

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.

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

Analyse $C_{25}H_{25}N_2O_3Cl$, 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, afd. 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.

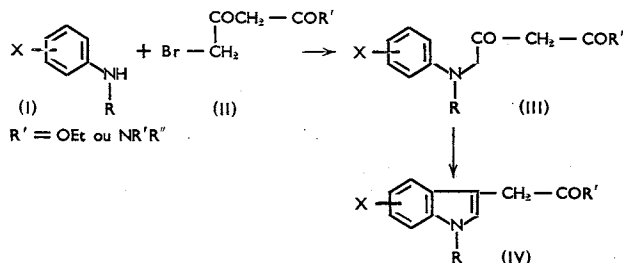
Ces deux types de produits de départ ne sont pas très facilement accessibles. Aussi avons-nous cherché à parvenir au même but en utilisant la synthèse des indoles d'après BISCHLER qui utilise comme matières premières des amines aromatiques et des cétones halogénées.

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.

acétylacétique dans des conditions convenables conduisait par réaction avec des amines aromatiques secondaires à des esters (ou des acides) indolyl-3 acétiques. Les rendements sont modérés mais la commodité de la méthode et l'accessibilité des produits de départ les rend acceptables (2).

A partir d'acétoacétanilide et de N,N-diéthylacétoacétamide γ -bromés on a de même obtenu des indolyl-3 acétanilides et des indolyl-3 N,N-diéthylacétamides qui purent être réduits en tryptamines substituées (3).



Dans le présent mémoire on a étudié la possibilité d'utiliser cette méthode pour préparer diverses tryptamines substituées en vue d'essais biologiques.

On est toujours passé par les esters indolyl-3 acétiques (pour leur préparation cf. partie expérimentale). La chaîne latérale ester acétique a été transformée en éthylamine plus ou moins substituée de diverses manières.

Dans une première voie, on a saponifié les esters en acides indolyl-3 acétiques qui, en général, cristallisent bien ce qui permet de s'assurer de la pureté du produit. Ces acides ont été transformés en amides NH_2 d'abord par la méthode de CHERBULIEZ et LANDOLT (4) : chauffage avec de l'urée, employée récemment par SHAW (5) dans des cas analogues, mais dans ce traitement on observe également la décarboxylation en scatole correspondant, ce qui abaisse le rendement, surtout pour les dérivés méthoxylés, et d'autre part elle est moins commode pour préparer les tryptamines substituées à cause de la nécessité de préparer les urées substituées convenables.

Nous avons utilisé quelquefois le chauffage en tube scellé des esters provenant de la réaction de BISCHLER, avec de l'ammoniac méthanolique qui nous a donné de bons résultats.

La transformation d'acides en amides par le dicyclohexylcarbodiimide nous a donné de bons résultats avec les amines primaires mais moins bons avec les secondaires.

Nous avons beaucoup utilisé la méthode aux anhydrides mixtes carboniques, très employée en synthèse peptidique. Les acides indolyl-3 acétiques se prêtent très bien à la réaction avec le chlorocarbonate d'éthyle et la triéthylamine et l'action de l'ammoniac ou des amines, même secondaires, conduit facilement et rapidement aux amides attendus.

Les amides primaires sont des solides fondant assez haut alors que certains des amides tertiaires n'ont pu être cristallisés mais seulement caractérisés par leur picrate et utilisés bruts pour la suite des opérations.

Les réductions de ces amides en tryptamines ont été effectuées très facilement par l'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther bouillant pendant plusieurs jours comme faisait SHAW (5). Les rendements obtenus (70 % environ) n'ont pas été améliorés en remplaçant l'éther par le tétrahydrofuranne.

Pour éviter de nombreuses et longues réductions d'amides nous avons aussi réduit les esters eux-mêmes en tryptophols correspondants, ce qui se fait en quelques heures avec de très bons rendements. Ces tryptophols dont plusieurs ont été obtenus cristallisés ont été de plus caractérisés par leurs dinitro-3,5 benzoates.

La transformation de ces tryptophols par le chlorure de thionyle (6) en chlorures d'indolyléthyle a donné des huiles que nous n'avons pas pu condenser avec des amines secondaires; par contre l'action du tribromure de phosphore dans l'éther (7) a donné des bromures d'indolyl-3 éthyle

cristallisés qui ont conduit facilement aux tryptamines attendues par chauffage avec des amines secondaires dans l'alcool, en tube scellé.

Ces méthodes se prêtent bien à la préparation de tryptamines portant des substituants divers sur le noyau aromatique et l'azote indolique et qui sont, surtout les premières, relativement peu accessibles par les méthodes habituelles. Il importait d'étudier l'influence de ces substitutions sur les actions biologiques.

