

N° 323. — Recherches en série indolique (*).

XI. — Sur quelques indoles et amines indoliques doubles en position-I,

par Marc JULIA et Philippe MANOURY.

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

(Manuscrit reçu le 25.3.64.)

Quelques indoles métallés ont été condensés avec des dihalogénures, ce qui fournit des molécules doublées. Quelques substitutions en position -3 ont pu être effectuées. Des tryptamines ont été doublées directement.

Poursuivant nos études en série indolique sur la synthèse et l'étude pharmacologique de composés apparentés à l'hydroxy-5 tryptamine (5-HT, sérotonine), nous nous sommes intéressés à des molécules dérivées de la 5-HT par doublement. Cette opération est une des voies classiques qui conduisent souvent à des antagonistes. Depuis le modèle fourni par la nature des di-hydroxy-4 coumarines antivitaminiques K (1), on a pu observer des actions antagonistes chez des molécules doubles dans diverses séries chimiques ou pharmacologiques. Dans le domaine de la 5-HT elle-même, WOOLLEY a récemment décrit (2) la préparation et les propriétés antisérotiniques de dérivés obtenus en condensant la benzyl-1 méthyl-2 hydroxy-5 tryptamine sodée avec des dihalogénures aliphatiques- α,ω .

Le présent mémoire est consacré aux molécules où deux noyaux indoliques sont reliés par les positions -1, c'est-à-dire par l'atome d'azote (type 3 et 5). Des mémoires suivants décriront d'autres molécules doublées par les positions -2 et -3.

Pour parvenir à des molécules du type cherché, le plus simple paraissait être de partir de deux molécules à noyau indolique et de les réunir par un pont entre les deux azotes. Bien qu'à notre connaissance aucune molécule de ce type n'ait encore été signalée, plusieurs exemples d'alcoylation d'indoles diversement substitués ont été décrits dans la littérature. Le principe généralement appliqué est l'action d'un halogénure ou tosylate de l'alkyle considéré en présence d'une base qui peut être l'amidure de sodium (3), le carbonate de sodium (4), l'hydruide de sodium ou le naphthalène sodium (5). L'emploi de l'ammoniac liquide comme solvant est recommandé (6) surtout quand on emploie l'amidure de sodium. Le D.M.F. (diméthylformamide) (5) et le T.H.F. (tétrahydrofurane) (5) ont été aussi utilisés.

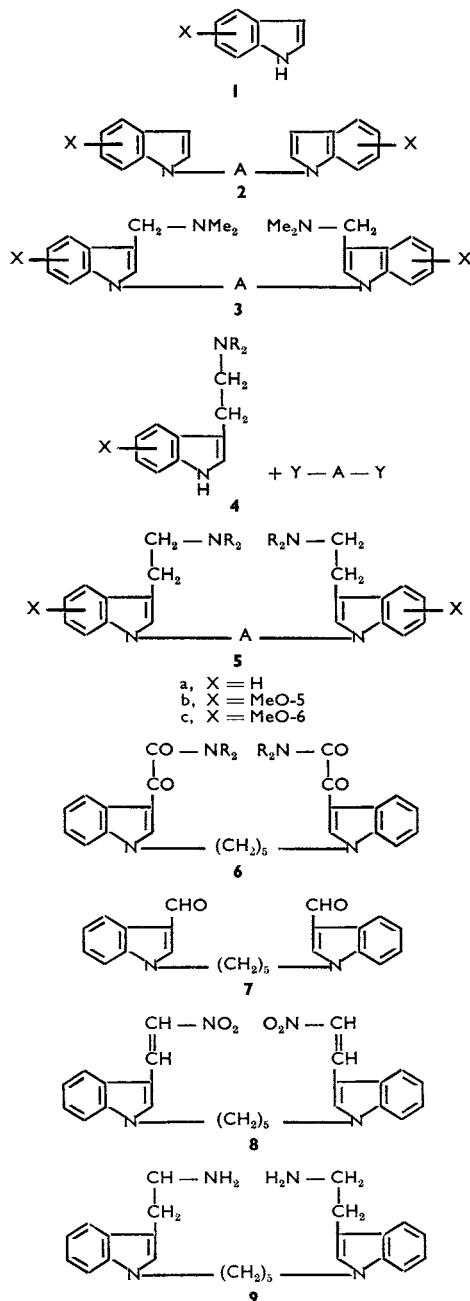
Nos premières expériences ont été effectuées avec l'indole lui-même que nous avons traité par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide puis par des dihalogénures $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ avec $n = 2, 3, 4, 5, 6$ et 10 et le *p*-bis(chlorométhyl) benzène : $p\text{-ClCH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{Cl}$.

