

b) Réduction:

La réduction de 5 g de glyoxylamide a fourni 4 g d'amine distillée (90 %); chlorhydrate, F = 176-177° (alcool isoprop.).

Analyse C₁₃H₁₈ON₂, HCl, PM = 255:

Calc. %: C 61,22 H 7,53

Tr. : 61,35 7,42.

Nous voudrions remercier ici encore, M^{me} le Professeur Thérèse TRÉFOUËL, Chef du Service de Chimie Thérapeutique à l'Institut Pasteur pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et les encouragements qu'elle nous a prodigués.

Nous avons bénéficié de l'aide de la D.R.M.E. que nous remercions très sincèrement.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) Voir par exemple, M. JULIA et J. IGOLEN, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1056.
- (2) G. M. ORELLI et L. M. STEIN, *J. med. pharm. Chim.*, 1960, 2, 79.
- (3) M. JULIA et J. LENZI, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 2267.
- (4) W. H. HARTING et R. SIMONOFF dans *Organic Reactions*, Vol. VII, J. Wiley et Sons, New York, 1953, p. 263.
- (5) M. JULIA et G. TCHERNOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 741.
- (6) H. PLEININGER, *Ber.*, 1954, 87, 127.
- (7) V. du VIGNEAU et O. K. BEHRENS, *J. biol. Chem.*, 1937, 117, 7.
- (8) M. JULIA, Ph. MANOURY et J. IGONLEN, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 251, 394.
- (9) C. F. JANETZKY, P. E. VERKADE et J. LIESTE, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1946, 65, 193.
- (10) F. BENINGTON, R. D. MORIN et L. C. CLARK, *J. org. Chem.*, 1960, 25, 1542.
- (11) H. R. SNYDER et F. J. PILGRIM, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, 70, 1770.
- (12) B. ASERO, V. COLO, V. ERSAMER et A. VERCELLONE, *Ann. Chem.*, 1952, 576, 69.

- (13) B. ASERO, V. COLO, V. ERSAMER et A. VERCELLONE, *Il Farmaco*, 1956, 11, 219.
- (14) M. JULIA et J. LENZI, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 2262.
- (15) J. THESING et F. SCHUELDE, *Ber.*, 1952, 85, 324.
- (16) H. WIELAND, W. KONZ et H. MITTASH, *Ann. Chem.*, 1934, 513, 20.
- (17) F. BENINGTON, R. D. MORIN et L. C. CLARK, *J. org. Chem.*, 1958, 23, 1977.
- (18) M. E. SPEETER et W. C. ANTHONY, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 6208.
- (19) R. R. PHILLIPS dans *Organic Reactions*, Vol. 10, p. 143, J. Wiley et Sons, New York, 1959; — G. K. HUGHES et al., *J. Proc. R.S.N.S. Wales*, 1937, 71, 475; *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 587.
- (20) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, U.S.P., 2825734 du 4.4.1958; *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 12923.
- (21) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, U.S.P., 2870390 du 21.8.1957; *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 6250.
- (22) R. B. WOODWARD, F. E. BADER et H. BICKEL, *Tetrahedron*, 1958, 2, 1.
- (23) W. F. BEECH, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 1297.
- (24) H. STAUDINGER, *Ber.*, 1908, 41, 3563.
- (25) K. G. BLAICKIE et W. H. PERKIN, *J. chem. Soc.*, 1924, 125, 296.
- (26) W. R. BEHME, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 2502.
- (27) S. WILKINSON, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 2079.
- (28) T. KRALT et coll., *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1961, 80, 313.
- (29) F. A. HOCHSTEIN et A. M. PARADIES, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, 79, 5735.
- (30) J. G. JONES, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 383, 3994.
- (31) N. N. SUVOROV et V. S. MURASHEVA, *Med. Prom. U.R.S.S.*, 1961, 15, 6; *Chem. Abstr.*, 1962, 57, 15056.
- (32) H. GILMAN et J. J. DIETRICH, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, 80, 380.
- (33) A. CERLETTI, dans *Progress in Drug Research*, Ed. E. JUCKER, Birkhäuser, Bâle, 1960, vol. 2, 227.
- (34) V. ERSAMER dans *Progress in Drug Research*, Ed. E. JUCKER, Birkhäuser, Bâle, 1961, vol. 3, 151.
- (35) R. V. HEINZELMANN et J. SZMUSZKOVICZ dans *Progress in Drug Research*, Ed. E. JUCKER, Birkhäuser, Bâle, 1963 vol. 6, 75.
- (36) R. DUSCHINSKY (US2642438 Hoffmann La Roche); *Chem. Abstr.*, 1954, 48, 5230.
- (37) A. S. F. ASH et W. R. WRAGG, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 3887.
- (38) E. SHAW, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, 77, 4319.

N° 209. — Recherches en série indolique.

XIV (*). — Sur des méthoxy-5 hydroxy-4, méthoxy-5 hydroxy-6 et méthoxy-7 hydroxy-6 tryptamines,

par Marc JULIA, Philippe MANOURY et M^{lle} Chantal VOILLAUME.

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

(Manuscrit reçu le 6.1.65.)

On décrit la préparation à partir de vanilline ou d'o-vanilline de tryptamines portant sur le noyau benzénique un méthoxy (en 5) et un hydroxy soit en 4, soit en 6 pour déterminer l'influence de ces substituants sur l'action psychomimétique. Des tryptamines méthoxylées en 7 et hydroxylées en 6 ont également été préparées.

L'action sur le système nerveux central de dérivés de la tryptamine plus ou moins apparentés aux composés indoliques bien connus : bufoténine, lysergamide, psilocybine a stimulé les recherches dans ce domaine. Une revue récente a été publiée par HEINZELMAN et SZMUSZKOVICZ (1).

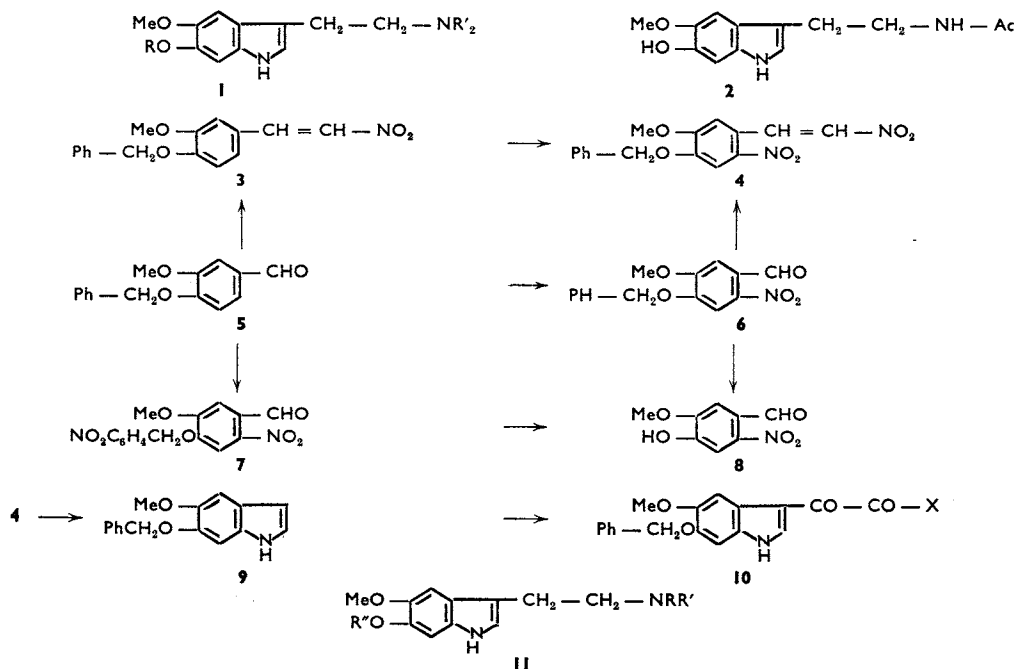
Un premier point que nous avons voulu étudier était relatif au rôle éventuel d'un groupe hydroxy en position-6 sur le noyau indolique. En effet, d'après SZARA, la diméthyl tryptamine, qui est un hallucinogène, serait métabolisée en hydroxy-6 diméthyl tryptamine qui serait responsable des propriétés hallucinogènes (4a). Le cas de l'hydroxy-6 α-méthyl tryptamine peu active alors que l'α-méthyl tryptamine est active, est difficilement conciliable (4b). En tout cas, cette question de l'hydroxylation en -6 suscite un vif intérêt.