Nous avons employé ainsi avec le γ -bromoacétylacétate d'éthyle les N-benzyl-, N-anisyl-, N-phénéthyl-, et N-phénylpropyl *p*-anisidine, la N-phénéthylaniline, les N-benzyl et N-anisyl diméthoxy-3,4 anilines.

Ces réactions ont pu être utilisées avec d'autres β -cétoesters.

Des dérivés portant un substituant en position -2 sur le noyau indolique ont été obtenus en remplaçant l'acétylacétate d'éthyle par un autre β -cétoester. Le propionylacétate d'éthyle a facilement été bromé en γ et a conduit par réaction avec la N-benzyl *p*-anisidine au BAS (benzyl antisérotonine) identifié à un échantillon authentique. L' α -méthyl et l' α,α -diméthylacétylacétate d'éthyle ont conduit, par réaction avec la N-benzyl *p*-anisidine, à des tryptamines substituées dans la chaîne latérale. La réaction a également été appliquée à l' α -propionyl propionate d'éthyle avec la N-benzylaniline, la N-benzyl *p*-anisidine et la N-anisyl *p*-anisidine.

Des acides indolylacétiques ont été transformés en indolyl-3 acétones correspondantes par action de l'anhydride acétique pyridine (réaction de Dakin et West) déjà appliquée par JONES (8) à l'acide indolylacétique lui-même. La réduction de l'oxime conduit aux indolyl-1 amino-2 propanes attendus.

Les activités anti-sérotonine ont été déterminées par JACOB et ses collaborateurs (12). Certains résultats ont été publiés dans une communication préliminaire (11); les composés qui n'y ont pas été cités ont été :

a) Au niveau de l'utérus de ratte : moins actifs que le 3 864 CT (phénéthyl-1 méthoxy-5 N,N-diméthyl tryptamine); l'analogue non méthoxylé (3 943 CT) s'en est cependant approché;

3 864 CT	200
3 943 CT	75
3 953 CT	25
3 945 CT	20
3 944 CT	10
3 942 CT	7

b) Sur la pression artérielle du chien : voisins des produits précédents (dose 50 % inhibitrice de l'hypertension par la 5-HT comprise entre 2 et 8 mg/kg).

Les hydrazides ont été essayés par M^{me} F. GRUMBACH du Service de la Tuberculose à l'Institut Pasteur. Nous la remercions ici encore. Certains ont manifesté une activité *in vitro* à des doses de 10 à 40 γ/cm^3 sur des souches de bacille tuberculeux, même résistantes à l'I.N.H.

Le plus actif, *in vitro*, (3 876 CT) a été essayé *in vivo* et trouvé inactif à la dose maximale tolérée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

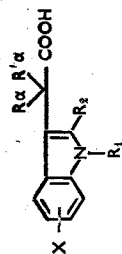
Les points de fusion sont pris au bloc Kofler et ne sont pas corrigés, les points de fusion indiqués F, sont des points de fusion instantanée pris par projection sur le bloc Maquenne. L'éther de pétrole était la fraction de Eb = 35-50° sauf indication contraire.

Produits de départ.

1) Amines.

La N-phénéthyl aniline a été préparée en chauffant à reflux pendant 12 h une solution d'aniline (279 g; 3 mols) et de bromure de β -phényléthyle (185 g; 1 mole) dans 500 cm³ de xylène anhydre.

TABLEAU I



Désignation	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ester éthylique		Acide		Scatole F ₀ , solv. de crist.	Analyses		
						Méthode	Rdt %	Ep ^o /mm F ₀ solvant de crist.	Rdt % saponif.	F ₀ , solvant de crist.	Calculé %		
											C	H	N
<i>a</i>	H	Ph — CH ₂ — CH ₂	H	H	H	A	68	204-8/0,15	90	103 B (*)	77,39	6,13	—
<i>b</i>	MeO-5	Ph — CH ₂ — CH ₂	H	H	H	B	57	180-5/0,15	84	128-129 A (**)	81,24	6,82	—
<i>c</i>	MeO-5	<i>p</i> -MeO — C ₆ H ₄ — CH ₂	H	H	H	A	55	220-8/0,05 F = 50-52 A	85	116-118 A	71,36	6,56	—
<i>d</i>	MeO-5	Ph — CH ₂ — CH ₂	H	H	H	B	47				70,13	5,88	—
<i>e</i>	MeO-5	Ph — CH ₂ — CH ₂	H	H	H	A	72	215-20/0,4	73	129-131 A	76,68	6,80	—
<i>f</i>	(MeO) ₂ -5,6	Ph — CH ₂ — CH ₂	H	H	H	A	69	230-5/0,4 245-25/0,15 F = 64-65 M	50	86 E-EP	73,76	6,19	—
<i>g</i>	(MeO) ₂ -5,6	<i>p</i> -MeO — C ₆ H ₄ — CH ₂	H	H	H	A	82		82	141 A	81,47	7,22	—
<i>h</i>	MeO-5	Ph — CH ₂	Me	H	H	B	48	F = 86,5-87 A 204-5/0,04 F = 70,5-71,5 M	100	127 A	74,29	6,55	—
<i>i</i>	MeO-5	Ph — CH ₂	H	Me	H	A	20		82	(***) 173-174 A	71,34	6,57	—
<i>j</i>	MeO-5	Ph — CH ₂	H	Me	Me	A	65	200-10/0,6 210-30/0,25 F = 80 (****)	45	108 E — EP	70,13	5,89	—
<i>k</i>	H	Ph — CH ₂	Me	Me	Me	A	26		70	(****) 151-152 A	76,85	6,81	—
<i>l</i>	MeO-5	Ph — CH ₂	Me	Me	Me	B	43	178-81/0,05	63	160-162-A dil.	68,90	6,57	—
<i>m</i>	MeO-5	<i>p</i> -MeO — C ₆ H ₄ — CH ₂	Me	Me	Me	A	28	190-3/0,4 F = 80-81 M	89	148-151-A	67,59	5,96	—
									76	159-160 A	73,28	6,80	—
											74,75	6,87	—
											74,02	6,45	—
											74,65	6,95	—
											74,20	6,41	—
											81,65	7,66	—
											77,92	6,69	—
											75,18	7,17	—
											74,30	6,50	—
											71,36	6,56	—

