

N° 192. — Recherches en série indolique.

V (*). — Préparation d'indolyl-3 acétamides et de tryptamines,

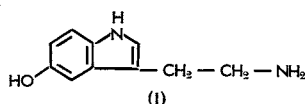
par Marc JULIA et Jean IGOLEN.

(Institut Pasteur, Service de Chimie Thérapeutique, 25, rue du Docteur-Roux, Paris, 15^e.)

(Manuscrit reçu le 12.4.62.)

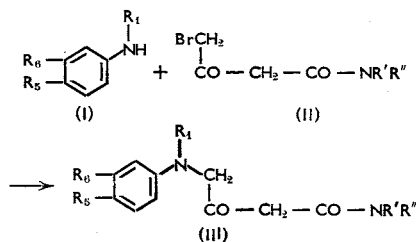
A partir d'acétoacétamides γ -bromés et d'amines aromatiques secondaires, on obtient des indolyl-3 acétamides qu'on réduit en tryptamines.

L'hydroxy-5 tryptamine ou sérotonine (en abrégé 5HT) (I) a suscité depuis sa découverte en 1947-1948 par Rapport d'une part, Erspamer d'autre part, de très nombreux travaux [pour une bibliographie récente voir (1)].



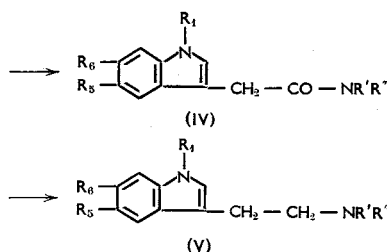
On a trouvé que la sérotonine agissait sur les vaisseaux sanguins, la musculature lisse; elle joue peut-être un rôle dans le psychisme. C'est pourquoi beaucoup d'efforts ont été déployés autour de cette structure comme on l'avait fait auparavant pour d'autres « médiateurs chimiques » comme l'adrénaline. La préparation et l'étude de composés apparentés devrait en effet conduire, d'une part, à définir ce qui, dans la molécule de sérotonine, est essentiel et ce qui ne l'est pas, et, d'autre part, à obtenir des antagonistes qui, sous certaines conditions, pourraient être utiles en thérapeutique. A côté de composés non indoliques, de nombreux composés de la série indolique se sont montrés antagonistes de la sérotonine dans tel ou tel de ses effets (cf. p. exemple 2, 3). Un de ces composés, la benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 tryptamine ou B.A.S. (4, 5) s'est fait remarquer par son action sur l'excès de tension artérielle.

Ces résultats encourageants nous ont conduits à préparer des amines indoliques, en particulier des tryptamines (6).



Nous avons utilisé la méthode de synthèse d'indoles dite de BISCHLER par action d'amines aromatiques sur des cétones α -halogénées. Avec des γ -bromo β -cétoesters, facilement accessibles par bromuration des β -cétoesters (7), et des amines aromatiques secondaires, on obtient des esters indolyl-3 acétiques N-substitués (8). Il a été montré sur un exemple (16) que le γ -bromo acétoacétanilide se prête à la même réaction de synthèse d'indoles, donnant ici l'anilide d'un acide indolyl-3 acétique. Comme des amides indolylacétiques sont des intermédiaires raisonnables pour accéder à des tryptamines, nous avons étudié les possibilités de cette variante. Les γ -bromo β -cétoamides

sont très facilement accessibles par bromuration des β -cétoamides. Ainsi HASEGAWA (9) a obtenu le γ -bromo acétoacétanilide (II, $R' = H$, $R'' = Ph$) que nous avons utilisé pour nos premiers essais.



La condensation avec la méthylaniline de (II, $R' = H$, $R'' = Ph$) a été effectuée, au lieu du benzène utilisé précédemment où le γ -bromoacétoacétanilide est trop peu soluble, dans le diméthylformamide et a donné le méthylanilino-4 acétoacétanilide (III, $R' = H$, $R'' = Ph$, $R_1 = CH_3$, $R_5 = R_6 = H$) cristallisé. Cette aminocétone a ensuite été cyclisée par chauffage avec du chlorure de zinc anhydre, suivant une technique classique pour ces préparations d'indoles, en méthyl-1 indolyl-3 acétanilide (IV, $R' = H$, $R'' = Ph$, $R_1 = CH_3$, $R_5 = R_6 = H$) $F = 111-112^\circ$. Le rendement sur les deux étapes est de 42 %. On peut obtenir plus simplement le même indole mais avec un rendement moins bon (24 %) par ébullition prolongée de méthylaniline et de γ -bromoacétoacétanilide dans l'alcool.