BENINGTON, MORIN et CLARK (2) avaient observé que la méthoxy-5 N,N-diméthyl tryptamine rendait les chats enragés. Nous avons préparé une série de méthoxy-5 tryptamines diversement substituées sur l'azote de la chaîne (3) dont certaines se sont montrées actives dans les tests destinés à révéler des actions sur le psychisme.

Nous nous sommes donc proposé de synthétiser des tryptamines ayant à la fois un groupe méthoxy en -5 et un groupe hydroxy en -6. Le dérivé hydroxylé en -6 de la mélatonine 2 a récemment été préparé et étudié (5, 6). Le produit de départ a été la vanilline. Après benzylation de la fonction phénol (7) par le chlorure de benzyle dans la potasse alcoolique on nitre selon VELAGUDHAN et ROBINSON (8) par l'acide nitrique fumant, on obtient une vanilline nitrée à la fois en position -6 et dans le groupe benzyle (en p- et ortho-) qu'on peut débénzyler par l'acide sulfurique en nitro-6 vanilline (8).

Comme nous devons garder le groupement benzyle

(*) Mémoire n° XIII, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 000.



jusqu'à la toute dernière étape de la synthèse projetée, il était fâcheux de le voir nitré ainsi, ce qui annonçait des difficultés lors de la réduction nécessaire pour fermer le cycle indolique. Cet inconvénient a été évité de deux façons. En opérant dans des conditions plus douces, il a été possible de nitrer l'O-benzyl vanilline **5** en nitro-6 O-benzyl vanilline **6** avec un rendement de 53 % avec l'acide nitrique fumant dans l'acide acétique. La position du groupement nitré a été prouvée par l'hydrolyse sulfurique qui donna la nitro-6 vanilline, $F = 208^\circ$ identique au produit obtenu d'après VELAGUDHAN et ROBINSON. Par condensation de la nitro-6 benzyl vanilline **6** avec le nitrométhane dans l'acide acétique-acétate d'ammonium au reflux, on a obtenu l'o, β -dinitrostyrène **4**.

Le même méthoxy-3 benzyloxy-4 dinitro-6 β -styrène (**4**) a été obtenu également, et c'est la méthode que nous avons préférée, par condensation de l'O-benzyl vanilline avec le nitrométhane d'après AXELROD et WITKOP (9) et nitration du méthoxy-3 benzyloxy-4 β -nitrostyrène **3**, ainsi obtenu, par l'acide nitrique fumant dans l'acide acétique. Ces deux étapes, à partir d'O-benzyl vanilline se réalisent avec des rendements de 82 et 79 %, ce qui rend le dinitro styrène **4** facilement accessible en grandes quantités.

La réduction du composé **4** en méthoxy-5 benzyloxy-6 indole **9** n'a pu être réalisée commodément qu'avec le fer dans l'acide acétique dilué d'eau (**10**) plutôt que l'alcool (**11**, **12**). L'indole **9** est ainsi obtenu avec un rendement de 45 % environ.

L'élaboration des chaînes latérales tryptaminiques désirées s'est faite très facilement par la méthode de SPEETER et ANTHONY (13) qui, par action du chlorure d'oxalyle a permis de transformer l'indole **9** en chlorure d'indolyl-3 glyoxylal (**10**, $X = \text{Cl}$) correspondant puis en amides (**10**, $X = \text{NHMe}$), (**10**, $X = \text{NM}_2$) et (**10**, $X = \text{NEt}_2$) avec des rendements élevés. Ces glyoxylamides ont ensuite été réduits par l'hydruide de lithium et d'aluminium dans l'éther en méthoxy-5 benzyloxy-6 tryptamines (**11**, $R'' = \text{PhCH}_2$, $\text{RR}' = \text{H, Me; Me}_2 \text{ ou Et}_2$).

Enfin, les deux amines tertiaires ont été débénzylées par hydrogénéolyse catalytique (Pd/C) pour donner les méthoxy-5 hydroxy-6 N, N-diméthyl et diéthyl tryptamines (**11**, $R'' = \text{H}$, $\text{RR}' = \text{Me}_2 \text{ ou Et}_2$).

Un deuxième type de structure, apparenté au précédent, était constitué par des méthoxy-5 hydroxy-4 tryptamines.

Puisque les méthoxy-5 tryptamines sont hallucinogènes, et que la psilocybine (hydroxy-4 N, N-diméthyl tryptamine) l'est aussi, il semblait souhaitable de préparer et d'étudier des composés qui contiennent à la fois le méthoxy en -5 et l'hydroxy en -4 (**19**, $R'' = \text{H}$).

Le produit de départ a été, cette fois-ci, l'o-vanilline **12 a** dont le benzène sulfonate **12 b** (**14**) a été nitré d'après RIED et SCHILLER (15, 16) en benzène sulfonate de nitro-6 ortho-vanilline **13 b**. Après saponification par la potasse méthanolique en nitro-6 ortho-vanilline **13 a**, on a protégé la fonction phénolique par un groupement qui soit facilement détachable en fin d'opération : pour ce faire, on a traité **13 a** par le chlorure de benzyle dans le DMF ou le mélange DMF-DMSO (*) en présence de carbonate de potassium.

Le méthoxy-3 benzyloxy-2 nitro-6 benzaldéhyde **13 c** est ainsi commodément obtenu avec des rendements de 73 à 89 %. Il est ensuite condensé comme son isomère ci-dessus avec le nitrométhane en utilisant cette fois la potasse hydroalcoolique comme catalyseur, isolant le nitro alcool et déshydratant celui-ci par un bref chauffage dans l'anhydride acétique contenant un peu d'acétate de potassium; le rendement en dinitrostyrène **14** est alors de 91 %. La réduction de **14** a été effectuée par le fer dans l'acide acétique aqueux (à 80 %); on a constaté qu'ici la prolongation de l'ébullition pendant 3 h améliorait le rendement alors que dans certains cas il était recommandé de ne pas laisser la réaction se poursuivre plus de quelques minutes (**12**).