(*) Les solvants de cristallisations sont indiqués : A = alcool éthylique; M = méthanol; E = éther; EP = éther de pétrole; B = benzène; AE = acétate d'éthyle; I = isopropanol EI = éther isopropylique.

(**) F. Litt (5) = 426°.

(***) F non abaissé par mélange avec un échantillon authentique préparé d'après (5).

(****) Non abaissé par mélange avec un échantillon authentique (2).

L'amine (151 g; 78 %) est isolée à la manière habituelle $E_{b,4} = 155-160^\circ$. La littérature (13) indique : $E_{b,10} = 186-187^\circ$.

De même à partir de *p*-anisidine (295 g; 2,4 mols) et de bromure de β -phényléthyle (148 g; 0,8 mole) dans 350 cm³ de xylène on récupère 95 g de *p*-anisidine et la *N*-phényl-*p*-anisidine (135 g; 75 %), $E_{b,1} = 170-175^\circ$, huile jaune-vert. Chlorhydrate $F = 127-129^\circ$, lamelles (de l'alcool-éther anhydre).

Analyse $C_{15}H_{17}NO$, HCl: Calc. % : C 68,30 H 6,88
Tr. : 68,10 6,86.

De même à partir de *p*-anisidine (3 mols) et de bromure de phényl-3 propyle, on obtient la *N*-phénylpropyl *p*-anisidine (82 %) $E_{b,2} = 180-190^\circ$; $F = 44^\circ$, aiguilles (de l'alcool).

Analyse $C_{16}H_{19}NO$: Calc. % : C 79,65 H 7,91
Tr. : 79,49 8,02.

Chlorhydrate $F = 158-159^\circ$, plaquettes (de l'eau); bromhydrate $F = 129^\circ$, aiguilles (de l'alcool).

Les *N*-benzyl(9) et *N*-anisyl *p*-anisidine (3) ont été préparées par hydrogénation catalytique des bases de Schiff correspondantes.

A partir de l'amino-4 vérotrole a été obtenue de même la *N*-benzyl diméthoxy-3,4 aniline (89 %), $E_{b,2} = 170-172^\circ$.

Chlorhydrate, $F = 142-145^\circ$ plaquettes, (de l'alcool isopropylique).

Analyse $C_{15}H_{17}NO_2$, HCl: Calc. % : C 64,39 H 6,48
Tr. : 64,25 6,30.

et la *N*-anisyl diméthoxy-3,4 aniline (72 %) $F = 86,5^\circ$ aiguilles (de l'alcool).

Analyse $C_{16}H_{19}NO_3$: Calc. % : C 70,32 H 7,08
Tr. : 70,53 6,73.

Le chlorhydrate a été recristallisé dans l'alcool, $F = 188^\circ$.

Analyse $C_{16}H_{19}NO_3$, HCl: Calc. % : C 62,05 H 6,50
Tr. : 62,17 6,38.

2) Les γ -bromo β -cétoesters ont été obtenus par bromuration des cétoesters par la technique de KHARASCH (10).

γ -bromo propionylacétate d'éthyle (73 %), $E_{b,25} = 82-85^\circ$.
 γ -bromo α -méthylacétylacétate d'éthyle (65 %), $E_{b,2} = 80-85^\circ$.
 γ -bromo α -diméthylacétylacétate d'éthyle (14) (95 %), brut;
 γ -bromo α -propionylpropionate d'éthyle (66 %), $E_{b,1} = 69-72^\circ$.

Acides indolyl-3 acétiques.