La structure du produit obtenu a été vérifiée par l'hydrolyse chlorhydrique qui donne l'acide N-méthyl indolyl-3 acétique, $F = 123-124^\circ$ (16).

On a condensé de la même manière avec le γ -bromoacétoacétanilide, l'éthylaniline, la N-benzylaniline, la N-benzyl *p*-anisidine, la N-méthyl *p*-benzyloxyaniline, la N-anisylaniline, la N-anisyl *p*-anisidine, la N-diméthoxy-3,4 benzyl *p*-anisidine et la N-méthylénedioxy-3,4 benzyl *p*-anisidine.

Les aminocétoamides ont en général été obtenus sous forme d'huiles brutes que l'on a soumises telles quelles à l'action cyclisante du chlorure de zinc anhydre à chaud. Les indolyl-3 acétanilides ont été purifiés soit par cristallisation directe soit par filtration sur une colonne d'alumine.

Le chauffage avec le chlorure de zinc anhydre donne lieu à une réaction assez brutale; dans un cas nous avons remplacé cette technique par une ébullition de 15 h dans l'alcool absolu avec du chlorure de zinc anhydre, le rendement a été comparable aux meilleurs obtenus par la première technique.

Ces rendements ont varié de 13 à 46 %, ce qui n'est pas très élevé mais la simplicité de la méthode et sa souplesse nous ont conduits à la conserver. On peut en effet de cette façon préparer facilement les petites quantités nécessaires aux essais biologiques de nombreux dérivés indoliques diversement substitués sur le noyau indolique ce qui n'est

(*) N° IV Bull. Soc. Chim., 1962, 1037.

pas très commode avec les synthèses habituelles du noyau indolique qui nécessitent des arylhydrazines ou des nitrotoluenes ou des aldéhydes *o*-nitrobenzoïques convenablement substitués. Par contre une limitation de la méthode est qu'elle ne s'applique directement qu'aux amines aromatiques secondaires, conduisant à des indoles N-substitués. Cette limitation a pu être écartée, d'ailleurs, par usage des *N*-benzylanilines et débénzylation des *N*-benzylindoles obtenus (10). Le remplacement des deux étapes : condensation et cyclisation par une seule opération : ébullition prolongée dans l'alcool (16) a permis une simplification supplémentaire du mode opératoire au prix d'une certaine réduction du rendement (observée dans les cinq cas où les deux méthodes ont été appliquées concurremment).

Les autres amides acétylacétiques sont aussi très facilement accessibles; ainsi le *N*-diéthylacétoacétamide a été préparé à partir d'ester acétylacétique et de diéthylamine d'après UTZINGER (11). La bromuration a conduit au dérivé γ -bromé qui n'a pu être distillé sans décomposition et a dû, pour cela, être employé brut.

La condensation avec diverses amines aromatiques secondaires et les cyclisations ont été conduites comme les précédentes; les *N*-diéthyl indolyl-3 acétamides n'ont pas en général cristallisé et ont été caractérisés par leurs picrates. Dans un cas où l'aminocétoamide (III) avait été obtenu cristallisé, le rendement de la cyclisation a été de 83 % ce qui montre que la modicité relative de certains rendements globaux doit être imputée à la première étape : condensation.

Les indolyl-3 acétanilides ou indolyl-3 diéthylacétamides ont été réduits en amides correspondantes par l'hydruure de lithium aluminium par ébullition prolongée dans l'éther suivant la technique habituelle (5). Les tryptamines obtenues ont été isolées sous forme de chlorhydrates avec des rendements de 38 à 75 %.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope Kofler sauf ceux qui sont indiqués F_{inst} qui ont été pris par projection sur un bloc Maquenne. Les uns comme les autres ne sont pas corrigés.

Amines aromatiques.

Les *N*-méthyl-, *N*-éthyl- et *N*-benzyl anilines étaient des produits commerciaux redistillés.

La *N*-benzyl *p*-anisidine a été préparée par hydrogénation de la base de Schiff convenable (12).

La *N*-méthyl *p*-benzyloxyaniline a été préparée (par M^{me} Lenzi) à partir de *N*-méthyl *p*-aminophénol.

La *N*-anisyl aniline a été obtenue par hydrogénation catalytique (PtO_2 , ACOEt) de la base de Schiff aniline-aldéhyde anisique (12, 13). C'est une huile jaune $E_{b,15} = 206-208^\circ$ qui cristallise $F = 48-49^\circ$ (de l'alcool).

