - C ≡ N
	II ₇		IV ₈		- CO	- CH ₂ -
I ₉	II ₉		IV ₉		- CH ₃	- CH ₂ - C ≡ N
I ₁₀	II ₁₀				- CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - NH ₂
I ₁₁	II ₁₁				- CH ₃	- CH ₂ - CO ₂ H
I ₁₂	II ₁₂				- CH ₃	- CH ₂ - CO - N(CH ₃) ₂
I ₁₃	II ₁₃				- CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - N(CH ₃) ₂
		III ₁₄	IV ₁₄		- H	- CHO
		III ₁₅	IV ₁₆		- CHO	- H
		III ₁₆	IV ₁₇		- CH ₃	- CHO
			IV ₁₈		- H	- CO - CO - Cl
			IV ₁₉		- CO	- CO -
			IV ₂₀		- H	- CO - CO - N(CH ₃) ₂
			IV ₂₁		- CH ₃	- CO - CO - N(CH ₃) ₂
			IV ₂₂		- H	- CHOH - CO - N(CH ₃) ₂
I ₂₂	II ₂₂				- CH ₃	- CHOH - CO - N(CH ₃) ₂
	II ₂₃				- CH ₃	- CHOH - CH ₂ - N(CH ₃) ₂
	II ₂₄	III ₂₄	IV ₂₅		- CH ₂ - CH = CH ₂	- H
I ₂₄	II ₂₅		IV ₂₆		- H	- CH ₂ - CH = CH ₂
	II ₂₆		IV ₂₇		- CH ₃	- CH ₂ - CH = CH ₂
			IV ₂₉		- CH ₃	- CH ₂ - CHCH ₃ - N(CH ₃) ₂
		III ₂₈	IV ₃₁		- CO - CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - O - CO - CH ₃
		III ₂₉	IV ₃₂		- H	- CO - CH ₃
		III ₃₀	IV ₃₃		- CO - CH ₃	- H
			IV ₃₄		- H	- Br
					- H	- Br
					- CH ₃	- C ≡ N
					- CH ₃	

R₃ = - Br, R₄ = - Br

Fig. 12. — ($\text{R}_2 = -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).g) Action du brome sur III_1 et sur III_2 .

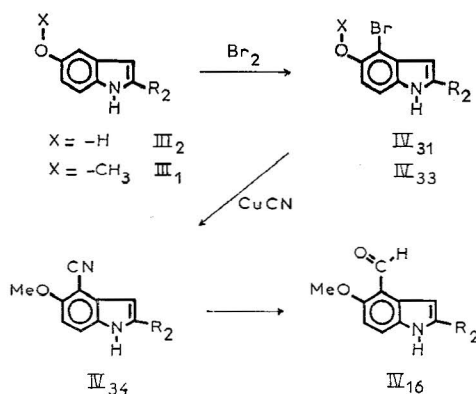
Jusqu'à présent, nous n'avons jamais détecté de trace de réaction en position -6. Or BELL (16) étudiant un substrat analogue au nôtre obtient, par utilisation du réactif Mannich, réaction en position -4, mais par action du brome, réaction en position -6. Ces résultats assez surprenants nous ont incités à essayer la même réaction sur III_2 et également sur III_1 , dérivé méthoxylé en -5, dont aucune réaction sur la partie benzénique du noyau n'est connue.

III_2 traité par le brome dans l'acide acétique à 15 °C réagit rapidement; on isole après chromatographie le produit monobromé en -4 IV_{31} (85 %) et un peu de produit dibromé en -3,4 IV_{32} dont les structures ont été établies par RMN.

Nous avons alors traité III_1 dans les mêmes conditions et nous avons obtenu des résultats tout à fait équivalents: 85 % de produit monobromé en -4 IV_{33} , 10 % de dérivé dibromé en -3,4. Il n'y a donc vis-à-vis de la réaction de bromation aucune différence entre le phénol III_2 et son éther méthylé III_1 (fig. 13).

En vue de préparer les dérivés à structure lysergique, nous avons remplacé le brome en position -4 de IV_{33} par un groupe nitrile (70). IV_{34} ainsi obtenu a été réduit en aldéhyde IV_{16} par l'hypophosphite de sodium en présence de nickel de Raney (71). IV_{16} est identique au produit obtenu par méthylation de l'aldéhyde IV_{14} par le sulfate de méthyle dans le diméthylsulfoxyde.

Cette voie d'accès aux dérivés lysergiques est particulièrement intéressante, car le produit de départ est très accessible et les rendements très satisfaisants.

Fig. 13. — ($\text{R}_2 = -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

Conclusion.

Nous avons donc mis au point plusieurs réactions permettant de brancher facilement un substituant en posi-

tion -4 sur des hydroxy-5 ou méthoxy-5 indoles. Certaines de ces méthodes doivent pouvoir permettre des synthèses assez rapides d'analogues de l'acide lysergique.

D'un point de vue théorique, ces résultats peuvent s'expliquer par différents mécanismes:

1) L'oxygène en position -5 peut servir de point d'attaque au réactif attaquant le noyau indolique. Il s'agit alors d'une réaction intramoléculaire; c'est le cas de la réaction de Claisen ou de la réaction avec le chlorure d'oxalyle.

2) Le groupe hydroxyle peut fixer par liaison hydrogène le réactif attaquant et la réaction a lieu en position -4 par un mécanisme cyclique: c'est le cas de la réaction de Mannich et de l'iso-Vilsmeier-Haack.

3) Un contrôle thermodynamique ou cinétique de la réaction permet d'obtenir les dérivés de substitution en -3 ou en -4 dans le cas des réactions de Fries ou de Claisen. Ces réactions qui sont réversibles donnent à haute température le produit thermodynamiquement le plus stable qui est le dérivé de substitution en *ortho* du groupe phénolique (stabilité du complexe obtenu en fin de réaction avec le chlorure d'aluminium dans le cas de la réaction de Fries). A basse température et dans des solvants très polaires défavorisant la formation de complexes, on obtient le produit « cinétique » de réaction en -3.

4) Stabilité de l'état de transition.

Les raisonnements ci-dessus ne permettent pas d'expliquer les résultats de la réaction de bromation en -4 de III_2 et surtout de III_1 . Cette réaction étant irréversible dans les conditions utilisées, c'est la différence d'énergie entre les états de transition obtenus par attaque du brome en position -3 ou -4 qui oriente la réaction.