MÉTHODE A. — Acide phényl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétique.

On mélange la *N*-phényl-*p*-anisidine (209 g; 0,92 mole) avec le γ -bromoacétylacétate d'éthyle (96,1 g; 0,46 mole); la température monte immédiatement et atteint en quelques minutes 76° . Après refroidissement, on ajoute 250 cm³ d'éther anhydre et essore le bromhydrate de *N*-phényl-*p*-anisidine (138 g; 98 %) (*). Le filtrat est évaporé et le résidu chauffé à reflux 15 h avec la quantité équimoléculaire (63 g) de chlorure de zinc anhydre dans l'alcool absolu (250 cm³). L'alcool est ensuite évaporé et le résidu repris par l'eau et le benzène. La solution benzénique est lavée à l'acide chlorhydrique 4 N puis à l'eau, séchée et évaporée. Par distillation du résidu on obtient le phényl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétate d'éthyle (113 g; 72 %), $E_{b,1} = 215-220^\circ$, huile jaune orangé. On le saponifie par reflux 1 ou 2 h dans la potasse méthanolique en acide phényl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétique (73 %) $F = 129-131^\circ$ (de l'alcool dilué).

MÉTHODE B. — Acide benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétique.

On chauffe à reflux 40 h une solution de *N*-benzyl *p*-anisidine (100 g; 0,5 mole) et de γ -bromoacétylacétate d'éthyle (50 g; 0,25 mole) dans l'alcool absolu (300 cm³). L'alcool est ensuite évaporé et le résidu repris par l'eau et l'éther. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique 4N puis à l'eau, séchée et évaporée. Par distillation du résidu, on obtient le benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétate d'éthyle (44,7 g; 57 %), $E_{b,15} = 180-185^\circ$ huile jaune orangé.

(*) On peut aussi effectuer la condensation dans un solvant comme le benzène ou le diméthylformamide et suivre la condensation soit au poids de bromhydrate d'amine précipité, soit en dosant le brome minéralisé.

On le saponifie par reflux 1 ou 2 h dans la potasse méthanolique en acide benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétique (84 %), $F = 128-129^\circ$, $F = \text{litt. (5)} = 126^\circ$.

Les rendements et constantes des produits obtenus sont groupés dans le tableau I.

Préparation des amides.

— Par chauffage de l'acide avec de l'urée (méthode C).

On a suivi la technique de CHERBULIEZ (4) comme SHAW (5) dans certains cas la formation de scatole correspondant par décarboxylation est très importante;

— Par chauffage des esters avec l'ammoniac (méthode D).

Exemple: phényl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétamide.

On chauffe en tube scellé 24 h à 105° une solution de phényl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétate d'éthyle (8 g) dans l'alcool méthylique (80 cm³) saturé d'ammoniac. Après ouverture du tube l'amide qui s'est séparé est essoré. Le filtrat est évaporé à sec, le résidu cristallise. Les cristaux sont réunis et recristallisés dans l'alcool absolu (5,2 g; 74 %), aiguilles $F = 147-148^\circ$.

— Par l'anhydride mixte carbonique (méthode E).

Exemple: γ -phénylpropyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétamide.

On dissout dans du chloroforme (200 cm³) l'acide γ -phénylpropyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétique (13,6 g) et la triéthylamine (4,26 g) et refroidit à -5° . On ajoute rapidement le chlorocarbonate d'éthyle (4,58 g) et agite pendant 15 mn. On fait alors passer un courant d'ammoniac sec pendant 5 mn et laisse reposer 1 h à température ordinaire. On ajoute de l'eau pour dissoudre le chlorhydrate de triéthylamine qui s'est séparé. La solution chloroformique est lavée au bicarbonate de sodium puis à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant on obtient une huile qui cristallise. On recristallise dans le benzène-éther de pétrole (7,7 g; 57 %), $F = 124-125^\circ$, aiguilles;

— Par le cyclohexyl carbodiimide (méthode F).

Exemple: anisyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétanilide.

A une solution de l'acide correspondant (0,5 g) et d'aniline (0,17 g) dans le chlorure de méthylène (5 cm³) on ajoute du dicyclohexyl carbodiimide (0,33 g). Il y a échauffement et précipitation de dicyclohexylurée. Après 16 h à température ordinaire, on essore 0,26 g (75 %) de cette urée, ajoute de l'acide acétique pour détruire l'excès d'imide ce qui donne encore 0,08 g (Rdt total = 96 %) d'urée. La solution est alors lavée à l'acide chlorhydrique dilué, puis au bicarbonate de sodium puis à l'eau et séchée. Après évaporation du solvant le résidu cristallise: 0,4 g (65 %), $F = 133^\circ$ (de l'alcool aqueux) non abaissé par mélange avec un échantillon précédemment préparé (3).

Tryptophols.

Exemple: benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 éthanol.