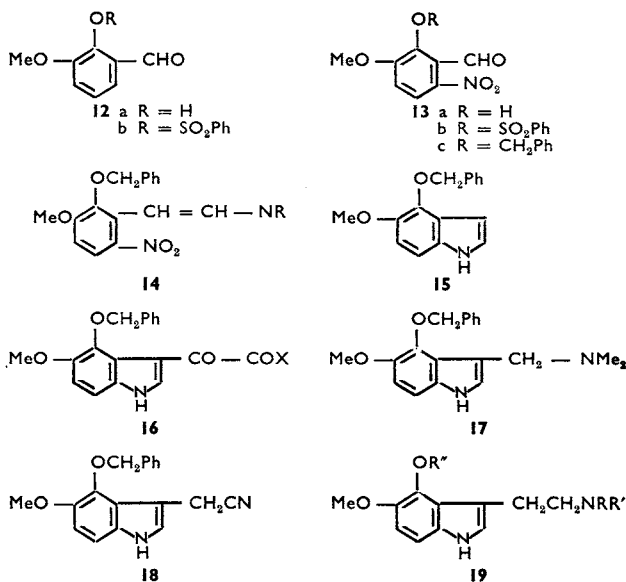
Quelques difficultés ont été rencontrées pour transformer le méthoxy-5 benzyloxy-4 indole **15** en tryptamines correspondantes. Nous avons tout d'abord essayé d'appliquer la méthode de SPEETER et ANTHONY (13) par les glyoxylamides. Mais le rendement en chlorure de méthoxy-5 benzyloxy-4 indolyl-3 glyoxylal (**16**, $X = \text{Cl}$) n'a été que de 38 %. Ceci n'était pas catastrophique ni même extraordinaire car dans des cas analogues d'indoles substitués en -4 par un méthoxy (**17**) ou un chlore (**18**), on obtient plus difficilement le chlorure d'indolyl-3 glyoxylal. Le bromo-4 indole n'en donne même plus du tout (**18**). Le

(*) DMF: diméthylformamide; DMSO: diméthylsulfoxyde; THF: tétrahydrofuranne; HLA: hydruide de lithium et d'aluminium.

diméthyl glyoxyamide correspondant (16, X = NMe₂) a été obtenu facilement mais la réduction en tryptamines par l'HLA n'a pu être réalisée malgré de nombreux essais à diverses températures et dans divers solvants : éther, THF, dioxanne ou des mélanges de ceux-ci.

Des essais de condensation du dérivé de Grignard de l'indole 15 avec des α -chloracétamides (19) n'ont pas non plus conduit au résultat espéré. Le but poursuivi a finalement été atteint par une autre méthode. L'indole 15 a été facilement transformé en méthoxy-5 benzyloxy-4 gramine 17 en employant la technique de Ek et Witkop (11). Puis par action de l'iodure de méthyle en présence de cyanure de potassium dans le méthanol aqueux [technique de Szmuszkovicz (20)] on a obtenu l'indolyl acétonitrile substitué 18. Il restait à réduire ce nitrile et à obtenir si possible des amines substituées. L'HLA ici encore n'a pas donné satisfaction; par contre, la réduction catalytique du nitrile 18 par l'hydrogène sous pression et l'ammoniac en présence de nickel de RANEY (21) a fourni la méthoxy-5 benzyloxy-4 tryptamine (19, R = R' = H, R'' = CH₂Ph); en opérant en présence de diméthylamine ou de diéthylamine (22) on a obtenu d'une façon analogue les méthoxy-5 benzyloxy-4 tryptamines substituées 19.

Les débenzylations des trois tryptamines 19 ont été effectuées sans difficulté par hydrogénolyse catalytique (Pd/C). Mais de grandes difficultés ont été rencontrées dans l'isolement et la purification des méthoxy-5 hydroxy-4 tryptamines 19, R'' = H. Ces composés sont apparemment très facilement oxydables : secs ou en solution ils deviennent rouges ou bleus très rapidement et cette grande instabilité explique peut-être la faible activité hyperthermisante constatée par le Docteur JACOB, dans ce Service.



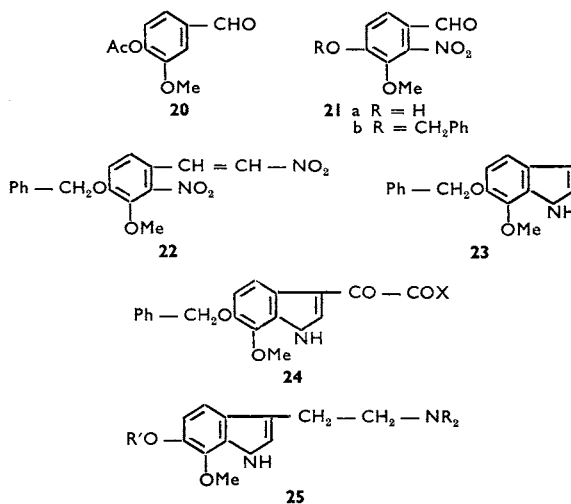
Enfin, la troisième série d'expériences, rendue plus facile par les résultats déjà obtenus ci-dessus, a été entreprise pour examiner dans un autre cas l'influence du groupement hydroxy en -6 dans des tryptamines; ici des tryptamines méthoxylées en -7, puisque des tryptamines oxygénées en -7 ont déjà été préparées (11, 23 a). L'hydroxy-7 diméthyl tryptamine a montré une action sur le système nerveux central (23 b).

Le méthoxy-7 hydroxy-6 et le méthoxy-7 acétoxy-6 indole ont été préparés (26) à partir des acides *o*-nitrophényl pyruviques ou des dinitrostyrènes appropriés. Pour la suite des opérations projetées, il nous fallait un groupe protecteur du futur OH-6 plus stable que l'acétoxy.

Le produit de départ a été ici l'*O*-acétyl vanilline 20 dont la nitration à basse température par l'acide nitrique fumant puis la saponification donnent la nitro-2 vanil-

line (24). Après benzylation par le chlorure de benzyle en présence de carbonate de potassium dans le dioxanne, on condense la *O*-benzyl nitro-2 vanilline 21 b avec le nitrométhane en deux étapes, ce qui conduit au dinitrostyrène 22 lequel est ensuite réduit en méthoxy-7 benzyloxy-6 indole 23 par le fer dans l'acide acétique aqueux.

La méthode de SPEETER et ANTHONY a pu ici être appliquée sans difficulté pour obtenir les glyoxylamides 24 où X = NMe₂ et NEt₂ puis les tryptamines (25, R' = CH₂ — Ph) correspondantes qui ont finalement été débenzylées catalytiquement en méthoxy-7 hydroxy-6 N, N-diméthyl ou -diéthyl tryptamines (25, R' = H, R = Me ou Et).



Essais biologiques.

L'étude pharmacologique a été effectuée par le Docteur J. JACOB, M. Cl. LAFILLE, M^{lles} C. BARTHÉLÉMY et P. ECHINARD-GARIN, dans le Laboratoire de Pharmacologie de ce Service. Nous les remercions vivement ici encore. Les résultats détaillés seront publiés ailleurs.