Pour préparer la *N*-anisyl-*p*-anisidine, on a d'abord condensé la *p*-anisidine et l'aldéhyde anisique en base de Schiff ($F = 142^\circ$, de l'alcool, 96 %) et hydrogéné celle-ci dans l'acétate d'éthyle par le nickel de Raney à 75° sous 150 kg. L'amine est recristallisée dans l'alcool : paillettes, $F = 94-95^\circ$ (90 % sur la base de Schiff, 86 % global).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: PM = 243,30 : Calc. % : C 74,07 H 6,99
Tr. : 74,19 6,94

Pour la *N*-(diéthoxy-3,4 benzyl) *p*-anisidine, on a préparé de même la base de Schiff à partir de *p*-anisidine et d'aldéhyde diéthoxy-3,4 benzoïque : $F = 96-98^\circ$, de l'alcool (84 %) et l'a hydrogénée à pression et température ordinaires dans l'acétate d'éthyle en présence de platine d'Adams. On obtient une huile jaune $E_{b,15} = 210-212^\circ$ qui cristallise (80 % sur la base de Schiff, 67 % global) $F = 54-55^\circ$ (de l'éther de pétrole).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, PM = 301,38 : Calc. % : C 71,76 H 7,64
Tr. : 71,98 7,75

A partir de pipéronal et de *p*-anisidine, on a obtenu la base de Schiff (14) $F = 119-120^\circ$, de l'alcool (94 %) et l'a hydrogéné

comme la précédente. La *N*-pipéronyl *p*-anisidine a été obtenue (90 % global) cristallisée, $F = 76-78^\circ$, de l'alcool.

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, PM = 257,28 : Calc. % : C 70,04 H 5,84
Tr. : 70,24 5,87

Indolyl-3 acétanilides substitués.

1) Méthyl-1 indolyl-3 acétanilide, 3711 CT.

a) Cyclisation par le chlorure de zinc.

γ -Bromo acétoacétanilide (9) 5,12 g (0,02 M)
N-méthylaniline 4,28 g (0,04 M)
Diméthylformamide 18 cm³

5,12 g de γ -bromo acétoacétanilide dissous dans 12 cm³ de diméthylformamide et 4,28 g de *N*-méthylaniline dans 6 cm³ du même solvant sont laissés au repos pendant une nuit. Le mélange orangé fonce légèrement, 300 cm³ d'eau sont alors ajoutés; la solution se trouble et l'huile brune qui précipite est extraite au benzène.

La portion aqueuse qui contient du bromhydrate de *N*-méthylaniline est alcalinisée; l'amine qui précipite est extraite à l'éther. La solution étherée est lavée jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On récupère ainsi 1,42 g de *N*-méthylaniline (66 %).

La phase benzénique après lavage est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient une huile brune qui cristallise.

F (alcool à 80 %) = $90-91^\circ$; obtenu 4,15 g (80 %).

Une analyse nous confirme qu'il s'agit bien de l'aminocétone intermédiaire : le méthylanilino-4 acétoacétanilide.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 282,33 : Calc. % : C 72,30 H 6,42
Tr. : 71,98 6,48

4 g de ce produit et 4 g de chlorure de zinc, préalablement fondu sous vide et broyé très finement, sont chauffés au bain d'huile. A 98° le mélange réactionnel mousse fortement, la température est maintenue à $100-110^\circ$ pendant 45 mn. Après refroidissement, le contenu du ballon qui s'est solidifié est redissous à chaud dans un mélange de 40 cm³ d'acide chlorhydrique 4 N et de 160 cm³ de benzène. La couche organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu cristallin blanc jaune (3,4 g) dont le point de fusion varie de 92 à 112° .

Ces cristaux sont dissous dans 50 cm³ de benzène et la solution est filtrée sur colonne d'alumine : 10 fractions de 20 cm³ environ sont recueillies. Après évaporation du solvant, les fractions 4 à 9 donnent 2,65 g de produit cristallin blanc qui est recristallisé dans l'alcool à 80 % $F = 111-112^\circ$ (aiguilles).

Rdt = 2,25 g (42,5 % global).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, PM = 264,32 : Calc. % : C 77,24 H 6,09
Tr. : 77,18 5,89

b) Cyclisation par reflux dans l'alcool absolu.

γ -bromo acétoacétanilide 5,12 g (0,02 M)
N-méthylaniline 4,28 g (0,04 M)
Alcool absolu 90 cm³

La solution est chauffée à reflux pendant 18 h, puis concentrée sous pression réduite; 200 cm³ d'eau sont ajoutés au résidu et l'huile brune qui précipite est extraite au benzène.

La portion aqueuse, traitée comme nous venons de l'indiquer dans la partie précédente, donne 1,75 g de *N*-méthylaniline; le rendement de condensation est donc de 82 %.