Dans un ballon sont placés 900 cm³ d'éther sec et 4 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. On refroidit à 0° et ajoute peu à peu une solution de benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétate d'éthyle (28 g) dans l'éther sec (100 cm³). On fait ensuite bouillir à reflux 3 h. L'alcool est isolé à la manière habituelle; on obtient par distillation 21 g (86 %) du tryptophol attendu $E_{b,0,05} = 172-178^\circ$, qui cristallise au bout d'un mois $F = 47-48^\circ$ (de l'éther éther de pétrole). Il est caractérisé par un dinitro-3,5 benzoate, cristaux rouges, $F = 158-161^\circ$ de l'acétate d'éthyle. Cette couleur rouge curieuse est due probablement à la formation d'un complexe entre le noyau indolique et le noyau dinitrobenzoïque.

Bromoéthyl-3 indoles.

Exemple: benzyl-1 méthoxy-5 (bromo-2' éthyl)-3 indole.

A une solution du tryptophol correspondant (3 g) dans l'éther sec (140 cm³) agitée et maintenue à 0° , on ajoute goutte à goutte une solution de tribromure de phosphore (1,8 g) dans l'éther (30 cm³) et la solution est abandonnée 16 h à température ambiante. On décante et lave la résine, qui s'est déposée avec de l'éther. Les solutions étherées, réunies, sont lavées à l'eau, au bicarbonate de sodium encore à l'eau et séchées. Après évaporation du solvant sous vide sans chauffer, on obtient le bromure cristallisé: 2,5 g (69 %) $F = 94-95^\circ$ prismes (de l'alcool absolu).

TABLEAU II

	Méthode	Rdt %	F°	Formules	Analyses						
					Calculé %			Trouvé %			
					C	H	N	C	H	N	
<i>Série a.</i> R = phénéthyl-4 indolyl-3											
3935 CT		50	128-130 A	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	73,69	6,53		73,88	6,54		
	C	70	146-147 B	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O	77,66	6,52		77,66	6,45		
	E	80	huile	C ₂₈ H ₂₅ H ₃ O ₈	58,31	4,74		58,27	5,05		
			84								
			AE-EP	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O	79,00	7,83		79,06	7,80		
	E	50	63-64 E	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₈	59,67	5,19		59,86	5,20		
			104-105 A-E								
3942 CT	G	72	128-130 AE	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ , HCl	71,83	7,03		71,73	6,98		
3943 CT	G	58	199-200 A	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ , HCl	73,02	7,67		73,24	7,70		
3944 CT	G	72	104-105 A-E	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ , HCl, H ₂ O	70,49	8,33		70,74	8,56		
<i>Série b.</i> R = benzyl-4 méthoxy-5 indolyl-3											
				RCH ₂ — CONH ₂							
	C	70	156-157 [Litt. (5)]								
	E	69	156-157								
		70	140 A	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	69,89	6,18		69,87	6,07		
		86	Eb _{0,05} = 172-178	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	76,84	6,76		76,64	6,55		
			47-48 E-EP								
			158-161 AE	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₇	63,16	4,42		63,55	4,26		
	dinitrobenzoate	69	94-95 A	C ₁₈ H ₁₈ NOBr	62,80	5,26		63,00	5,32		
		74	156-159 A-E	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O, HCl	68,25	6,68	8,85	68,40	6,67	8,71	
3851 CT	G		167-168 A								
	picate		F. (Litt.) (5) 166-167	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₈	56,57	4,55		56,40	4,56		
		71	190-192 A-E	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O, HCl	68,96	7,00		68,86	7,01		
3806 CT	H	50	189-191 A	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O, HCl	69,64	7,30	8,12	69,64	7,32	8,00	
3805 CT	H	60	202-204 A	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O, HCl	71,75	7,34		71,59	7,54		
<i>Série c.</i> R = anisyl-1-4 méthoxy-5 indolyl-3											
				R — CH ₂ — CO — NH ₂							
	C	81	138,5-139 A	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70,34	6,20		70,37	6,10		
	D	66									

TABLEAU II (suite)