Signalons que : les seuls composés actifs dans le test de l'élévation de température du lapin (recherche d'action psychomimétique) ont été les méthoxy-5 benzyloxy-4 (4 783 CT), méthoxy-5 hydroxy-6 (4 680 CT) diméthyl tryptamines et la méthoxy-5 hydroxy-6 diéthyl tryptamine (4 786 CT), toutes trois environ 10 fois moins actives que la méthoxy-5 diméthyl tryptamine (4 334 CT). L'hydroxylation en 6 en particulier est donc défavorable.

Peu ou pas d'activité anti ou mimétique de la sérotonine (utérus de ratte). Action stimulante (souris) particulière pour les dérivés méthoxy-7 benzyloxy-6 N-diméthylé (4 787 CT) et diéthylé (4 788 CT).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Préparation de méthoxy-5 benzyloxy-6 tryptamines.

Méthoxy-5, benzyloxy-6 indole.

O-benzyl vanilline 5 (7).

On chauffe à reflux pendant 12 h, un mélange de 152 g de vanilline, 56 g de potasse, 1,5 l d'alcool absolu et 140 g de chlorure de benzyle. L'excès de chlorure de benzyle est éliminé par entraînement à la vapeur. Le produit cristallise par refroidissement de la solution (200 g, 82,5 %, F = 64° (litt. : F = 64°).

Nitro-6 benzyl vanilline 6.

10 g de benzyl vanilline sont dissous dans 100 cm³ d'acide acétique; on ajoute à la température ordinaire 25 cm³ d'acide nitrique fumant ($d = 1,50$) et on laisse en contact 12 h en agitant. Par refroidissement de la solution un produit cristallise (6,3 g, 53 %), $F = 133^\circ$ (alcool).

Analyse $C_{15}H_{13}NO_5$: Calc. %: C 62,71 H 4,56
Tr. : 64,53 4,33.

La formule de ce produit correspond donc à un produit nitré une fois, en position -6 puisque par débenzylation, on obtient la nitro-6 vanilline.

Nitro-6 vanilline 8.

2,5 g de nitro-6 benzyl vanilline obtenue ci-dessus sont chauffés 2 h entre 50 et 60°, avec 40 cm³ d'acide sulfurique concentré; le produit brun obtenu en versant sur de la glace le mélange permet d'obtenir après recristallisation dans l'alcool et traitement au noir 1,3 g d'un produit, $F = 208^\circ$ préparé suivant la méthode décrite par ROBINSON (8). On n'observe pas d'abaissement de fusion par mélange avec l'échantillon authentique préparé d'après ROBINSON (8).

Nitro-6 p- et o-nitrobenzyl vanilline 8 (7).

26 g de benzyl vanilline sont ajoutés progressivement à température inférieure à 0°, 120 cm³ d'acide nitrique fumant ($d = 1,46$). On observe la formation d'un précipité jaune important; on agite 1 h et on le filtre. Il est recristallisé de l'acétate d'éthyle (23 g, 64 %), $F = 210-212^\circ$ [litt.: (8), $F = 212-214^\circ$].

Nitro-6 vanilline 8.

5 g du produit précédent sont chauffés 2,5 h avec 40 cm³ d'acide sulfurique concentré entre 50 et 60°; la solution devient rouge foncé; le mélange est jeté sur de la glace. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool après traitement au noir (1,7 g, 57,5 %), $F = 209^\circ$ [litt. (8), $F = 209^\circ$]. Ce produit ne donne pas de dépression, avec le produit de débenzylation de la nitro-6 benzyl vanilline.

Méthoxy-3 benzyloxy-4 β -nitro styrène 3.

242 g de benzyl vanilline sont mis en suspension dans 1 l d'acide acétique et 100 g d'acétate d'ammonium; on ajoute 100 cm³ de nitrométhane. On chauffe 2 h à reflux. On verse sur de la glace et le précipité est recristallisé dans l'alcool (235,7 g, 82,7 %), $F = 122^\circ$ [litt.: (9), $F = 122-124^\circ$].

Méthoxy-3 benzyloxy-4 dinitro-6 β -styrène 4.

a) A une suspension agitée de 136,5 g du produit précédent dans 1,4 l d'acide acétique, on ajoute à température inférieure à 10°, 140 cm³ d'acide nitrique fumant ($d = 1,50$). On laisse en contact 12 h à 25°; le mélange est filtré, lavé à l'eau et à l'alcool. (125 g, 79 %), $F = 167^\circ$ (acétate d'éthyle).

Analyse $C_{16}H_{14}N_2O_6$: Calc. %: C 58,18 H 4,27 N 8,48
Tr. : 58,32 4,24 8,28.

b) Ce produit est bien nitré en position -6; en effet, 2 g de nitro-6 benzyl vanilline chauffés 2 h avec 1 g d'acétate d'ammonium, 1 cm³ de nitrométhane et 20 cm³ d'acide acétique à 110°, permettent d'obtenir en jetant sur la glace un produit jaune, $F = 166^\circ$, ne donnant pas de dépression par mélange avec le produit obtenu précédemment.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 indole. (suivant la technique décrite précédemment):

50 g du styrène obtenu précédemment sont réduits par 250 g de fer en poudre dans 800 cm³ d'acide acétique aqueux à 80 %. On chauffe environ 40' à 95°; le produit de la réaction est extrait au benzène, après addition de 1 l d'une solution saturée de bisulfite de sodium. La chromatographie est remplacée par une purification par de l'alumine (200 g environ) ajoutée par petites portions de 30 g environ à la solution benzénique; le filtrat est évaporé. Le précipité d'alumine est repris par du benzène tiède, puis le mélange benzène-éther jusqu'à ce qu'aucun produit ne passe plus en solution (34 g, 44,5 %), $F = 146^\circ$ (benzène-ligroïne).

Analyse $C_{16}H_{15}NO_2$: Calc. %: C 75,87 H 5,97
Tr. : 76,15 5,93.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 indolyl-3 N,N-diméthyl glyoxylamide (10, X = NMe₂).

A une solution de 10 g de l'indole précédemment obtenu, dissous dans 300 cm³ d'éther anhydre, on ajoute à 0° 6 cm³ de chlorure

d'oxalyle. On agite une demi-heure. Le précipité obtenu est filtré (11,8 g, 87 %). Il est ensuite mis à réagir avec 200 cm³ de diméthylamine en solution aqueuse à 40 % (8,3 g, 70 %), $F = 192^\circ$ (alcool).

Analyse $C_{20}H_{20}N_2O_4$: Calc. %: C 68,17 H 5,72
Tr. : 68,35 5,54.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 diméthyl tryptamine (11, R = R' = Me; R'' = CH₂ - Ph).

Ce glyoxylamide est réduit par 5 g d'HLA dans 600 cm³ d'éther anhydre et 200 cm³ de THF. Après traitement habituel, on obtient l'amine brute (6,37 g), redissoute dans l'éther et agitée avec un peu d'alumine. La solution est filtrée, traitée au noir et évaporée (5,1 g, 64 %), $F = 86^\circ$ (de l'éther).

Analyse $C_{20}H_{24}O_2N_2$: Calc. %: C 74,04 H 7,46 N 8,64
Tr. : 73,78 7,65 8,35.

Nous avons fait également l'oxalate, $F = 153-154^\circ$ (de l'alcool) et le fumarate $F = 192^\circ$ (de l'alcool méthylique) de cette amine.