Les résultats obtenus nous permettent de penser que le type des états de transition varie considérablement avec la nature du réactif électrophile attaquant. Des calculs théoriques sur la variation du rapport K_4/K_3 des constantes de vitesse de réaction en -4 et en -3 ont montré que ce rapport variait dans le même sens que la distance d_{RI} des deux réactifs dans l'état de transition. On peut, peut-être, trouver là une explication de la variation des résultats obtenus quand on change de réactif électrophile; en particulier avec le brome, la distance d_{RI} doit être particulièrement grande, ce qui peut favoriser une réaction en position -4.

Précisions expérimentales.

Les points de fusion sont pris soit dans des tubes capillaires, soit au microscope à point de fusion Kofler, soit au banc à point de fusion Kofler.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer IR 257 ou IR 457, les spectres ultraviolets sur appareil Perkin-Elmer 137 UV ou Beckmann DK 2A. Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 ou HA 100; la plupart d'entre eux ont fait l'objet d'une publication (19) et ne sont pas redonnés dans la partie expérimentale.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole III_2 .

100 g de III_2 (72) dissous dans 1,5 l d'éthanol à 96° sont hydrogénés à 50 °C, 1 atm. (Pd/C 10 %). Après filtration et concentration du solvant à chaud, III_2 cristallise par refroidissement: 55 g, 79 %. F = 154 °C.

Analyse: Calc. %: C 64,38 H 5,40 N 6,80
Tr. : 64,52 5,11 7,00.

Hydroxy-6 dihydro-3,4 oxo-1 β -carboline V_2 .

5 g de V_0 (18) dissous dans 250 cm³ d'éthanol à 96° sont hydrogénés à 50 °C, 1 atm. (Pd/C 10 %). Après filtration, évaporation et recristallisation dans l'alcool à 96°, on obtient 2,6 g de V_2 (63 %), F = 220-221 °C (H₂O). F = 242-245 °C.

Analyse C₁₁H₁₀O₂N₂: Calc. %: C 65,33 H 4,48 N 13,86
Tr. : 65,44 4,84 13,34.

Diméthylaminométhyl-4 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole IV_3 .

On met en suspension 20 g de III_2 dans 100 cm³ d'éthanol à 96 °C. A 0 °C, on ajoute goutte à goutte 10 cm³ de diméthylamine à 40 %, puis 11 cm³ de formol aqueux à 30 %. On agite vigoureusement. Au bout de 10 à 20 mn la solution prend en masse. On laisse 1 h à 0 °C, on filtre, et on rince le précipité blanc avec un peu d'éther. On sèche sous vide et on obtient 15 g de III_3 . En ajoutant au filtrat un peu d'eau, on récupère encore 6 g de III_3 , 87 %, F = 134-135 °C.

Analyse C₁₄H₁₈O₃N₂: Calc. %: C 64,10 H 6,92 N 10,68
Tr. : 64,25 7,06 10,55.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 pipéridinométhyl-4 indole IV_4 .

Même processus que ci-dessus. 85 %, F = 186-188 °C (alcool-eau ou acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Analyse C₁₇H₂₂O₃N₂: Calc. %: C 67,52 H 7,33 N 9,27
Tr. : 67,71 7,23 9,04

Benzoyloxy-5 éthoxycarbonyl-2 pipéridino méthyl-3 indole.

Nous avons utilisé la technique décrite par J.-B. BELL et H. G. LINDWALL (21). Le rendement est très faible (10 %). F = 129 °C (13).

La même réaction effectuée avec la diméthyl-amine ne nous a pas permis d'isoler une quantité suffisante du produit attendu.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 pipéridinométhyl-3 indole III_4 .

On hydrogène catalytiquement 250 mg du produit obtenu précédemment en présence de palladium sur charbon à 10 % (éthanol à 96°, pression et température ordinaires). On obtient 130 mg de paillettes blanches (acétate d'éthyle/éther de pétrole), 64 %, F = 176 °C.

Analyse C₁₈H₂₂O₃N₂: Calc. %: C 67,52 H 7,33 N 9,27
Tr. : 67,36 7,13 9,03

Point de fusion mélange avec III_5 abaissé.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 méthyl-4 indole IV_5 .

5 g de IV_2 sont portés à reflux pendant 20 h dans 100 cm³ d'éthanol à 96° en présence de 15 g de nickel de Raney (16). Après filtration, extraction par le chloroforme en milieu acide, on obtient 2,5 g de cristaux, 46 %, F = 174 °C (acétate d'éthyle-éther de pétrole ou alcool eau).

Analyse C₁₃H₁₃O₃N: Calc. %: C 65,74 H 5,98 N 6,39
Tr. : 65,64 6,04 6,63.

Éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 méthyl-4 indole IV_6 .

On met en suspension avec agitation vive et sous azote 1,7 g de IV_5 (5.10⁻³ mole) dans 25 cm³ d'eau. On chauffe au bain-marie à 40°. On ajoute 2,5 cm³ de soude à 10 % en poids (6.2.10⁻³ mole), puis 0,5 cm³ de sulfate de méthyle. Au bout de 2 à 3 mn un précipité apparaît, on refroidit alors pendant 5 mn dans la glace, on contrôle que le pH est encore basique, sinon on ajoute quelques gouttes de soude. Après extraction en milieu basique par chloroforme, on lave, sèche et évapore le solvant: 1,3 g, 81 %, F = 160 °C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

Diméthylaminométhyl-3 éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole.

On a utilisé la technique de BELL (21). F = 124 °C.

Éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 méthyl-3 indole III_5 .

Le produit précédent est traité par le nickel de Raney de façon similaire à IV_3 . On obtient III_5 , F = 150 °C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

Analyse C₁₃H₁₅O₃N: Calc. %: C 66,93 H 6,48 N 6,01
Tr. : 67,25 6,21 6,20.

Les spectres IR de III_5 et IV_6 sont très différents.

Cyanométhyl-4 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole IV_7 .