		Méthode	Rdt %	F ^o	Formules	Analyses					
						Calculé %			Trouvé %		
						C	H	N	C	H	N
	R—CH ₂ —CO—NHPh	F	65	133 A	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	74,98	6,04		75,25	6,12	
	R—CH ₂ —CO—NH—NH ₂		61	144-146 A	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	67,24	6,29		67,35	6,40	
	R—CH ₂ —CH ₂ OH	dinitrobenzoate	79	EB _{0,005} = 185-195 169-170 A-E	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₈	64,77	4,58		61,85	4,58	
	R—CH ₂ —CH ₂ —Br		58	83-84 A	C ₁₉ H ₂₀ NO ₂ Br	60,97	5,38		61,41	5,43	
3861 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —NH ₂ , HCl	G	71	162-164 A-E	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ , HCl	65,78	6,69		65,42	6,86	
3843 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —NMe ₂ , HCl	H	55	174-176 A	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ , HCl	67,27	7,26	7,46	66,94	7,39	7,70
3850 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —NEt ₂	H	65	88-89 B	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₂	58,48	5,58		58,18	5,71	
3822 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —N  , HCl	H	56	180-183 I	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ , HCl	66,27	7,01	6,72	66,23	7,18	6,84
3853 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —N(Me)—CH ₂ Ph, HCl	H	32	160 A-E	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ , HCl	71,90	6,94		71,89	7,07	
	Série d. R = phénéthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3										
	R—CH ₂ —CO—NH ₂	D	74	147-148 A	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	74,00	6,53		74,01	6,59	
	R—CH ₂ —CO—NMe ₂	E	94	employé brut							
	R—CH ₂ —CO—NEt ₂	E	85	103-104 A-E	C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₂	58,71	5,26		58,98	5,39	
	R—CH ₂ —CO—NH—NH ₂		68	117-118 A	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	70,56	6,54	12,99	70,45	6,57	13,16
	R—CH ₂ —CH ₂ OH		78	EB _{0,1} = 195							
	R—CH ₂ —CH ₂ —Br		45	79-81 B-EP employé brut	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	57,23	4,63		57,24	4,88	
3852 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —NH ₂ , HCl	G	74	136-138 A	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O, HCl	68,96	7,01	8,46	68,96	7,11	8,43
3864 CT	R—CH ₂ —CH ₂ —MNe ₂ , HCl	G H	60 44	122-124 I-E	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O, HCl	70,27	7,58		70,41	7,56	
4114 CT 3945 CT	Iodométhylate R—CH ₂ —CH ₂ —NEt ₂ , HCl	E	75 60	194-196 A 99-100 A-E	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O, HCl	I % 71,38	27,33 8,07		I % 71,33	27,43 8,1	
	Série e. R = γ-phénylpropyl-1 méthoxy-5 indolyl-3										
	R—CH ₂ —CO—NH ₂	E	57	124-125 B-EP	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	74,51	6,88		74,51	6,67	

TABLEAU II (suite)

	Méthode	Rdt %	F ^o	Formules	Analyses					
					Calculé %			Trouvé %		
					C	H	N	C	H	N
	R — CH ₂ — CO — NMe ₂ picrate	75	brut 97 AE-EP	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₉	58,02	5,04		57,80	5,02	
	R CH ₂ — CO — NEt ₂ picrate	75	brut 117 AE-EP	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₉	59,30	5,47		59,43	5,52	
3891 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂ , HCl	70	124-126 A-E	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O, HCl	69,65	7,31	8,13	69,83	7,43	8,05
3892 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NMe ₂ , HCl	66	143-145 A-E	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O, HCl	70,85	7,84	7,52	70,73	7,82	7,35
3955 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NEt ₂ , HCl	45		HCl hygroscopique						
<i>Série f.</i>										
	R = benzyl-1 diméthoxy-5,6 indolyl-3									
	R — CH ₂ — CO — NH ₂	67	167-168 A	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70,35	6,22		70,20	6,09	
	R — CH ₂ — CO — CH ₃ Dinitrophénylhydrazone	56	186 A	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₆	62,01	5,00		62,10	4,99	
	R — CH ₂ — CO — NH — NH ₂	63	173,5 A	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₃	67,23	6,24		67,17	6,25	
	R — CH ₂ — CH ₂ — OH	91	95-96 E-EP	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	73,28	6,81		73,06	6,84	
	R — CH ₂ — CH ₂ — Br	55	77-78 A	C ₁₉ H ₂₀ NO ₃ Br	60,97	5,38		61,05	5,43	
3856 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂ , HCl	46		HCl hygroscopique						
	picrate		211-214 M	C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₉	55,65	4,67		55,68	4,93	
3858 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NMe ₂ , HCl	35	172-174 AE	HCl hygroscopique						
	picrate			C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₉	57,13	5,15		56,92	4,98	
<i>Série g.</i>										
	R = anisyl-1 diméthoxy-5,6 indolyl-3									
	R — CH ₂ — CO — NH ₂	95	166 A	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	67,78	6,26		67,50	6,24	
	R — CH ₂ — CO — NH — NH ₂	82	179-182 A	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	65,03	6,27	11,38	65,23	6,49	11,10
	R — CH ₂ — CH ₂ — OH	80	81-82 E	C ₃₀ H ₃₃ NO ₄	70,36	6,79		70,50	6,58	
	R — CH ₂ — CH ₂ — Br	58	89-90 A	C ₃₀ H ₃₂ NO ₃ Br	59,41	5,48		59,46	5,61	

TABLEAU II (suite)