Analyse $C_{20}H_{24}O_2N_2$, (COOH)₂:

Calc. %: C 63,75 H 6,32 N 6,76
Tr. : 63,39 6,67 6,44.

Analyse $C_{20}H_{24}O_2N_2$, 1/2 (C₄H₄O₄), CH₃OH:

Calc. %: C 66,64 H 7,30 N 6,76
Tr. : 66,55 7,29 6,46.

Méthoxy-5 hydroxy-6 diméthyl tryptamine (11, R = R' = Me; R'' = H).

3,9 g d'amine sont débenzylés dans 50 cm³ d'alcool absolu par l'hydrogène en présence de Pd/C sous une atmosphère. L'amine a été identifiée par son fumarate recristallisé de l'alcool, puis de l'acétone (3,2 g, 89 %), $F = 140^\circ$.

Analyse $C_{30}H_{40}O_6N_4$: Calc. %: C 61,63 H 6,90 N 9,58
Tr. : 62,02 6,89 9,25.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 indolyl-3 N-méthyl glyoxylamide (10, X = NHMe).

A une solution de 7 g d'indole dans 300 cm³ d'éther anhydre, on ajoute comme précédemment 4 cm³ de chlorure d'oxalyle. Le précipité obtenu (6,8 g) est mis à réagir avec 150 cm³ de monométhylamine en solution aqueuse à 33 % (6 g, 65 %), recristallisé de l'alcool puis de l'acétate d'éthyle $F = 240^\circ$.

Analyse $C_{19}H_{18}N_2O_4$: Calc. %: C 67,45 H 5,36
Tr. : 67,38 5,30.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 méthyl tryptamine (11, R = H, R' = Me, R'' = CH₂Ph).

Le glyoxylamide précédent est réduit dans 150 cm³ de THF et 800 cm³ d'éther anhydre par 5 g d'HLA. Après traitement habituel et chromatographie sur alumine, on obtient seulement 0,8 g de produit recristallisé du mélange benzène-éther de pétrole, $F = 116^\circ$.

Analyse $C_{19}H_{22}N_2O_2$: Calc. %: C 73,52 H 7,14
Tr. : 73,85 7,12.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 indolyl-3 N,N-diéthyl glyoxylamide (10, X = NEt₂).

A une solution de 10 g d'indole dans 300 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 8 g de chlorure d'oxalyle. Le précipité obtenu (11,2 g) est mis à réagir avec 200 cm³ de diéthylamine en solution aqueuse à 40 % (8,4 g, 75 %), $F = 172^\circ$ (du mélange alcool-eau).

Analyse $C_{22}H_{24}N_2O_4$: Calc. %: C 69,45 H 6,36
Tr. : 69,58 6,59.

Méthoxy-5 benzyloxy-6 diéthyl tryptamine (11, R = R' = Et, R'' = Ph-CH₂):

8 g du glyoxylamide précédent sont réduits par 5 g d'HLA dans 800 cm³ d'éther anhydre. Après traitement habituel, on obtient l'amine purifiée et identifiée sous forme de fumarate (5,3 g, 53 %), $F = 175^\circ$ (de l'alcool).

Analyse $C_{22}H_{28}N_2O_2$, C₄H₄O₄:

Calc. %: C 66,65 H 6,88 N 5,98
Tr. : 66,69 6,93 6,04.

Méthoxy-5 hydroxy-6 diéthyl tryptamine (11, R = R' = Et, R'' = H) :

3,5 g d'amine sont débenzylés comme précédemment par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon (2,2 g, 78 %). Ce composé fut identifié sous forme de fumarate, F = 208° (de l'alcool).

Analyse C₁₅H₂₂O₂N₂, 1/2 C₄H₄O₄ :

Calc. % : C 63,73 H 7,55 N 8,74
Tr. : 63,67 7,78 8,69.

Préparations de benzyloxy-4 méthoxy-5 tryptamines.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 indole.

Nitro-6 o-vanilline.

a) *Benzène sulfonate de l'o-vanilline* (14). — 456 g d'o-vanilline sont dissous dans une solution de 150 g de soude et 1 000 cm³ d'eau; on ajoute goutte à goutte 660 g de chlorure de benzène sulfonyle; le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, à l'alcool et recristallisé de l'acide acétique (805 g, 90 %), F = 119-120° (litt. : F = 121°).

b) *Nitro-6 o-vanilline* (7). — 250 g du produit précédent sont ajoutés en une seule fois à 2,5 l d'acide nitrique fumant (d = 1,47 à 20°) refroidi à 0°; la température atteint 5 à 10°. On laisse 5 mn à cette température, puis le mélange est versé sur de la glace. Le produit obtenu est lavé à l'eau, à l'alcool et recristallisé de l'acide acétique (171 g, 60 %), F = 152-154° [litt. : (18), F = 154-155°]; 170 g du produit précédent sont chauffés pendant 10 mn à reflux avec 2 l d'alcool méthylique; on ajoute alors en agitant vigoureusement 100 g de potasse dans 200 cm³ d'eau et 400 cm³ d'alcool méthylique; on chauffe 0,5 h à reflux. Le précipité est filtré et dissous dans l'eau bouillante. Par acidification, la nitro-6 o-vanilline précipite (86,5 g, 87 %), F = 104° (litt. : F = 103-104°).

Benzyloxy-2 méthoxy-3 nitro-6 benzaldéhyde :

a) *Dans le DMF.* — 50 g de nitro-6 o-vanilline sont ajoutés à une suspension de 40 g de carbonate de potassium dans 1,2 l de DMF et 60 cm³ d'eau. Après 0,5 h d'agitation, on ajoute 40 g de chlorure de benzyle goutte à goutte. On agite 18 h sous azote en présence d'iodure de sodium; la solution orange obtenue est jetée sur de la glace. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé du mélange benzène-éther de pétrole (52,5 g, 73 %), F = 108°.

Analyse C₁₅H₁₃O₅N : Calc. % : C 62,71 H 4,56
Tr. : 62,90 4,53.

b) *Dans le mélange DMF-DMSO* (diméthylformamide diméthyl sulfoxyde). — On agite 12 h entre 40 et 50° un mélange de 50 g de nitro-6 o-vanilline, 80 g de carbonate de potassium, 500 cm³ de DMF, 300 cm³ de DMSO et 50 g de chlorure de benzyle. Le précipité rouge qui s'était formé au début de la réaction se dissout progressivement. La solution est ensuite versée sur de la glace et traitée comme précédemment (64 g, 89 %), F = 108°.

Benzyloxy-2 méthoxy-3 dinitro-6 β-styrène (suivant la technique décrite précédemment) (6).

50 g de nitro-6 benzyl o-vanilline dans 1 l d'alcool avec 18 cm³ de nitrométhane et 25 g de potasse dans 40 cm³ d'eau et 400 cm³ d'alcool, permettent d'obtenir 55 g de nitro-alcool qui, par chauffage 5 mn à 140°, avec 60 g d'acétate de sodium anhydre et 250 cm³ d'hydride acétique, donnent 52 g (91 %) de styrène, F = 119-120° (alcool méthylique).

Analyse C₁₆H₁₄O₆N₂ : Calc. % : C 58,18 H 4,27
Tr. : 58,48 4,34.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 indole (suivant la technique décrite précédemment).