30 g de IV_3 sont mis en suspension dans 600 cm³ de méthanol anhydre sous azote et à une température inférieure à 5 °C. On ajoute goutte à goutte en 10 mn, 30 cm³ de sulfate de méthyle. Après agitation pendant 3 h à 0 °C, on laisse revenir à la température ambiante. On verse cette solution rapidement dans une solution de 30 g de cyanure de potassium dans 60 cm³ d'eau et on porte à reflux pendant 2 h sous azote. On refroidit et on neutralise avec de l'acide chlorhydrique concentré. On ajoute 350 cm³ d'eau et on extrait en continu sous azote avec du chloroforme. On récupère au bout de 4 h, 12 g de IV_7 brut cristallisé, puis on extrait encore pendant 10 h. On récupère encore 10 g de poudre marron que l'on recristallise (alcool-eau) ce qui permet d'obtenir 6 g de IV_7 . IV_7 peut être purifié par chromatographie sur colonne gel de silice Merck, éluant chlorure de méthylène-méthanol (98/2).

Cyanométhyl-4 éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole IV_8 .

IV_7 brut (7 g) est méthylé de la même façon que IV_5 . IV_8 brut est chromatographié sur gel de silice Merck par élution au chlorure de méthylène: 4,8 g de paillettes blanches, F = 177° (éthanol à 96°) (65 %).

Analyse C₁₄H₁₄O₃N₂: Calc. %: C 65,18 H 5,46 N 10,85
Tr. : 64,84 5,69 10,79.

Les eaux-mères sont acidifiées, on récupère un peu d'acide carboxy-2 cyanométhyl-4 méthoxy-5 indole sous forme de poudre rose (21 %).

Hydroxy-5 indole I_2 .

4 g de benzyloxy-5 indole sont débenzylés de la même façon que III_0 . On récupère 2,1 g (92 %) d'hydroxy-5 indole que l'on traite immédiatement.

Diméthylaminométhyl-4 hydroxy-5 indole II_3 .

A 0 °C on ajoute à 10 cm³ d'éthanol à 96°, 2 cm³ de diméthylamine aqueuse à 40 % puis 2 cm³ de formol à 30 %. On sature la solution d'azote. On dissout tout l'hydroxy-5 indole obtenu précédemment dans le minimum d'éthanol et on l'ajoute à la solution précédente. On met sous azote et on agite à 0 °C pendant 10 mn. Puis on laisse la température remonter à la température ambiante. La solution rose se trouble, puis prend en masse. On laisse une nuit au réfrigérateur sous azote. On filtre les cristaux (1,8 g) et on évapore le filtrat à sec. L'huile obtenue est triturée avec un mélange méthanol-éther; on filtre les polymères insolubles, et le filtrat est évaporé à sec, trituré avec un peu d'alcool ce qui donne encore 0,4 g de la base II_3 : 2,2 g, 67 %, F = 138 °C.

Hydroxy-5 pipéridinométhyl-4 indole II_4 .

Même mode opératoire que ci-dessus avec la pipéridine, F = 186 °C.

Cyanométhyl-4 hydroxy-5 indole II_7 .

On traite 1 g de II_3 bien séchée sous vide de la même façon que IV_3 . On extrait le nitrile II_7 à l'aide d'un mélange chloroforme

méthanol (2/1). On obtient 0,51 g, 56 %, $F = 197^\circ\text{C}$, paillettes brunes (alcool-eau).

Spectre IR: $3\,410\text{ cm}^{-1}$, —N—H ; $3\,350\text{ cm}^{-1}$, —O—H ; $2\,250\text{ cm}^{-1}$, nitrile; $920, 890, 855, 800, 785, 770, 735\text{ cm}^{-1}$, bandes aromatiques.

Cyanométhyl-4 méthoxy-5 indole II₉.

a) 10 g de **IV₉** sont saponifiés par la potasse alcoolique. On récupère 6,8 g d'acide brut séché soigneusement sous vide. 5,5 g d'acide sont décarboxylés dans 100 cm^3 de quinoline à reflux pendant 2 h en présence d'un peu de poudre de cuivre. On refroidit, on jette dans 500 cm^3 d'eau et on neutralise par acide chlorhydrique concentré. On extrait soigneusement en milieu acide par le chlorure de méthylène. On lave, sèche, décolore au noir animal. On obtient 2,8 g de **II₉** sous forme d'une huile qui cristallise rapidement: $Rdt = 51\%$, $F = 129^\circ\text{C}$ (tétrachlorure de carbone-chlorure de méthylène).

Le nitrile **II₉** peut être chromatographié sur gel de silice Merck avec du chlorure de méthylène comme éluant. Le nitrile **II₉** a été comparé avec son isomère cyanométhyl-3 méthoxy-5 indole **I₉** préparé à partir de la méthoxy-5 gramine.

b) Le nitrile **II₇** est méthylé sous azote selon la technique habituelle et le nitrile obtenu est identique à **II₉**.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ON}_2$: Calc. %: C 70,95 H 5,41 N 15,05
Tr. : 71,10 5,62 15,03.

Aminoéthyl-4 méthoxy-5 indole II₁₀.

a) 500 mg de **II₉** sont hydrogénés dans 50 cm^3 de méthanol ammoniacal en présence de nickel de Raney à 100 kg/cm^2 à 50°C pendant 6 h. Après traitement habituel on isole 260 mg (52 %) d'huile incolore qui cristallise en quelques jours au réfrigérateur. $F = 80-81^\circ\text{C}$.

b) 1 g de **II₉** est réduit par l'hydruure de lithium-aluminium dans un mélange tétrahydrofurane-éther (50/50). L'huile incolore (650 mg, 65 %) distillée sous vide (10^{-3} mm) dans un tube à boule, cristallise au bout d'un jour, $F = 80-83^\circ\text{C}$.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2$: Calc. %: C 69,44 H 7,42 N 14,73
Tr. : 69,57 7,44 14,75.

Acide méthoxy-5 indole-4 acétique II₁₁.

On porte à reflux sous azote pendant 8 h, 0,25 g de **II₉**, 1 cm^3 de soude à 30 % et 1 cm^3 d'éthanol à 95° . Après dilution à l'eau, traitement au noir animal et acidification (pH = 5) l'acide **II₁₁** précipite: 0,22 g, 85 %, $F = 167^\circ\text{C}$.

Diméthylaminoéthyl-4 méthoxy-5 indole II₁₃.

L'amide **II₁₂** est préparé par la méthode de l'anhydride mixte (chloroformate d'éthyle en présence de triéthylamine) à partir de l'acide **I₁₀** brut. $F = 257^\circ\text{C}$ (tétrachlorure de carbone).

300 mg de **II₁₂** bruts sont réduits par l'hydruure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofurane. Après sublimation sous vide (10^{-3} mmHg), on obtient 220 mg de **II₁₃**: 77 %; $F = 138-140^\circ\text{C}$.