	Méthode	Rdt %	F°	Formules	Analyses					
					Calculé %			Trouvé %		
					C	H	N	C	H	N
3857 CT	R — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂ , HCl	42	190-193 A	HCl, hygroscopique C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₁₀	54,83	4,78		55,05	5,08	
<i>Série h.</i> picrate R = benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 indolyl-3.										
	R — CH ₂ — CO — NH ₂	70	129-130-AE-EP	F. (lit.) (5) : (130-131.)						
3786 CT (B.A.S.)	R — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂ , HCl	52	229-231 (****) A	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ , HCl	68,98	7,01	8,47	69,05	7,04	8,30
<i>Série i et j.</i> R = benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3.										
	R — CHMe — CO — NH ₂	39	180,5-182 A	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	74,00	6,54		73,84	6,67	
3874 CT	R — CHMe — CH ₂ — NH ₂ , HCl	68	168-173 A-E	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O, HCl	68,98	7,01		68,80	6,78	
	R — CMe ₂ — CO — NH ₂	0 81	183 A	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	74,51	6,86		74,45	7,04	
3885 CT	R — CMe ₂ — CH ₂ — NH ₂ , HCl	73	228-232 A-E	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O, HCl	69,65	7,31	8,13	69,40	7,33	7,90
<i>Série l.</i> R = benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 indolyl-3										
	R — CHMe — CO — NH ₂	70	163-164 A	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	74,50	6,85		74,24	6,62	
	R — CHMe — CH ₂ OH	85	70-71 E-EP	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	77,67	7,44		77,94	7,63	
	R — CHMe — CH ₂ Br	65	89 brut							
3804 CT	R — CHMe — CH ₂ — NH ₂ , HCl	50	78-80 I	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O, HCl	69,66	7,25	8,12	69,47	7,25	7,97
3808 CT	R — CHMe — CH ₂ — NMe ₂ , HCl	86	193-194 A	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O, HCl	70,87	7,78		71,15	7,81	
3812 CT	R — CHMe — CH ₂ — NEt ₂ , HCl	30	167-169 A-EI	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O, HCl	71,88	8,29	6,98	71,61	8,50	6,88

(****) Non abaissé par mélange avec un échantillon authentique de F = 230-231° aimablement fourni par M. le Dr. H. Molitor de la Société Merck Sharp and Dohme que nous remercions ici encore; les spectres infrarouges sont identiques.

Tryptamines.

— Par réduction d'un amide (méthode G).

Exemple: phénéthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 éthylamine.

On fait bouillir à reflux 66 h une solution dans l'éther anhydre (500 cm³) de phénéthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétamide (5,5 g) et d'hydruure de lithium et d'aluminium (1,4 g). Après les traitements habituels, on isole l'amine sous forme de chlorhydrate: 4,3 g (74 %) prismes F = 136-138° (de l'alcool absolu).

— Par un bromoéthylindole (méthode H).

Exemple: benzyl-1 méthoxy-5 N-pipéridino-2' éthyl-3 indole.

On chauffe dans un tube scellé 15 h à 100° le bromure indolique (2 g) avec de la pipéridine (1,5 g) dans le méthanol (65 cm³) on isole l'amine à la manière habituelle sous forme de chlorhydrate: 1,2 g (60 %) F = 202-204°, paillettes (de l'alcool isopropylique).

Les hydrazides ont été préparés à la manière habituelle.

Exemple: benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acéthydrazide.

On fait bouillir 20 h à reflux une solution de l'ester correspondant (1,62 g) et d'hydrate d'hydrazine (0,32 g) dans l'alcool absolu (20 cm³). Après concentration et refroidissement, on essore l'hydrazide qui cristallise: 1,1 g (70 %), F = 140°, prismes, (de l'alcool).

Les rendements et constantes des produits obtenus sont groupés dans le tableau II.

Benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3 acétone.

On fait bouillir à reflux 18 h (bain d'huile à 140°) une solution d'acide benzylméthoxy indolylacétique (5,1 g) et d'acétate de sodium fondu (3,1 g) dans l'anhydride acétique (10 cm³). Après refroidissement on sépare à la manière habituelle 1,85 g (36 %) d'acide inchangé et, après distillation et chromatographie sur alumine, la cétone attendue: aiguilles (409 mg) F = 62,5-63° (de l'éther-éther de pétrole).

Analyse C₁₉N₁₉O₂: Calc. %: C 77,79 H 6,53
Tr. : 77,94 6,55.

Dinitrophénylhydrazone, F = 161-163°, prismes orangés, (de l'acétate d'éthyle).

Analyse C₂₅H₂₃N₅O₅: Calc. %: C 63,38 H 4,87
Tr. : 63,03 4,71.

Oxime, F = 98,5-99,5°, prismes (du benzène-éther de pétrole)

Analyse C₁₉H₂₀N₂O₂: Calc. %: N 9,08 Tr. %: 9,10.