La portion benzénique après lavage et séchage, donne 1,8 g d'une huile brune qui cristallise en partie. Un point de fusion du mélange, avec l'amide précédent préparé de manière différente, ne montre pas de dépression.

$F = 111-112^\circ$, Rdt = 1,2 g (24 %).

c) Identification.

Méthyl-1 indolyl-3 acétanilide 200 mg
Acide chlorhydrique 5 N 15 cm³

Après un reflux de 1 h 30 la solution est refroidie une nuit à la glacière. Le précipité cristallin est essoré, lavé à l'eau et séché

sous vide. L'acide méthyl-1, indolyl-3 acétique est recristallisé dans l'eau.

F = 125-127°; Litt. (15) F = 127-128°.

2) *Ethyl-1 indolyl-3 acétanilide, 3704 CT.*

γ -bromo acétoacétanilide	7,68 g	(0,03 M)
N-éthylaniline	7,28 g	(0,06 M)
Diméthylformamide	28 cm ³	

a) Cyclisation par le chlorure de zinc.

Après 10 jours de repos, on récupère 3,1 g de N-éthylaniline (83 %) dans la phase aqueuse.

L'aminocétone intermédiaire isolée sous forme d'huile (7 g) qui ne cristallise pas est chauffée avec 7 g de chlorure de zinc à 120-130° pendant 1 h 30. L'huile obtenue après le traitement habituel cristallise.

F (alcool à 70 %) = 104-105°; prismes. Rdt = 3,1 g (37 %).

Analyse C₁₈H₁₈N₂O, PM = 288,34 :

Calc. % : C 77,66 H 6,52 N 10,06
Tr. : 77,74 6,70 9,98.

b) Cyclisation par reflux dans l'alcool absolu.

Sur les mêmes quantités, avec 115 cm³ d'alcool absolu. Après un reflux de 43 h, on récupère 2,37 g de N-éthylaniline (66 %). L'anilide obtenu sous forme d'huile ne cristallise qu'après filtration sur colonne d'alumine.

F = 104-105°. Rdt = 2,1 g (25 %).

3) *Benzyl-1 indolyl-3 acétanilide, 3712 CT.*

γ -bromo acétoacétanilide	5,12 g	(0,02 M)
N-benzylaniline	7,32 g	(0,04 M)
Diméthylformamide	24 cm ³	

a) Cyclisation par le chlorure de zinc.

Après 5 jours de repos, on récupère 2,8 g de N-benzylaniline (72 %) dans la phase aqueuse. Le produit de condensation : 6,95 g d'huile est cyclisé par chauffage à 110-115° pendant 1 h avec 7 g de chlorure de zinc. L'indolyl-3 acétanilide cristallise.

F (alcool) = 127-128°; aiguilles. Rdt = 2,4 g (35 %).

Analyse C₂₃H₂₀N₂O, PM = 340,41 : Calc. % : C 81,84 H 5,92
Tr. : 81,09 6,03

b) Cyclisation par reflux dans l'alcool absolu.

Sur les mêmes quantités avec 90 cm³ d'alcool absolu. Après un reflux de 44 h on récupère 2,3 g de N-benzylaniline (63 %). L'anilide est recristallisé une fois dans l'alcool absolu.

F = 126-127°. Rdt = 1,5 g (22 %).

4) *Benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide, 3713 CT.*

γ -bromo-acétoacétanilide	5,12 g	(0,02 M)
N-benzyl <i>p</i> -anisidine	8,52 g	(0,04 M)
Diméthylformamide	30 cm ³	

a) Cyclisation par le chlorure de zinc.

Après 5 jours de repos on récupère 1,8 g de N-benzyl *p*-anisidine (43 %). L'huile obtenue : 3,58 g est cyclisée par chauffage avec 3,5 g de chlorure de zinc 1 h à 115-125°.

L'indolyl-3 acétanilide est recristallisé dans l'alcool à 70 %. F = 136-137°. Rdt = 1,1 g (15 %).

Analyse C₂₄H₂₂N₂O₂, PM = 370,44 :

Calc. % : C 77,81 H 5,98 N 7,56
Tr. : 78,07 6,15 7,77

b) Cyclisation par reflux dans l'alcool absolu.

On obtient 1,7 g de N-benzyl *p*-anisidine (26 %). L'anilide cristallise après filtration sur colonne d'alumine.

F = 136-137°. Rdt = 1,4 g (13 %).

5) *Méthyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3 acétanilide, 3714 CT.*

γ -bromo acétoacétanilide	15,3 g	(0,06 M)
N-méthyl <i>p</i> -benzyloxy aniline	26,0 g	(0,12 M)
Alcool absolu	260 cm ³	

La cyclisation se fait par reflux 48 h dans l'alcool absolu.