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$:

Calc. %: C 71,52 H 8,31 O 7,33 N 12,83
Tr. : 71,71 8,26 7,54 12,67.

Spectre IR: $3\,200-2\,700\text{ cm}^{-1}$, massif N—H et N—CH₃; 870, 850, 790, 770, 725 cm^{-1} , bandes aromatiques.

Éthoxycarbonyl-2 formyl-3 hydroxy-5 indole III₁₄.

On prépare à 5°C une solution de 2 cm^3 d'oxychlorure de phosphore dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Au bout d'1/4 h, on ajoute 0,9 g de **III₂**, on porte à 90°C en 10 mn, puis à 110°C pendant 5 mn. La solution brune est jetée dans un mélange glace-acide chlorhydrique 2 N et agitée pendant 1 h. On filtre et sèche (0,8 g, 77 %, $F = 250^\circ\text{C}$).

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: Calc. %: C 61,80 H 4,75 N 6,01
Tr. : 61,67 4,56 6,06.

Spectre IR: $3\,300\text{ cm}^{-1}$ bande large NH, O—H et —CHO; $1\,695\text{ cm}^{-1}$ carbonyle de l'ester; $1\,640\text{ cm}^{-1}$ carbonyle de l'aldéhyde; 875, 810, 780, 735 cm^{-1} , bandes aromatiques.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}} = 220$ (18 400), 250 (16 400), 330 (12 500), épaulement à 370 nm .

En milieu basique: 262 (9 600), 278 (10 000), 365 (14 000), épaulement à 420 (7 800) nm.

Éthoxycarbonyl-2 formyl-4 hydroxy-5 indole IV₁₄.

On chauffe au bain d'huile à 160° pendant 2 h un mélange de 2,1 g de **III₂**, 1,5 g d'orthoformate d'éthyle et 1,25 g de *p*-anisidine. On refroidit; l'huile marron obtenue cristallise partiellement et est triturée avec 5 cm^3 de méthanol. Le précipité est filtré et recristallisé dans le méthanol: 2,2 g, 65 %, $F = 207^\circ\text{C}$.

Les 2,2 g d'imine ainsi obtenus sont mis en suspension dans 100 cm^3 d'acide chlorhydrique 4 N pendant 1 h à $50-60^\circ\text{C}$. Après extraction au chloroforme et évaporation du solvant on obtient 1,1 g de cristaux jaunes (74 %) recristallisés dans l'acétone, $F = 220^\circ\text{C}$.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: Calc. %: C 61,80 H 4,75 N 6,01
Tr. : 61,27 4,81 5,92.

Spectre IR: $3\,320\text{ cm}^{-1}$, N—H, pas de bande O—H; $1\,695\text{ cm}^{-1}$, ester; $1\,635\text{ cm}^{-1}$, carbonyle de l'aldéhyde; 870, 830-820, 772, 750 cm^{-1} , bandes aromatiques.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}} = 216$ (10 000), 258 (4 800), 350 (6 700) (bande très large) nm.

En milieu basique: $\lambda_{\text{max}} = 214$ (14 500), 238 (9 200), 330 (6 100) (bande très large), 422 (5 700) nm.

Éthoxycarbonyl-2 formyloxy-5 indole III₁₅.

III₁₅ a été obtenu en traitant **III₂** dans les conditions de formylation en -3 de l'indole (*Org. Synth.*, IV, p. 539), $F = 147^\circ\text{C}$.

Spectre IR: $3\,310\text{ cm}^{-1}$, N—H; $1\,740\text{ cm}^{-1}$, carbonyle du groupe formyloxy; $1\,690\text{ cm}^{-1}$, carbonyle de l'ester; 900, 850, 825, 790, 770, 740 cm^{-1} , bandes aromatiques.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}} = 225, 295\text{ nm}$ (bande symétrique sans épaulement à 340 nm comme **III₂**).

Allyloxy-5 éthoxycarbonyl-2 indole III₂₁.

2,1 g de **III₂** sont dissous dans 100 cm^3 d'acétone anhydre. Après addition de 3 g de carbonate de potassium anhydre de 3 cm³ de bromure d'allyle, on porte 24 h à $45-50^\circ\text{C}$. On ajoute 100 cm^3 d'eau et un excès de soude à 10 %. On extrait, lave à la soude 0,1 N et sèche: 2 g, 82 %, $F = 106^\circ\text{C}$.

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$:

Calc. %: C 68,55 H 6,16 O 19,57 N 5,71
Tr. : 68,99 5,98 19,88 5,53.

Spectre IR: $3\,310\text{ cm}^{-1}$, N—H; $1\,690\text{ cm}^{-1}$, carbonyle de l'ester $1\,630, 1\,000, 925\text{ cm}^{-1}$, vinyle; 845, 805, 770, 735 cm^{-1} , bandes aromatiques.

Par acidification des eaux-mères, on récupère un peu de produit de départ **III₂** et du produit de C-alkylation **IV₂₅** séparable par chromatographie sur colonne (kieselgel/CH₂Cl₂-méthanol: 98/2).

Allyl-4 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole IV₂₅.

1,5 g de **III₂₁** est placé dans un ballon de 100 cm^3 à demi rempli de billes de verre (diamètre 2 mm) muni d'un agitateur mécanique lent. On chauffe sous azote au bain d'huile à 175° pendant 1/2 h, et on monte rapidement quelques minutes à $210-220^\circ\text{C}$. Après refroidissement on extrait la fraction acide par la soude diluée (0,2 N) et on acidifie. Après traitement habituel on obtient 1,4 g de **IV₂₅**, 93 %, $F = 169-171^\circ\text{C}$ (acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Allyl-4 éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole IV₂₆.

1 g de **IV₂₅** est méthylé par le sulfate de méthyle dans l'acétone (100 cm^3) en présence de carbonate de potassium anhydre (0,8 g) (24 h à 50°C). On obtient 1 g de **IV₂₆**, 95 %, $F = 94^\circ\text{C}$.

Analyse $C_{15}H_{17}O_3N$:

Calc. % :	C 69,48	H 6,61	O 18,51	N 5,40
Tr. :	69,57	6,73	18,42	5,78.

Allyloxy-5 indole II_{24} .