Benzyl-1 méthoxy-5 (amino-2' propyl)-3-indole.

L'oxime précédente a été réduite par l'hydruure de lithium-aluminium (2 h de reflux) à la manière habituelle. On isole l'amine sous forme de chlorhydrate (71 %) F = 190-192°, fines aiguilles (de l'alcool-éther).

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

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. BURGER, Medicinal Chemistry, 2^e Edition Interscience Publishers, New York, 1960, en particulier p. 567.
- (2) M. JULIA et G. TCHERNOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1960, 741, M. JULIA et J. LENZI, *ibid.*, 1962, 1037.
- (3) M. JULIA et J. IGOLEN, *ibid.*, 1962, 1042.
- (4) E. CHERBULIEZ et F. LANDOLT, *Helv. chim. Acta*, 1946, 29, 1438.
- (5) E. N. SHAW, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, 77, 4319.
- (6) M. KOTAKE, *J. Inst. Polytechn.*, 1950, 1, 7; *Chem. Abstr.*, 1951, 45, 7582.
- (7) B. JEITELENS, *Monatsh. Chem.*, 1894, 15, 807; — T. HOSHINO et K. SHIMODAIRA, *Ann. Chem.*, 1935, 520, 19.
- (8) J. B. BROWN, H. B. HENBEST et E. R. H. JONES, *J. chem. Soc.*, 1952, 3172.
- (9) A. ROE et J. A. MONTGOMERY, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 910.
- (10) M. S. KHARASCH, E. STERNFELD et F. R. MAYO, *J. amer. chem. Soc.*, 1937, 59, 1655.
- (11) M. JULIA, J. IGOLEN, M. FELIX et J. JACOB, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 250, 1741.
- (12) J. JACOB, M. FELIX, P. ECHINARD-GARIN et G. MICHAUD, à paraître.
- (13) K. N. MENON et K. K. MATHEW, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, 1949, 29 A, 361; *Chem. Abstr.*, 1950, 44, 3998.
- (14) H. GAULT et G. THIRODE, *C. R. Acad. Sci.*, 1950, 150, 1123.

N° 194. — Sur l'accès aux méthylols stéroïdes par réaction de Tollens,

par Daniel BERTIN, Hubert FRITEL et Lucien NEDELEC.

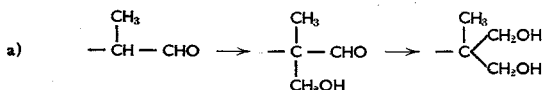
(Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris 7^e.)

(Manuscrit reçu le 5.4.62.)

Par réaction de Tollens sur un formyl-20 pregnane, on obtient le bis-méthylol en 20 correspondant. Lorsqu'on opère à partir d'un oxo-21 pregnane, on observe une mono- ou une diréaction conduisant au bis-méthylol non méthylé en 20 et au tris-méthylol. Un troisième produit correspondant au dérivé méthylénique en 20 de l'aldéhyde de départ se forme de façon prépondérante (plus de 50 %). La réduction ultérieure du groupe formyle de ce dérivé suivie d'une double hydroxylation par le tétr oxyde d'osmium donnent accès à un steryl-glycérol. Les fonctions alcools de ces différents produits ont été estérifiées sous formes d'esters acétiques ou nitriques.

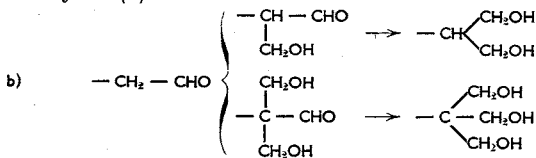
Une récente Note (1) a fait état de l'intérêt pharmacologique que pouvaient présenter des stéroïdes polyhydroxylés et leurs esters nitriques. Dans ce premier mémoire, nous décrivons les modes d'accès à certains de ces produits par hydroxyméthylation d'un stéroïde formylé en 20 (réaction de Tollens). La réduction simultanée de l'aldéhyde conduit d'emblée aux méthylols. Deux cas peuvent se présenter :

— Si le carbone en α du carbonyle est porteur d'un seul atome d'hydrogène, il ne fixe qu'une seule molécule de formol, fournissant ainsi un bis-méthylol alcoylé (a).



— Si ce carbone porte deux hydrogènes, il peut y avoir

mono- et di réaction, ce qui conduit à des bis- et des tris-méthylols (b).



1° Les formyl-stéroïdes du premier type correspondent à des bis-norcholanaldéhydes obtenus généralement par ozonolyse d'une double liaison 22-23 (2). Mais les dérivés qui comportent une telle insaturation étant souvent d'un accès difficile, nous avons préféré procéder par homologation d'un ceto-20 pregnane, en transposant en aldéhyde selon BEHAL et SOMMELET un méthoxy-méthyl-carbinol. Ce dernier provient de la condensation sur le carbonyle