Le dibromo-1,2 éthane n'a pas donné de composé doublé. Le dibromo-1,3 propane a donné un rendement de 38 %, les autres dihalogénures donnant des rendements de 60 à 70 %. L'addition de D.M.F. est favorable, peut-être parce que ce solvant solubilise le dérivé halogéné. Les diindoles ont été isolés par distillation ou cristallisation de l'éther où ils sont peu solubles.

De même le méthoxy-5 indole a été condensé avec les dibromo- α,ω butane, pentane et hexane; le méthoxy-6 indole avec les dibromo- α,ω butane et hexane.

A partir de ces composés diindoliques, nous avons obtenu très facilement les graminés correspondantes par action du formol et de la diméthylamine dans le mélange dioxanne-acide acétique suivant une technique éprouvée (7, 8, 9).

Pour les amines homologues : tryptamines doublées sur



(*) Mémoire n° X, Bull. Soc. chim., 1962, p. 2267.

l'azote indolique, nous avons opéré différemment suivant que l'amine de la chaîne est primaire ou tertiaire (5 ou 9).

Dans le premier cas (type 5), on a condensé les tryptamines substituées (4) directement avec les dihalogénures déjà utilisés ci-dessus. La réaction est moins rapide qu'avec les indoles eux-mêmes. Les meilleurs résultats ont été obtenus en commençant la réaction dans l'ammoniac liquide à -35 , -40° et la terminant à température ordinaire dans le D.M.F.

Après séparation des amines de départ par distillation, les diamines ont été caractérisées sous forme d'oxalates et étudiées sous forme de leurs chlorhydrates ou fumarates.

Nous avons aussi essayé de préparer les bis-tryptamines tertiaires par traitement des bis-indoles ci-dessus par le chlorure d'oxalyle puis une amine secondaire puis réduction d'après SPEETER et ANTHONY (10, 11, 12, 13, 14).

Les chlorures de bis-indolyl-3 glyoxylile et les bis-glyoxylamides 6 ont été obtenus facilement dans l'exemple étudié à partir de [2, X = H, A = (CH₂)₅]. Mais la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium (HLA dans la suite) n'a pas conduit aux bis-tryptamines attendues. Ceci est en accord avec des résultats d'autres auteurs (13, 15) bien qu'on ait signalé (16) la réduction d'un méthyl-1 indolyl-3 glyoxylamide en méthyl-1 tryptamine correspondante.

Les bis-tryptamines primaires (9) n'ont pu être, comme leurs homologues tertiaires, préparées par doublement des tryptamines primaires simples. Nous avons pu en obtenir cependant un représentant à partir du bis-indole [2, X = H, A = (CH₂)₅] par une méthode souvent employée pour préparer des tryptamines primaires. Le bis-indole a été formylé en dialdéhyde (7) par l'excellente méthode de VILSMEIER et HACK (17) à l'aide d'oxychlorure de phosphore et de DMF. La condensation du dialdéhyde avec le nitrométhane a donné le bis-nitrostyrène (8). Les rendements de ces deux opérations sont élevés. La réduction de (8) en bis-tryptamine (9) a été effectuée par l'HLA, dans le T.H.F.; le rendement est médiocre.

Propriétés pharmacologiques.