On récupère 21,8 g de l'amine de départ : 84 %. L'indolyl-3 acétanilide est recristallisé dans le benzène.

F = 162-164°. Rdt = 4,5 (22 %).

Analyse C₂₄H₂₂N₂O₂, PM = 370,44 : Calc. % : C 77,81 H 5,98
Tr. : 78,00 5,97

6) *Anisyl-1 indolyl-3 acétanilide.*

γ -bromo acétoacétanilide	11 g	(0,043 M)
N-anisyl aniline	18,3 g	(0,086 M)
Alcool absolu	200 cm ³	

Après un reflux de 50 h on récupère 5,1 g d'amine : 56 %. L'indolyl-3 acétanilide est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 130-131°; aiguilles. Rdt = 2,3 g (15 %).

Analyse C₂₄H₂₂N₂O₂, PM = 370,44 : Calc. % : C 77,81 H 5,98
Tr. : 77,70 5,88

7) *Anisyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide, 3791 CT.*

γ -bromo acétoacétanilide	7,7 g	(0,03 M)
N-anisyl <i>p</i> -anisidine	14,6 g	(0,06 M)
Diméthylformamide	75 cm ³	

a) Cyclisation par le chlorure de zinc.

Après 7 jours de repos, le rendement de condensation est de 63 %. L'aminocétone sous forme d'huile : 10 g, est cyclisée par reflux dans l'alcool absolu une nuit avec 10 g de chlorure de zinc. Après traitement on obtient un produit qui est recristallisé dans l'alcool à 80 %.

F = 134°; prismes. Rdt = 5,2 g (43 %).

Analyse C₂₅H₂₄N₂O₃, PM = 400,46 : Calc. % : C 74,98 H 6,04
Tr. : 75,25 6,12

b) Cyclisation par reflux dans l'alcool absolu.

Reflux pendant 52 h avec 220 cm³ d'alcool absolu. On récupère 5,2 g d'amine de départ : 57 %. L'indolyl-3 acétanilide cristallise.

F = 133-134°. Rdt = 4,8 g (40 %).

8) *(Diéthoxy-3',4' benzyl)-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide 3792 CT.*

γ -bromo acétoacétanilide	4,8 g	(0,019 M)
N(diéthoxy-3',4' benzyl) <i>p</i> -anisidine	11,1 g	(0,037 M)
Alcool absolu	150 cm ³	

Après un reflux de 68 h, on récupère 4,6 g d'amine : 82 %. L'indolyl-3 acétanilide est recristallisé dans l'alcool méthylique.

F = 134-136°; aiguilles. Rdt = 4,1 g (46 %).

Analyse C₂₈H₃₀N₂O₄, PM = 458,54 :

Calc. % : C 73,36 H 6,59 N 6,11
Tr. : 73,58 6,80 5,98

9) *Pipéronyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide, 3793 CT.*

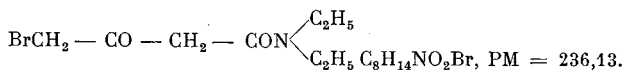
γ -Bromo-acétoacétanilide	12,5 g	(0,05 M)
N-pipéronyl <i>p</i> -anisidine	25,1 g	(0,1 M)
Alcool absolu	250 cm ³	

Après un reflux de 48 h, on récupère 8,1 g d'amine : 64 %. L'acétanilide est recristallisé dans le benzène.

F = 158-159°; aiguilles. Rdt = 5,5 (28 %).

Analyse C₂₈H₂₂N₂O₄, PM = 414,45 : Calc. % : C 72,42 H 5,34
Tr. : 72,22 5,23

γ -bromo N-diéthylacétoacétamide.



N-diéthylacétoacétamide (11)	15,7 g	(0,1 M)
Brome	16,0 g	(0,2 M)
Chloroforme	90 cm ³	

On a employé la même méthode que pour la bromuration de l'acétocétanilide; mais après concentration du chloroforme sous pression réduite, le résidu forme une masse blanche. Les cristaux isolés se transforment immédiatement en huile jaune et par distillation, il y a décomposition brutale à 100°. Cette matière première est donc employée sans purification.

Rdt brut = 20 g (84 %).

10) Methyl-1 indolyl-3 N-diéthylacétamide.

La condensation se fait dans le diméthylformamide et la cyclisation par le chlorure de zinc comme précédemment.