A partir de 60 g de dinitro-6 β-styrène, de 300 g de fer en limaille, 1 l d'acide acétique à 80 %, on obtient après chauffage 40 mn à 95°, l'indole brut chromatographié sur alumine dans le benzène; l'indole encore impur, est purifié par cristallisation du mélange benzène-éther de pétrole (24,7 g, 53,5 %), F = 84°. Un essai à partir de 67 g, mais en chauffant 3 h, a permis d'obtenir 33,6 g d'indole (64 %).

Analyse C₁₆H₁₅O₂N : Calc. % : C 75,87 H 5,97
Tr. : 76,11 5,93.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 indolyl-3 N,N-diméthyl glyoxylamide.

A 2,9 g de benzyloxy-4 méthoxy-5 indole dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 3 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 10 cm³ d'éther anhydre. Après 2 h d'agitation à 0°, le précipité jaune obtenu est filtré (1,5 g, 38 %). Le filtrat est maintenu à 30-35° pendant 2 h; on n'observe pas de nouvelle précipitation, même en refroidissant dans la glace et addition d'une quantité supplémentaire de chlorure d'oxalyle. Le précipité qui avait été obtenu est alors mis à réagir avec 30 cm³ de diméthylamine aqueuse à 40 %. L'huile obtenue, après évaporation sous vide, est recristallisée dans le mélange alcool isopropylique-eau, puis dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (1,2 g, 78 %), F = 137°.

Analyse C₂₀H₂₀N₂O₄ : Calc. % : C 68,17 H 5,72
Tr. : 68,30 5,80.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 gramine (6).

A une solution de 320 cm³ de dioxanne, 320 cm³ d'acide acétique, 24,8 g d'une solution de formol à 40 % et 25 g de diméthylamine en solution aqueuse à 40 %, on ajoute à 0° 34 g de benzyloxy-4 méthoxy-5 indole dans 300 cm³ de dioxanne. On laisse une nuit puis le mélange est versé sur la glace et la gramine filtrée après alcalinification. Elle est ensuite extraite à l'acide chlorhydrique, puis à l'éther après alcalinification, elle est purifiée, par recristallisation de l'acétate d'éthyle (30 g, 74 %), F = 140-142°.

Analyse C₁₈H₂₂N₂O₂ : Calc. % : C 73,52 H 7,14 N 9,03
Tr. : 73,76 7,38 8,78.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 indole-3 acétonitrile (13).

A une solution de 20 g de gramine dans 400 cm³ de méthanol est ajoutée une solution de 9 g de cyanure de potassium dans 20 cm³ d'eau, puis à température inférieure à 10°, 25 g d'iodure de méthyle. On agite à 25° pendant 24 h. La suspension résultante est évaporée à température inférieure à 40°. Le nitrile est extrait à l'éther, lavé à l'acide chlorhydrique dilué, puis au bicarbonate et enfin à l'eau. On sèche et on évapore à température inférieure à 20° (15,4 g, 82 %), F = 128° (alcool).

Analyse C₁₈H₁₆N₂O₂ : Calc. % : C 73,95 H 5,52
Tr. : 74,00 5,70.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 diméthyltryptamine.

14 g du nitrile précédent en solution dans 300 cm³ d'une solution alcoolique de diméthylamine à 33 % (17) sont réduits par l'hydrogène à 40° sous 100 atm en présence de nickel de Raney; la solution est filtrée et évaporée; on reprend par l'éther, puis on extrait à l'acide chlorhydrique dilué l'amine. Après alcalinification, l'amine est réextraite à l'éther. La solution étherée est agitée avec un peu d'alumine (décoloration notable), puis traitée au noir. L'amine brute (7 g, 45 %) est transformée en fumarate (5,6 g, 68 % par rapport à l'amine brute, 31 % par rapport au nitrile), F = 176° (alcool). L'amine purifiée par l'intermédiaire de ce sel donne alors un chlorhydrate très propre recristallisable de l'acétone.

Analyse C₂₀H₂₄O₂N₂, 1/2 (C₄H₄O₄) :
Calc. % : C 69,10 H 6,85 N 7,33
Tr. : 69,44 6,69 7,33.

Hydroxy-4 méthoxy-5 diméthyl tryptamine.

1,54 g d'amine, purifiée par l'intermédiaire de son fumarate, sont débenzylés, dans 20 cm³ d'alcool absolu, par l'hydrogène en présence de Pd/C, sous une atmosphère. La solution est filtrée et évaporée sous azote. L'amine est recristallisée de l'acétate d'éthyle (468 mg, 41 %), F = 146-147°.

Analyse C₁₃H₁₈O₂N₂ : Calc. % : C 66,64 H 7,74 N 11,96
Tr. : 66,92 7,98 11,67.

Le produit, obtenu blanc, bleuit puis noircit assez rapidement.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 tryptamine.

3 g d'indole acétonitrile en solution dans le méthanol ammoniacal sont réduits par l'hydrogène, à 40°, en présence de nickel de Raney, sous une pression de 100 atmosphères. Après traitement habituel, on obtient l'amine qui cristallise (1,42 g, 47 %), F = 106° (acétate d'éthyle).

Analyse C₁₈H₂₀O₂N₂ : Calc. % : C 72,95 H 6,80 N 9,45
Tr. : 73,18 6,84 9,34.

Nous avons fait le fumarate de cette amine qui recrystallise de l'alcool, $F_{\text{inst}} = 240^\circ$ (fusion lente au-dessus de 220°).

Analyse $C_{18}H_{20}O_2N_2$, 1/2 ($C_4H_4O_4$):

Calc. %: C 67,78 H 6,26
Tr. : 67,57 6,57.

Hydroxy-4 méthoxy-5 tryptamine.

300 mg d'amine dans 8 cm³ de méthanol et 0,4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, sont débenzylés par l'hydrogène, en présence de Pd/C sous une atmosphère. Le chlorhydrate de l'amine obtenu est recrystallisé de l'alcool absolu (140 mg, 56 %), $F_{\text{inst}} = 228^\circ$ (fusion lente au-dessus de 210°).

Analyse $C_{11}H_{14}O_2N_2$, HCl:

Calc. %: C 54,43 H 6,23 N 11,54
Tr. : 54,52 6,32 11,29.

Le produit, obtenu blanc, devient rapidement violet.

Benzyloxy-4 méthoxy-5 diéthyl tryptamine.

12 g de benzyloxy-4 méthoxy-5 indole acétonitrile en solution dans 300 cm³ de diéthylamine alcoolique à 33 %, sont réduits comme précédemment sous pression, en présence de nickel de Raney. Après un traitement identique à celui de l'amine diméthylée, on obtient l'amine identifiée sous forme de chlorhydrate, $F = 152^\circ$ (acétone) (4,7 g, 29 %).

Analyse $C_{22}H_{28}O_2N_2$, HCl:

Calc. %: C 67,95 H 7,54 N 7,20
Tr. : 68,23 7,57 7,01.

Préparation de benzyloxy-6 méthoxy-7 tryptamines.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 indole.