Préparation identique à celle de III_{24} en partant de l'hydroxy-5 indole. Le produit brut est chromatographié sur colonne (kieselgel/chlorure de méthylène puis chlorure de méthylène-méthanol 98/2). On obtient 65 % de II_{24} (huile incolore).

Par acidification et extraction des eaux basiques puis chromatographie on peut isoler encore 15 % d'un produit identique à II_{25} par chromatographie sur couche mince et spectroscopie IR et 0 à 5 % de produit de départ suivant les essais.

Allyl-4 hydroxy-5 indole II_{25} .

La transposition est réalisée dans des conditions analogues à celle donnant IV_{25} . On ne chauffe qu'1/4 h à 175-180 °C. Par refroidissement II_{25} cristallise. On peut le purifier par chromatographie selon les méthodes décrites plus haut. Rdt = 91 %, F = 49 °C.

Analyse $C_{11}H_{11}ON$:

Calc. % :	C 76,27	H 6,40	O 9,24	N 8,09
Tr. :	76,56	6,49	9,55	7,82.

Chlorure de l'acide éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole glyoxylique-4 IV_{17} .

A une solution de 6 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 60 cm³ de dichloroéthane à reflux, on ajoute en 10 mn une solution de 4,4 g de III_2 dans 100 cm³ de dichloroéthane chaud. Après 3 à 4 h de reflux, on refroidit, filtre, lave la poudre rouge au dichloroéthane. F = 244-246 °C (brut).

Spectre IR: 3 350 cm⁻¹, N—H et O—H; 1 825 cm⁻¹, carbonyle du chlorure d'acide; 1 720-1 670 cm⁻¹, ester et carbonyle en 4; 850, 820, 770 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 N,N-diméthyl glyoxamide-4 indole IV_{19} .

IV_{17} brut est mis en suspension dans du benzène anhydre que l'on sature de diméthylamine gazeuse à température ordinaire. Après filtration du précipité formé, dissolution dans le chloroforme, lavage à l'acide dilué, au bicarbonate et à l'eau, séchage, évaporation du solvant sous vide, on obtient 4,9 g (aiguilles jaunes), 74 %, F = 170 °C (chloroforme).

Analyse $C_{15}H_{19}O_5N_2$:

Calc. % :	C 59,20	H 5,30	O 26,29	N 9,21
Tr. :	59,06	5,01	26,41	9,52.

Spectre IR: 3 300 cm⁻¹, N—H (très peu de O—H); 1 700 cm⁻¹, carbonyle de l'ester; 1 640 cm⁻¹, carbonyle de l'amide; 1 620-1 610, carbonyle en position 4 (ortho — O—H); 820, 760, 750 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Spectre UV: λ_{max} = 220 (15 200), 260 (9 000), 355 à 370 (11 700) nm.

En présence de soude: λ_{max} = 225 (18 000), 322 (12 100), 432 (9 700) nm.

Éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 N,N-diméthylglyoxamide-4 indole IV_{20} .

On dissout 1,1 g de IV_{19} dans 5 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute 0,6 g de carbonate de potassium anhydre puis, à 60 °C, 0,45 cm³ de sulfate de méthyle. Après 15 h d'agitation à 60-70 °C, on ajoute 50 cm³ d'eau. Le précipité obtenu est filtré, dissous dans le chloroforme, que l'on lave à la soude 0,2 N. Après séchage et évaporation, on chromatographie l'huile brute obtenue sur une colonne de silice; on élue au chlorure de méthylène jusqu'à ce que le premier anneau jaune passe: 0,16 g du dérivé IV_{20} méthylé en position -1.

On élue ensuite au chloroforme et on élimine les produits ainsi obtenus. Puis on élue avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (98/2). On obtient 0,85 g de IV_{20} pur: 74 %, F = 209 °C (chlorure de méthylène/éther de pétrole).

Analyse $C_{16}H_{18}O_5N$:

Calc. % :	C 60,37	H 5,70	O 25,13	N 8,80
Tr. :	60,47	5,75	24,99	8,86.

Spectre IR: 3 300 cm⁻¹, N—H; 1 695 cm⁻¹, carbonyle de l'ester; 1 655-1 640 cm⁻¹, carbonyles de l'amide et en position -4; 855, 830, 812, 790, 770, 750, 735 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Spectre UV: λ_{max} = 355 à 370 nm; ne change pas en milieu basique.

Éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 (α-hydroxy N,N-diméthylacétamide)-4 indole IV_{21} .

A 2 g de IV_{19} dissous dans 150 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute à 60-70 °C, 1 g de borohydrure de sodium par petite quantité. Après 1/4 h on ajoute 200 cm³ d'eau, on ajuste le pH à 3 puis on extrait à l'aide de 500 cm³ de chloroforme. On recristallise dans l'éthanol à 95°: 3 g, 85 % (une molécule d'alcool de cristallisation). F = 166-168 °C.

Spectre IR: 3 340 cm⁻¹, N—H; 3 460, 3 200 cm⁻¹, O—H; 1 690 cm⁻¹, ester; 1 630 cm⁻¹, amide; 880, 850, 830, 805, 780, 755 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 (α-hydroxy N,N-diméthylacétamide)-4 indole IV_{22} .

IV_{21} est méthylé par le sulfate de méthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium anhydre. Rdt = 61 %, F = 187 °C (éthanol).

Analyse $C_{16}H_{20}O_5N$:

Calc. % :	C 59,99	H 6,29	O 24,97	N 8,75
Tr. :	59,86	6,16	24,76	8,86.

Spectre IR: 3 410 cm⁻¹, —O—H; 3 305 cm⁻¹, N—H; 1 690 cm⁻¹, ester; 1 640 cm⁻¹, amide; 870, 830, 780, 760 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Méthoxy-5 (α-hydroxy N,N-diméthylacétamide)-4 indole II_{22} .

On saponifie 1,8 g de IV_{22} par la potasse alcoolique (1 h à 50 °C), et l'acide obtenu décarboxylé dans 10 cm³ de quinaldine en présence d'un peu de poudre de cuivre. Après refroidissement et élimination de la quinaldine par extraction en milieu acide, l'huile obtenue est cristallisée dans l'éthanol: 0,77 g, 53 %, F = 135 °C.

Spectre IR: 3 400-3 300 cm⁻¹, N—H et O—H; 1 640 cm⁻¹, amide; 850, 810, 790, 740 cm⁻¹, bandes aromatiques.