γ -bromo N-diéthylacétocétamide	4,72 g	(0,02 M)
N-méthylaniline	4,28 g	(0,04 M)
Diméthylformamide	20 cm ³	

1,7 g d'aniline sont récupérés dans la phase aqueuse (79 %). Le produit non cyclisé intermédiaire n'est pas isolé et après cyclisation, on obtient 1,3 g (28 %) d'huile jaune qui ne cristallise pas. Cette huile est dissoute dans le benzène et filtrée sur colonne d'alumine: on sépare ainsi un produit cristallin (0,25 g) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole. F = 80-81°.

Analyse C₁₅H₂₀N₂O, PM = 244,33: Calc. %: C 73,72 H 8,23
Tr. : 73,48 7,94

La portion huileuse qui n'a pas cristallisé a été traitée par une solution alcoolique d'acide picrique. Le picrate qui précipite, est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole 35-50°. F = 124-126°.

Analyse C₂₁H₂₃N₃O₈, PM = 473,41: Calc. %: C 53,27 H 4,89
Tr. : 53,20 5,03

Par filtration sur alumine d'une solution benzénique de ce picrate, on retrouve l'amide ci-dessus F = 80-81°.

11) Ethyl-1 indolyl-3 N-diéthylacétamide.

γ -bromo N-diéthylacétocétamide	18,88 g	(0,08 M)
N-éthylaniline	19,36 g	(0,16 M)
Diméthylformamide	70 cm ³	

Dans la portion aqueuse on récupère 7,3 g de N-éthylaniline (70 %). L'indolyl-3 N-diéthylacétamide ne cristallise pas, même après filtration sur colonne d'alumine. Rdt = 6,7 g (33 %); huile jaune.

Cet amide est caractérisé par un picrate qui est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb = 35-50°). F = 109-111°; aiguilles jaune orangé.

Analyse C₂₂H₂₅N₃O₈, PM = 487,46: Calc. %: C 54,22 H 5,14
Tr. : 53,96 4,89

12) Benzyl-1 indolyl-3 N-diéthylacétamide, 3739 CT.

γ -bromo N-diéthylacétocétamide	18,88 g	(0,08 M)
N-benzylaniline	29,88 g	(0,16 M)
Diméthylformamide	85 cm ³	

Le cétoamide intermédiaire a été isolé et recristallisé dans l'alcool absolu. Rdt = 7,1 g (29 %). F = 103-105°; aiguilles.

Analyse C₂₁H₂₆N₂O₂, PM = 338,45: Calc. %: C 74,52 H 7,69
Tr. : 74,74 7,48

Par cyclisation on obtient une huile qui cristallise: 5,3 g (83 %). F(alcool à 60 %) = 95-96°; prismes. Rdt (à partir du γ -bromo β -cétoamide) = 24 %.

Analyse C₂₁H₂₄N₂O: PM = 320,42, Calc. %: C 78,71 H 7,54
Tr. : 78,66 7,40

13) Benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 N-diéthylacétamide.

γ -bromo N-diéthylacétocétamide	18,88 g	(0,08 M)
N-benzyl p-anisidine	38,34 g	(0,16 M)
Diméthylformamide	85 cm ³	

L'indolyl-3 N-diéthylacétamide ne cristallise pas, même après filtration sur colonne d'alumine. Rdt = 12,1 g (38 %).

Cet amide est caractérisé par un picrate qui est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb = 35-50°). F = 133-135°; aiguilles jaunes.

Analyse C₂₈H₂₆N₂O₉, PM = 579: Calc. %: C 58,02 H 5,01
Tr. : 58,44 5,15.

Tryptamines substituées.

1) Benzyl-1 indolyl-3 N-phényl éthylamine.

Benzyl-1 indolyl-3 acétanilide	1 g	(0,003 M)
Hydruure de lithium-aluminium	0,25 g	(0,006 M)
Éther anhydre	300 cm ³	

La solution étherée a été chauffée 14 h à reflux. Le chlorhydrate est recristallisé plusieurs fois dans un mélange benzène-éther de pétrole. F_{inst} = 136-138°. Rdt = 400 mg (38 %).

Analyse C₂₃H₂₃N₂Cl, PM = 362,5:

Calc. %: C 76,11 H 6,37 N 7,70
Tr. : 75,80 6,28 7,30

2) Methyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3 N-phényl éthylamine, HCl, 3787 CT.

Méthyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3-acétanilide	2,2 g	(0,007 M)
Hydruure de lithium-aluminium	0,6 g	(0,014 M)
Éther anhydre	1 100 cm ³	

La solution étherée est chauffée 18 h à reflux. Le chlorhydrate est recristallisé trois fois dans l'alcool isopropylique. F_{inst} = 151-154°. Rdt = 1,1 g (47 %).