Nitro-2 vanilline (24).

a) *Acétyl vanilline 20.* — 400 g de vanilline sont dissous dans une solution de 108 g de soude dans 2 l d'eau; on ajoute alors 272 cm³ d'anhydride acétique dans 2,4 l d'éther. Après 0,5 h d'agitation, la phase étherée est lavée à l'eau et séchée (415 g, 81,3 %), $F = 76-77^\circ$ (litt.: $F = 77^\circ$).

b) *Nitro-2 vanilline 21 a.* — A 1,2 l d'acide nitrique fumant ($d = 1,50$) refroidi à -15 — -10° , on ajoute en 0,5 h 250 g d'acétyl vanilline finement pulvérisée. Le mélange est jeté sur la glace, lavé à l'eau et dissous dans une solution de soude à 5 % en excès. Par acidification avec l'acide chlorhydrique 4 N, la nitro-2 vanilline précipite (197 g, 78 %), $F = 135^\circ$ (litt.: $F = 137^\circ$).

Nitro-2 benzyl vanilline (25) 21 b.

On chauffe à reflux pendant 4 h, un mélange de 121,5 g de nitro-2 vanilline, 63 g de carbonate de potassium dans 50 cm³ d'eau, 110 g de chlorure de benzyle et 500 cm³ de dioxanne. L'excès de chlorure de benzyle est entraîné à la vapeur. Par refroidissement le produit cristallise. Il est purifié par recrystallisation de l'alcool (146 g, 83 %), $F = 108^\circ$ (litt.: $F = 108-109^\circ$).

Benzyloxy-4 méthoxy-3 dinitro-2, β -styrène (11) 22.

A une solution de 60 g de nitro-2 benzyl vanilline dans 1 l d'alcool, on ajoute 18 cm³ de nitrométhane, puis à -15° , une solution de 30 g de potasse dans 45 cm³ d'eau et 420 cm³ d'alcool en 1 h. On maintient 2 h à -10° puis on ajoute 43 cm³ d'acide chlorhydrique concentré à température inférieure à 0° . L'addition de 2 l d'eau donne un précipité qui est filtré, séché puis chauffé 5 mn à 140° cm³ d'anhydride acétique et 70 g d'acétate de sodium, puis versé sur de la glace (59 g, 90 %), $F = 125^\circ$ (alcool).

Analyse $C_{16}H_{14}N_2O_6$: Calc. %: C 58,18 H 4,27
Tr. : 58,20 4,41.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 indole (10, 11) 23.

50 g du composé précédent sont dissous dans un mélange de 640 cm³ d'acide acétique et 160 cm³ d'eau et 100 g de fer en limaille sont ajoutés à ce mélange. La température monte en quelques minutes à 90° . Le reste du fer (150 g) est alors ajouté par petites portions, pour maintenir la température entre 90 et 100° . Après la fin de l'addition, on continue de chauffer 0,5 h à cette température.

Au mélange réactionnel très visqueux, on ajoute une solution saturée de bisulfite de sodium (11), puis, après refroidissement, 1 l d'éther. Le mélange est filtré et abondamment lavé à l'éther. La solution étherée est lavée à la soude, à l'eau et séchée. Le résidu après évaporation a été chromatographié sur alumine, avec, comme solvant initial, le mélange benzène-éther de pétrole 50/50, on termine la chromatographie avec du benzène, puis du benzène avec 5 % d'éther (28,8 g, 76 %), $F = 67^\circ$ (ligroïne).

Analyse $C_{16}H_{15}NO_2$: Calc. %: C 75,87 H 5,97
Tr. : 75,50 6,21.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 indolyl-3 N,N-diméthyl glyoxylamide (13) (24, X = NMe₂).

A 14 g de benzyloxy-6 méthoxy-7 indole dans 300 cm³ d'éther, on ajoute à 0° , 8 cm³ de chlorure d'oxalyle; après 0,5 h d'agitation, le précipité orange obtenu est filtré, lavé avec un peu d'éther (17,8 g, 93 %). Par réaction avec 200 cm³ d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %, à 0° , on obtient le glyoxylamide (16,2 g, 98 %), $F = 127^\circ$ (acétate d'éthyle).

Analyse $C_{20}H_{20}N_2O_4$: Calc. %: C 68,17 H 5,72
Tr. : 68,21 5,75.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 diméthyl tryptamine (25, R = Me, R' = Ph-CH₂).

13 g du composé précédent sont réduits par 6,5 g d'HLA dans 150 cm³ de THF et 1,2 l d'éther anhydre et chauffage à reflux 48 h; après traitement habituel, on obtient 9,3 g d'amine brute (78 %); la solution de cette amine dans le benzène est brun rouge. Par agitation avec 30 g d'alumine dans 200 cm³ de benzène, on obtient après évaporation 8,4 g d'huile jaune qui donnent 8,5 g de chlorhydrate, $F = 172^\circ$ (71 %).

Analyse $C_{20}H_{24}O_2N_2$, HCl:

Calc. %: C 66,75 H 7,01 N 7,78 (alc. isopropyl.)
Tr. : 66,87 7,25 7,58.

Hydroxy-6 méthoxy-7 diméthyl tryptamine (25, R = Me, R' = H):

3 g de chlorhydrate de benzyloxy-6 méthoxy-7 diméthyl tryptamine sont débenzylés par l'hydrogène en présence de Pd/C, dans l'alcool (1,8 g, 80 %), $F = 174^\circ$ (du mélange alcool isopropylique-alcool éthylique).

Analyse $C_{13}H_{18}O_2N_2$, HCl:

Calc. %: C 57,60 H 6,72 N 10,35
Tr. : 57,80 7,06 10,08.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 indolyl-3 N,N-diéthyl glyoxylamide (24, X = NEt₂).

A 13 g de benzyloxy-6 méthoxy-7 indole dans 300 cm³ d'éther anhydre, on ajoute à 0° , 7 cm³ de chlorure d'oxalyle. On filtre, on sèche (16,1 g, 91,5 %). Par addition à 200 cm³ de diéthylamine en solution aqueuse à 40 %, on obtient le glyoxylamide (15,6 g, 87,5 %), $F = 120-121^\circ$ (alcool-eau).

Analyse $C_{22}H_{24}N_2O_4$: Calc. %: C 69,45 H 6,36
Tr. : 69,67 6,55.

Benzyloxy-6 méthoxy-7 diéthyl tryptamine (25, R = Et, R' = Ph-CH₂).

13 g du composé précédent sont réduits par chauffage à reflux dans 1,3 l d'éther anhydre avec 8 g d'HLA pendant 48 h. Après traitement habituel, on obtient l'amine qui cristallise dans l'alcool isopropylique (8,4 g, 70 %), $F = 77^\circ$.

Analyse $C_{22}H_{28}O_2N_2$: Calc. %: C 74,96 H 8,01
Tr. : 75,24 8,29.

Hydroxy-6 méthoxy-7 diéthyltryptamine (25, R = Et, R' = H):

3 g de chlorhydrate de benzyloxy-6 méthoxy-7 diéthyl tryptamine sont débenzylés par l'hydrogène en présence de Pd/C, dans l'alcool isopropylique à la température et à la pression ordinaires (1,9 g, 84 %), $F = 154^\circ$.

Analyse $C_{16}H_{22}O_2N_2$, HCl:

Calc. %: C 60,25 H 7,42 N 9,35
Tr. : 60,55 7,75 9,12.

Nous avons plaisir à remercier ici encore M^{me} le Professeur Th. TRÉFOUËL, Chef du Service de Chimie Thérapeutique de

l'Institut Pasteur de l'intérêt qu'elle a constamment porté à notre travail.