N,N-diméthyl hydroxy-2 (méthoxy-5' indole-4')-2 éthylamine II_{23} .

II_{22} est réduit par un excès d'hydruure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofurane à reflux pendant 3 h. Après hydrolyse et collage de l'alumine, évaporation du solvant, la gomme obtenue est sublimée. Rdt = 45 %, F = 148 °C (acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Analyse $C_{13}H_{18}O_2N_2$: Calc. % :

C 66,64	H 7,74	N 11,96
Tr. :	66,56	7,71 11,86.

Lactone IV_{18} (dione-4,5 éthoxycarbonyl-2 aza-1 oxa-6 as-indacène).

1 g d'amide IV_{19} est dissous dans 20 cm³ d'acide acétique. On ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et un épais précipité orange de la lactone IV_{18} se forme. F = 235-240 °C.

Spectre IR: 3 300 cm⁻¹, N—H; 1 815 cm⁻¹, lactone; 1 725 cm⁻¹, carbonyle en -4; 1 700 cm⁻¹, ester; autres bandes importantes: 1 590, 1 250, 825, 770, 740, 700 cm⁻¹.

Acide (éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5) indole-4 glyoxylique.

La lactone IV_{18} est chauffée vers 70-80 °C dans un mélange acide acétique-eau (50/50). Par refroidissement l'acide précipite (paillettes jaunes), F = 238 °C (Dec.).

Spectre IR: 3 310 cm⁻¹, N—H; 3 600-2 500 cm⁻¹, O—H acide et phénolique; 1 720 cm⁻¹, acide; 1 690 cm⁻¹, ester; 865, 830, 760, 740 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Dithiocétal de la lactone **IV₁₈**.

A 30 °C, on ajoute 3 g d'amide **IV₁₉** à 10 cm³ d'éthanol contenant 1,5 g d'acide chlorhydrique anhydre. Après addition de 1,2 cm³ d'éthane-dithiol, on chauffe au bain d'huile à 60-70 °C pendant 20 à 30 mn. Un précipité blanc cristallin apparaît. On met au réfrigérateur, puis on filtre : 3,2 g; 97 %; F = 225 °C (chloroforme).

Analyse **C₁₅H₁₃O₄NS₂**:

Calc. %: C 53,73 H 3,91 N 4,18 S 19,10
Tr. : 53,94 4,06 4,22 19,07.

Spectre IR: 3 310 cm⁻¹, N—H; 1 805 cm⁻¹, carbonyl de la lactone; 1 695 cm⁻¹, ester; 800, 780, 770, 755 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Acétoxy-5 β-acétoxyéthyl-3 éthoxycarbonyl-2 indole **III₂₈**.

On sature d'éthylène une suspension de 1,6 g d'acétate mercurique dans un mélange de 30 cm³ d'acide acétique et 5 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute alors 1,1 g de **III₂** puis 0,9 g d'acide perchlorique à 60 %. On chauffe pendant 10 mn à 60° puis pendant 2,5 h à 75-80 °C. On refroidit et filtre sur célite le précipité gris formé. Après addition d'eau, de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralisation on extrait le filtrat au chloroforme, sèche et évapore le solvant sous vide. L'huile marron obtenue est chromatographiée sur colonne (kieselgel/chlorure de méthylène). On obtient 1,95 g (59 %) d'une huile incolore qui cristallise rapidement, F = 134 °C (chlorure de méthylène-éther de pétrole).

Analyse **C₁₇H₁₉O₆N**:

Calc. %: C 61,25 H 5,75 O 28,80 N 4,20
Tr. : 61,25 5,87 28,45 4,29.

Spectre IR: 3 320 cm⁻¹, N—H; 1 760 cm⁻¹, acétate en -5; 1 730 cm⁻¹, acétate en β; 1 690 cm⁻¹, ester en -2; 830, 800, 780, 760 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Acétoxy-5 éthoxycarbonyl-2 indole **III₃₀**.

On chauffe à reflux pendant 4 h, 2,1 g de **III₂** dans l'anhydride acétique. Après concentration sous vide, **III₃₀** cristallise: 2,25 g, 90 %, F = 152 °C.

Spectre UV: λ_{max} = 225 (17 100), 294 (16 700) nm (bande symétrique).

Acétyl-4 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **IV₃₀**.

a) 0,4 g de **III₃₀** et 0,4 g de chlorure d'aluminium pulvérisé sont portés à reflux dans 15 cm³ de tétrachloroéthane. Après refroidissement et hydrolyse par l'acide chlorhydrique 2 N glacé, on extrait au chloroforme, sèche sous vide, **IV₂₉** cristallise: 0,31 g; 78 %; F = 254 °C.

Analyse **C₁₃H₁₃O₄N**:

Calc. %: C 63,15 H 5,30 O 25,89 N 5,67
Tr. : 63,25 5,45 25,77 5,57.

Spectre IR: 3 305 cm⁻¹, N—H; pas de O—H; 1 700 cm⁻¹, ester; 1 620 cm⁻¹, carbonyl en -4; 820, 775, 750 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Spectre UV: λ_{max} = 215 (18 500), 255 (7 900), 342 (14 100), épaulement à 360 (12 000) nm.

En présence de soude: λ_{max} = 215 (32 500), 235 (18 700), 335 (14 900), 410 (11 500) nm.

b) 1,1 g de **III₂**, 0,9 g de chlorure d'aluminium pulvérisé sont chauffés à 145 °C dans l'o-dichlorobenzène. Après addition de 2 à 3 cm³ de chlorure d'acétyle on maintient 2 h à 145-150 °C. On hydrolyse et extrait comme ci-dessus. Rdt = 54 %, F = 242-244 °C.

Acétyl-3 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **III₃₀**.

a) 0,4 g de **III₃₀** et 0,4 g de chlorure d'aluminium sont agités pendant 24 h dans 5 cm³ de nitrobenzène anhydre. On ajoute ensuite 15 cm³ d'acide chlorhydrique normal pendant 1 h. Après neutralisation au bicarbonate, on élimine le nitrobenzène par distillation azéotropique avec de l'eau sous vide partiel. Le

résidu est trituré et lavé plusieurs fois au méthanol chaud. Par concentration du méthanol **III₂₉** précipite. On recristallise dans l'alcool: 0,26 g, 66 %, F = 194 °C.