Analyse C₂₄H₂₅N₂OCl, PM = 392,5: Calc. %: C 73,37 H 6,66
Tr. : 73,58 6,62

3) Anisyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 N-phényl éthylamine HCl, 3798 CT.

Anisyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide	5 g	(0,012 M)
Hydruure de lithium-aluminium	0,9 g	(0,024 M)
Éther anhydre	1 600 cm ³	

A une suspension de 3 g d'hydruure de lithium-aluminium dans 1 600 cm³ d'éther anhydre on ajoute 5 g de l'amide finement broyé. Le mélange réactionnel est agité mécaniquement et chauffé à reflux pendant 27 h.

Le ballon est placé dans un bain de glace et après refroidissement, l'excès d'hydruure de lithium-aluminium est détruit par addition de quelques cm³ d'une solution de tartrate double de sodium et de potassium à 20 %. La phase étherée légèrement jaune est décantée, la portion aqueuse est extraite trois fois à l'éther. Les portions étherées sont réunies, lavées plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de soude et concentrées sous pression réduite.

On obtient 4,1 g d'une huile jaune qui ne cristallise pas. Cette amine est redissoute dans 100 cm³ d'éther anhydre; dans cette solution on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate obtenu est lavé plusieurs fois avec de l'éther anhydre sec et recristallisé dans l'alcool absolu.

F_{inst} = 147-149°. Rdt = 3,8 g (75 %).

Analyse C₂₅H₂₇N₂O₂Cl, PM = 422,5:

Calc. %: C 70,99 H 6,43
Tr. : 71,18 6,59.

4) Anisyl-1 indolyl-3 N-phényl éthylamine HCl, 3799 CT.

Anisyl-1 indolyl-3 acétanilide	1,9 g	(0,006 M)
Hydruure de lithium-aluminium	0,5 g	(0,012 M)
Éther anhydre	550 cm ³	

La solution étherée est chauffée 72 h à reflux. Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool absolu. F_{inst} = 151-153°; aiguilles. R = 1,25 g (62 %).

Analyse C₂₄H₂₅N₂OCl, PM = 392,5:

Calc. %: C 73,37 H 6,37 N 7,13
Tr. : 73,65 6,44 7,00.

5) (Diéthoxy-3',4' benzyl)-1 méthoxy-5 indolyl-3 N-phényl éthylamine.

(Diéthoxy-3',4' benzyl)-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide	1,2 g	(0,003 M)
Hydruure de lithium-aluminium	0,25 g	(0,006 M)
Éther-anhydre	450 cm ³	

La solution étherée est chauffée 27 h à reflux. Le chlorhydrate est recristallisé une fois dans l'alcool isopropylique, puis deux fois dans l'alcool absolu. $F = 142-144^\circ$. Rdt = 0,6 g (48 %).

Analyse $C_{28}H_{33}N_2O_3Cl$, PM = 480,5 : Calc. C 69,90 H 6,91
Tr. : 69,76 6,89.

6) *Pipéronyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 N-phényl éthylamine HCl*, 3800 CT.

Pipéronyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide 3,4 g (0,009 M)
Hydrure de lithium-aluminium 0,7 g (0,018 M)
Ether anhydre 900 cm³

La solution étherée est chauffée 27 h à reflux; Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool absolu.

$F_{inst} = 172-175^\circ$; aiguilles. Rdt = 2,1 g (60 %).

Analyse $C_{28}H_{28}N_2O_3Cl$, PM = 436,5 : Calc. % : C 68,73 H 5,72
Tr. : 69,06 5,85.

7) *Méthyl-1 indolyl-3 N-diéthyl éthylamine*.

Méthyl-1 indolyl-3 N-diéthylacétamide 1,1 g (0,005 M)
Hydrure de lithium-aluminium 0,38 g (0,01 M)
Ether anhydre 300 cm³

La solution étherée est chauffée à reflux pendant 40 h. Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool absolu.

$F = 203^\circ$; aiguilles. Rdt = 800 mg (66 %).

Analyse $C_{15}H_{23}N_2Cl$, PM = 266,82 : Calc. % : C 67,51 H 8,68
Tr. : 67,23 8,47.

8) *Ethyl-1 indolyl-3 N-diéthyl éthylamine*.

Ethyl-1 indolyl-3 N-diéthylacétamide 1,2 g (0,005 M)
Hydrure de lithium-aluminium 0,38 g (0,01 M)
Ether anhydre 300 cm³

La solution étherée est chauffée à reflux pendant 40 h. Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool isopropylique.

$F = 115-116^\circ$. Rdt = 700 mg (60 %).

Analyse $C_{16}H_{25}N_2Cl$, PM = 280,84 : Calc. % : C 68,44 H 8,96
Tr. : 68,12 8,88.