Nous remercions aussi ici M. Pierre SIMON qui nous a aidés dans les dernières phases de préparation en série hydroxy-4 méthoxy-5.

Ce travail a été rendu possible grâce à l'aide de la D.R.M.E. que nous remercions bien vivement ici encore.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) R. V. HEINZELMAN et J. Z. SZMUSZKOVICZ, Recent studies in the field of indole compounds, dans E. Jucker, *Progrès Pharmaceutiques*, Vol. 6, Birkhäuser, Editeur, Bâle, 1963, p. 75 qui renvoie à des revues plus anciennes.
- (2) F. BENINGTON, R. D. MORIN et L. C. CLARK, *J. org. Chem.*, 1960, **25**, 1542.
- (3) M. JULIA et Ph. MANOURY, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1412.
- (4) a) S. SZARA et E. HEARST, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, **96**, 134; — b) A. KALIR et S. SZARA, *Fed. Proc.*, 1962, **21**, 337.
- (5) I. J. KOPIN, C. M. B. PARE, J. AXELROD et H. WEISSBACH, *J. biol. Chem.*, 1961, **236**, 3072.
- (6) S. KVEDER et W. M. McISAAC, *J. biol. Chem.*, 1961, **236**, 3214.
- (7) R. DICKINSON, I. M. HEILBRON et F. IRVING, *J. chem. Soc.*, 1927, p. 1895.
- (8) P. VELAGUDHAN et R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1932, p. 1236.

- (9) J. AXELROD et B. WITKOP, *J. biol. Chem.*, 1958, **233**, 697.
- (10) H. BURTON et J. A. DUFFIELD, *J. chem. Soc.*, 1949, p. 78.
- (11) A. EK et W. WITKOP, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 5583.
- (12) B. P. 744.765 du 15.2.1956.
- (13) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 6208.
- (14) E. RUPP et K. LINCK, *Arch. Pharm.*, 1915, **253**, 216.
- (15) W. RIED et H. SCHILLER, *Ber.*, 1952, **85**, 30.
- (16) A. F. ROSENTHAL, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 89.
- (17) J. IGOLEN, Communication personnelle.
- (18) J. B. MCKAY, R. M. PARKHURST, R. M. SILVERSTEIN et W. A. SKINNER, *Canad. J. Chem.*, 1963, **41**, 2585.
- (19) B. P. 744.773 du 15.2.1956, *Chem. Abstr.* 1956, **50**, 16869.
- (20) J. SZMUSZKOVICZ et coll., *J. org. Chem.*, 1960, **25**, 857.
- (21) P. E. ALDRICH et coll., *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 2481.
- (22) B. S. BIGGS et W. S. BISHOP, *Ind. and Eng. Chem.*, 1946, **38**, 1084.
- (23) a) F. TROXLER, F. SEEMANN et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1959, **42**, 2073; — N. N. SUVOROV et V. S. MURASHEVA, *Med. Prom. U.R.R.S.*, 1961, **15**, 6; *Chem. Abstr.*, 1962, **57**, 15056; — H. MORIMOTO et H. OSHIO, *Ann.*, 1964, **676**, 168; — b) H. WEIDMANN et A. CERLETTI, *Helv. Phys. et Pharm. Acta*, 1960, **18**, 174; — D. R. CURTIS et R. DAVIS, *Brit. J. Pharm. Chemoth.*, 1962, **18**, 217.
- (24) R. PSCHORR et C. SUMULEANU, *Ber.*, 1899, **32**, 3405.
- (25) D. H. HEY et L. C. LOBO, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 2246.
- (26) R. J. S. BEER, K. CLARKE, H. F. DAVENPORT et A. ROBERTSON, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 2029.

N° 210. — Chimie organosilicique.

Nouvelles classes d'aminosilanes : monohydrogénosilazines primaires et silazanes correspondants,

par Franck METRAS et Jacques VALADE.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Bordeaux, Talence, Gironde.)

(Manuscrit reçu le 6.1.65.)

Les auteurs étudient la stabilité et les conditions de préparation de dérivés aminohydrogénosiliciés. Ils synthétisent pour cela par deux voies des dialkyl- ou diaryl-monochloromonohydrogénosilanes. L'ammonolyse de ces composés halogénés est envisagée. La méthode expérimentale mise au point permet d'isoler les monohydrogénosilazines primaires lorsque leur stabilité thermique est satisfaisante. Dans tous les cas les silazanes correspondants ont été isolés et décrits. Les données spectrales des groupements caractéristiques de ces deux familles nouvelles sont rapportées.

Parmi les composés organosiliciés fonctionnels, peu de molécules du type $R_2SiH\Sigma$ à groupes fonctionnels Σ simples, liés à un atome de silicium du type secondaire $Si-H$ ont été décrites. Ces résultats restreints sont compréhensibles si l'on considère d'une part la difficulté que présente leur synthèse et d'autre part la stabilité de ces molécules. En effet, la chimie de ces dérivés n'est concevable qu'à partir des composés halogénés, surtout chlorés, du type $RR'SiHX$ presque exclusivement accessibles par voie organométallique (1); cependant même par cette voie, leur préparation est difficile : parmi les résultats relevés dans la littérature, on note des rendements assez faibles se situant entre 25 et 50 %.

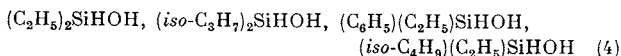
D'autre part, la stabilité des molécules $R_2SiH\Sigma$ dépend à la fois de la nature de la fonction Σ et des influences que peuvent exercer sur cette même fonction les atomes ou groupements d'atomes fixés au silicium. L'effet stérique des substituants R y contribue, comme on le sait, le plus souvent. Cela est parfaitement normal si l'on se réfère aux composés $R_3Si\Sigma$: ainsi $(C_2H_5)_3SiCl$ s'hydrolyse facilement alors que $(C_6H_{11})_3SiCl$ nécessite pour son hydrolyse l'utilisation d'une solution fortement basique (2); $(CH_3)_3SiOH$ évolue très facilement vers le siloxane $[(CH_3)_3Si]_2O$ alors que $(CH_3)_2[(CH_3)_3C]SiOH$ n'a pu être transformé en siloxane correspondant (2). Dans la série des dérivés $R_2SiH\Sigma$, on peut attendre une stabilisation moins marquée du fait de la présence sur le silicium d'un atome d'hydrogène d'encom-

brement moindre que celui de n'importe lequel des groupements R qu'il remplace.

Deux groupes de ces dérivés ont été décrits :

— Des monohydrogénomonohalogénosilanes $RR'SiHX$, plus spécialement étudiés pour $X = Cl$ (3).

— Des silanols secondaires au nombre — à notre connaissance — de quatre :



Nous nous sommes attachés aux deux aspects de ce problème : préparation des composés halogénés du type $RR'SiHCl$; utilisation de ces composés en vue de l'obtention de molécules du type $RR'SiH\Sigma$ et étude de leur stabilité. Nous rapportons ici les résultats relatifs aux silazines de cette série et aux silazanes qui en dérivent.

I. — Obtention des chlorosilanes $RR'SiHCl$.

Les composés du type R_2SiHCl ont été préparés soit par substitution ménagée des atomes de chlore du trichlorosilane, équation 1 :