Spectre IR: 3 500-3 200 cm⁻¹, O—H; 3 300 cm⁻¹, N—H; 1 690 cm⁻¹, ester; 1 620 cm⁻¹, carbonyl en 3α; 870, 805, 780, 750 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Spectre UV: λ_{max} = 224 (8 950), 250 (4 400), 320 (4 700) nm. En présence de soude λ_{max} = 225, 275 (5 000); 340 (3 950) nm. Épaulement à 410 nm.

b) Même méthode que ci-dessus en partant de 0,55 g de **III₂**, 0,45 g de chlorure d'aluminium, 1 cm³ de chlorure d'acétyle dans 8 cm³ de nitrobenzène. F = 193-194 °C.

Analyse **C₁₃H₁₃O₄N**:

Calc. %: C 63,15 H 5,30 O 25,89 N 5,67
Tr. : 62,79 5,25 26,01 5,52.

Bromo-4 éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole **IV₃₃**.

1,1 g de **III₁** dissous dans 50 cm³ d'acide acétique sont traités par 0,8 g de brome ajoutés goutte à goutte en 1/4 h environ. On laisse une nuit au réfrigérateur, on filtre le précipité qui s'est formé (0,4 g de **IV₃₃**).

Le filtrat est évaporé et chromatographié sur une colonne de kieselgel Merck avec un mélange chlorure de méthylène, éther de pétrole(50/50) comme éluant. Après quelques produits de tête que l'on élimine on obtient **IV₃₃** (0,8 g) pur, puis en fin de chromatographie **IV₃₃** contenant un peu du dibromé 3-4. Rdt = 82 %, F = 179 °C.

Spectre IR: 3 300 cm⁻¹, N—H; 1 690 cm⁻¹, ester; 900, 870, 805, 790, 770, 730 cm⁻¹, bandes aromatiques.

Spectre UV: λ_{max} = 226 (22 400), 300 (19 200).

Bromo-4 éthoxycarbonyl-2 hydroxy-5 indole **IV₃₁**.

Même mode opératoire que pour le dérivé méthoxylé **IV₃₃** (on utilise du chlorure de méthylène comme éluant). F = 161 °C.

Cyano-4 éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole **IV₃₄**.

On traite 2,95 g de **IV₃₃** par le cyanure cuivreux anhydre dans le diméthylformamide (70). On obtient 1,65 g de **IV₃₄**: 67 %, F = 199-202 °C.

Spectre IR: 3 300, 2 225, 1 690, 860, 805, 755, 730 cm⁻¹.

Spectre UV: λ_{max} = 220 (23 000), 345 (14 700) nm.

Éthoxycarbonyl-2 formyl-4 méthoxy-5 indole **IV₁₆**.

a) **IV₁₄** a été méthylé par le sulfate de méthyle dans le diméthylsulfoxyde en présence de carbonate de potassium anhydre. Rdt = 45 %, F = 216-220 °C.

b) **IV₃₄** a été réduit par l'hypophosphite de sodium selon la méthode de BACKEBERG et STASKURN (71). Le produit brut obtenu contient un peu de produit de départ qui peut être séparé par chromatographie sur colonne. Rdt = 62 %, F = 214-217°. Point de fusion mélange avec le produit obtenu par la méthode a) non abaissé.

Spectre IR: 3 300, 1 690, 1 660, 830, 770, 755, 710 cm⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. HOFFMANN, *Die Mutterkorn Alkaloide*, F. Enke Verlag, Stuttgart; — F. C. UHLE et W. A. JACOBS, *J. org. Chem.*, 1945, **10**, 176; — A. STOLL et J. RUTSCHMANN, *Helv. Chem. Acta*, 1950, **33**, 67.
- (2) J. A. MOORE et M. RAHM, *J. org. Chem.*, 1961, **25**, 1109.
- (3) H. PLIENINGER et W. MÜLLER, *Chem. Ber.*, 1960, **93**, 2029; H. PLIENINGER et K. SUHR, *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 1980.
- (4) H. G. FLOSS, U. HORNEMANN, N. SCHILLING, K. KELLEY, D. GROEGER et D. ERGE, *J. amer. chem. Soc.*, 1968, **90**, 6500.
- (5) H. PLIENINGER, M. HÖBEL et V. LIEDE, *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 1618.
- (6) E. C. KORNFELD, E. J. KORNFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, D. E. MORISSON, R. G. JONES et R. B. WOODWARD, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3087.