9) *Benzyl-1 méthoxy-5 N-diéthyl éthylamine HCl*, 3740 CT.

Benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 N-diéthylacétamide 4,2 g (0,012 M)
Hydrure de lithium-aluminium 0,95 g (0,024 M)
Ether anhydre 800 cm³

La solution étherée est chauffée 30 h à reflux Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool isopropylique. $F = 135^\circ$. Rdt = 2,8 g (55 %).

Analyse $C_{22}H_{29}N_2OCl$, PM = 372,93 : Calc. % : C 70,85 H 7,82
Tr. : 70,81 7,70

Travail réalisé avec l'aide du Comité d'Action Scientifique de Défense Nationale.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) B. MAUPIN, *Biologie Médicale*, 1960, 49, 75. V. ERSPARNER dans « Progrès des recherches pharmaceutiques. Edité par E. JUCKER, Birkhauser, Bâle, 1961, p. 151.
- (2) A. BURGER, *Medicinal Chemistry*, 2^e édition, Interscience, N.Y., 1960, p. 399, 567, 600.
- (3) J. JACOB, *Actual. Pharmacol.*, 1960, XIII, 131.
- (4) D. W. WOOLLEY et E. N. SHAW, *Federation Proc.*, 1955, 14, 307.
- (5) E. N. SHAW, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, 77, 4319.
- (6) Communication préliminaire M. JULIA, J. IGOLEN, M. FELIX et J. JACOB, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 250, 1741.
- (7) M. CONRAD, *Ber.*, 1896, 29, 1042; — M. S. KHARASH et al., *J. amer. chem. Soc.*, 1937, 59, 1655.
- (8) P. E. VERKADE, E. F. J. JANETZKY, E. G. G. WERNER et J. LIESTE, *Verslagen Ned. Akad. v. Wetenschappen*, *af. Natuur Kunde*, 1943, LII, 295; *Chem. Abstr.*, 1947, 41, 756; M. JULIA et G. TCHERNOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1960, 741.
- (9) M. HASEGAWA, *Pharm. Bull. Japan*, 1953, 1, 50; *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 12470.
- (10) M. JULIA, P. MANOURY et J. IGOLEN, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 251, 394.
- (11) G. H. UTZINGER, *Helv. chim. Acta*, 1952, 35, 1366.
- (12) A. J. ROE et J. A. MONTGOMERY, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 910.
- (13) J. M. BILLMAN et A. C. DIESING, *J. org. Chem.*, 1957, 22, 1068.
- (14) M. ROGOW, *Ber.*, 1898, 31, 175.
- (15) A. R. KATRITZKY, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 2581.
- (16) M. JULIA et J. LENZI, *Bull. Soc. chim.*, 1962, 1037.
- (17) F. E. KING et P. L'ÉCUYER, *J. chem. Soc.*, 1934, p. 1901.

N° 193. — Recherches en série indolique.

VI (*). — Sur quelques tryptamines substituées,

par Marc JULIA, Jean IGOLEN et Hanne IGOLEN.

(Service de Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, Paris, 15^e.)

(Manuscrit reçu le 12.4.62.)

Un certain nombre d'acides indolyl-3 acétiques diversement substitués ont été préparés à partir d'amines aromatiques secondaires et de β -cétoesters γ -bromés. Ces acides ont été transformés en tryptamines correspondantes par passage aux amides et réduction ou par passage à l'alcool et au dérivé bromé.

L'intérêt considérable soulevé par la découverte de la sérotonine et ses actions diverses a fait préparer de nombreux composés apparentés, parmi lesquels certains se sont montrés des antagonistes [pour une revue récente voir (1)] de la sérotonine dans l'un ou l'autre de ses effets.

Un grand nombre des composés étudiés appartenaient à la série indolique. Ils ont été obtenus le plus souvent soit à partir d'une matière première contenant déjà le noyau indolique, soit par la réaction de FISCHER (ou la variante

due à JAPP-KLINGEMANN) à partir d'arylhydrazines convenables.

Ces deux types de produits de départ ne sont pas très facilement accessibles. Aussi avons-nous cherché à parvenir au même but en utilisant la synthèse des indoles d'après BISCHLER qui utilise comme matières premières des amines aromatiques et des cétones halogénées.

Il était souhaitable de prendre une cétone halogénée telle que le composé indolique obtenu soit aussi près que possible du but recherché. Dans de précédents mémoires de cette série, il a été montré que l'ester γ -bromé acétylacétique facilement accessible par bromuration de l'ester

(*) Mémoire n° V: *Bull. Soc. chim.*, 1962, 1042.