- (7) O. YONEMITSO, P. CERUTTI et B. WITKOP, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 3941.
- (8) J. SZMUSZKOWICZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **96**, 843.
- (9) E. HARDEGGER et H. CORRODI, *Helv. Chem. Acta*, 1955, **38**, 468.
- (10) H. PLIENINGER, *Chem. Ber.*, 1955, **88**, 370.
- (11) M. JULIA, F. LE GOFFIC, J. IGOLEN et M. BAILLARGÉ, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 1071.
- (12) M. JULIA, F. LE GOFFIC, J. IGOLEN et M. BAILLARGÉ, *Tetrahedron Letters*, 1969, **20**, 1569.
- (13) H. PLIENINGER et G. WERST, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 2783.
- (14) H. PLIENINGER et T. SUEHIRO, *Chem. Ber.*, 1955, **88**, 550.
- (15) G. BÜCHI, *Chemistry of Natural Products*, International Symposium, Kyoto, 1964, **3**, 24.
- (16) M. R. BELL, R. OESTERLIN, A. L. BEYLER, H. R. HARDING et G. O. POTTS, *J. of Med. Chem.*, 1967, **10**, 264.
- (17) A. N. GRINEV, S. V. LATYPOVA, M. D. MASHKOVSKII, E. K. PANISHEVA et V. I. SHVEDOV, *Chem. Abstr.*, 1967, **67**, 90602 h.
- (18) R. A. ABRAMOVITCH et D. SHAPIRO, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 4589.
- (19) J. Y. LALLEMAND et T. BERNATH, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 4091.
- (20) *Organic Reactions*, **10**, 162.
- (21) J. B. BELL et H. G. LINDWALL, *J. org. Chem.*, 1948, **13**, 547.
- (22) F. TROXLER, *Helv. chim. Acta*, 1968, **51**, 1203.
- (23) G. OPITZ, α -Amino-alkylation, Verlag Chemie GMBH Weinheim/Bergstr., p. 9.
- (24) S. SWAMINATHAN et K. NARASIMHAM, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 889.
- (25) a) D. L. FIELDS, J. B. MILLER et D. D. REYNOLDS, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 2640; — b) W. SALZER et H. ANDERSAG, *Chem. Abstr.*, 1943, **37**, 5418; — c) Réf. (23), p. 285.
- (26) A. EK et B. WITKOP, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 5579.
- (27) J. SZMUSZKOWICZ, W. C. ANTHONY et R. V. HEINZELMANN, *J. org. Chem.*, 1960, **25**, 857.
- (28) a) Friedel-Crafts and Related Reactions, G. Olah, Interscience publishers, 1964, N.Y., p. 1214; — b) G. HAZEBROUQ, *Ann. Pharm. Françaises*, 1966, **24**, 793; — c) M. R. DE MAHÉAS, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1989; — d) A. VILSMEIER, *Chem. Z.*, 1951, **75**, 133; — e) J. HOUBEN et Th. WEYL, *Methoden der Organischen Chemie*, vol. VII/1, 1954, G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- (29) J. KOO, S. AVAKIAN et G. J. MARTIN, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 179.
- (30) *Org. Syntheses*, IV, p. 539.
- (31) F. KROHNKE, *Angew. Chem.*, 1953, **65**, 612.
- (32) J. THESING, *Chem. Ber.*, 1954, p. 507.
- (33) *Organic Reactions*, VIII, p. 197.
- (34) Y. OGATA, A. KAWASAKI et F. SUGIURA, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 5001.
- (35) F. TROXLER, *Helv. chim. Acta*, 1968, **51**, 1214.
- (36) H. B. HASS et M. L. BENDER, *Org. Synth. IV*, 1964, p. 932.
- (37) a) C. AGAMI, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1021; — b) J. BLOCH, *Ann. Chim.*, 1965, **10**, 419.
- (38) J. HARLEY-MASON et E. H. PAVRI, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 2565.
- (39) G. CASNATI, M. CRISAFULLI et A. RICCA, *Tetrahedron Letters*, 1965, **4**, 243.
- (40) E. B. KNOTT, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 976.
- (41) a) L. CLAISEN, *Chem. Ber.*, 1896, R, p. 763; — b) *Methoden der Org. Chemie*, Houben-Weyl, 7/1, 1954, p. 51; — c) J. B. SHOESMITH, J. HALDANE, *J. chem. Soc.*, 1924, p. 2405; — d) G. OLAH, Friedel-Crafts and Related Reactions, J. Wiley, N. Y. 1964 III/2, p. 1153; — e) H. GROSS, A. RIECHE et G. MATTHEY, *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 308.
- (42) a) M. E. SPEETER et W. C. ANTHONY, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 6208; — b) E. JUCKER, *Progress in Drug Research*, Birkhäuser, Vol. 2, 227; vol. 3, 151; vol. 6, 75.
- (43) C. D. NENITZESCU, I. NECOIU et M. ZALMAN, *Chem. Abstr.*, **53**, 17092d.
- (44) L. I. SMITH et R. R. HOLMES, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4294; — G. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, J. Wiley, N. Y. 1964 III/1, 605.
- (45) M. GIUA, *Elsevier's Encyclopedia*, 12 B, 1235, 1267; *Chem. Abstr.*, 1926, **20**, 1233.
- (46) B. CARDILLO, G. CASNATI, A. POCHINI et A. RICCA, *Tetrahedron*, 1967, p. 3771.
- (47) A. BUZAS, C. HOFFMANN et G. REGNIER, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 643.
- (48) J. THESING, *Chem. Ber.*, 1954, **87**, 692.
- (49) M. AYER, SHAFER et ROSENBAUGH, *Arch. Pharm.*, 1929, **267**, 571.
- (50) a) C. D. HURD et L. SCHMERLING, *J. amer. chem. Soc.*, 1937, **59**, 107; — b) B. CLAISEN, *Chem. Ber.*, 1912, p. 3157; c) *Organic Reactions*, II, 1.
- (51) N. KORNBLUM et A. P. LURIE, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, p. 2705.
- (52) C. D. HURD et R. W. MCNAMEE, *J. amer. chem. Soc.*, 1937, **59**, 104.
- (53) T. SUEHIRO et SUGIMORI, *Bull. Soc. chim. Japon*, 1967, **40**, 2925 et 2919.
- (54) T. SUEHIRO, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 905.
- (55) A. H. JACKSON et A. E. SMITH, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 989.
- (56) a) S. A. MILLER et R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1934, p. 1535; — b) G. B. BACHMAN et H. A. LEVINE, *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 2341; c) *Organic Reactions*, V, 94.
- (57) F. M. FURMAN, J. H. THELIN, D. W. HEIN et W. B. HARDY, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 1450.
- (58) *Elsevier's Encyclopedia*, 12 B, 1237.
- (59) a) *Organic Reactions*, V, 85; — b) J. SZMUSZKOWICZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 2819.
- (60) a) E. BIEKERT et T. FUNCK, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 363; — b) MERCK et Co, *Chem. Abstr.*, 1965, **63**, 18035.
- (61) M. JULIA, H. IGOLEN et J. LENZI, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 2291.
- (62) E. PFEIL et U. HARDER, *Angew. Chem.*, 1967, **79**, 188.
- (63) K. ICHIKAWA, S. FUKUSHIMA, H. OUCHI et M. TSUCHIDA, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 6005.
- (64) M. JULIA et R. LABIA, *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1969, **268**, 104.
- (65) G. SPENGLER et T. TROMMER, *Brennstoff-Chemie*, 1966, **47**, 3.
- (66) *Organic Reactions Mechanisms*, R. Breslow p. 108 (W. A. Benjamin, N. Y. 1965).
- (67) *Aromatic Rearrangements*, H. J. Shine p. 72 (Elsevier 1967).
- (68) *Friedel-Crafts and Related Reactions*, G. A. Olah III/1, p. 499.
- (69) a) *Ibid.*, II/1, 96 et 103; — b) R. STROH, R. SEYDEL et W. HAHN, *Angew. Chem.*, 1957, **69**, 699.
- (70) F. TROXLER, *Helv. chim. Acta*, 1968, **51**, 1214.
- (71) a) F. TROXLER, A. HARNISCH, G. BORMANN, F. SEEMANN et L. SZABO, *Helv. chim. Acta*, 1968, **51**, 1616; — b) O. G. BACKEBERG et B. STASKUN, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 3961.
- (72) W. R. BOEHME, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 2502.