Les essais d'activité pharmacologique ont été effectués par le Dr JACOB et ses collaborateurs que nous remercions. Les résultats de cette étude seront publiés ailleurs. Mentionnons seulement ici que :

— les composés étudiés n'ont pas manifesté d'activité antisérotonine;

— plusieurs composés ont une action *sédative* (chien, souris) en particulier 4223 (tétraméthylène-bis-N,N'-diméthylgramine); 4221 (hexaméthylène-N,N'-diéthyltryptamine) et 4217 (tétraméthylène-N,N'-diméthyltryptamine).

A noter aussi une action hypotensive chez les graminées (par exemple: 4223) accompagnée de toxicité cardiaque et respiratoire.

Parmi les composés à pont *p*-xylylène, la bis-gramine (4270), la *p*-xylylène bis-1,1' méthoxy-5 N-diméthyltryptamine (4328) et la *p*-xylylène bis-1,1' méthoxy-5 N-diéthyltryptamine (4329) se sont montrés des sédatifs plus durables que les 4223, 4221 et 4217 ci-dessus.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Méthode générale de préparation de diindoles doublés sur l'azote indolique (2).

Dans un ballon de 500 cm³, on introduit 250 cm³ d'ammoniac liquide et on ajoute en présence de nitrate ferrique (0,2 g), 2,5 g

(0,11 at) de sodium, puis après décoloration, 12 g (0,1 mole) d'indole dans 10 cm³ d'éther anhydre. On agite 0,25 h, puis on ajoute goutte à goutte 0,05 mole de dérivé dihalogéné, en solution dans 40 cm³ de DMF. Après avoir ajouté un peu d'iodure de sodium, on agite pendant 4 h, puis on ajoute 400 cm³ d'eau et 1 l d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée à 100 cm³. Le diindole cristallise par refroidissement; on l'essore, puis on le lave avec un mélange éther-éther de pétrole. On le cristallise ensuite dans l'alcool méthylique, ou dans un mélange, benzène-éther de pétrole.

Si le diindole ne cristallise pas de l'éther, on évapore complètement le solvant et distille le résidu sous haut vide.

1) Triméthylène bis-N,N'-indole. Di(indolyl-1')-1,3 propane [2a, A = (CH₂)₃].

A partir d'indole (23,4 g), de sodium (4,8 g) et de dibromo-1,3 propane (20 g), on a ainsi obtenu par évaporation de la solution étherée une huile qu'on distille. Une première fraction passe à 95-100° sous 0,1 mm: On obtient 11,5 g d'une huile très fluide, non identifiée, qui se colore en brun au bout de quelques jours. Continuant la distillation, on obtient le diindole sous forme d'une huile très visqueuse qui ne cristallise pas.

E_b,1 = 195°, Poids = 10,3 g, Rdt = 38 %.

L'essai d'identification de ce corps sous forme de picrate ayant échoué, nous l'avons identifié après transformation en gramine (cf. ci-dessous).

2) Tétraméthylène bis-N,N'-indole [2a, A = (CH₂)₄].

A partir d'indole (11,7 g), de sodium (2,5 g) et de dibromo-1,4 butane (10,5 g), le diindole obtenu est recristallisé dans l'éther, puis dans le mélange benzène-éther de pétrole (9 g, 62 %), F = 88°.

Analyse C₂₀H₂₀N₂, PM = 288,4 :

Calc. % : C 83,29 H 6,99

Tr. : 83,04 7,02.

3) Pentaméthylène bis-N,N'-indole [2a, A = (CH₂)₅].

A partir d'indole (58,5 g), de sodium (11 g) et de dibromo-1,5 pentane (60 g); le diindole a été recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole et distillé (40 g, 52 %).

E_b,05 = 230°, F = 81°.

Analyse C₂₁H₂₂N₂, PM = 302,4 :

Calc. % : C 83,40 H 7,33 N 9,26

Tr. : 83,53 7,23 9,40.

4) Hexaméthylène bis-N,N'-indole [2a, A = (CH₂)₆].

A partir d'indole (11,7 g), de sodium (2,5 g) et de dibromo-1,6 hexane (11 g), on obtient le diindole (9,5 g, 60 %), F = 84° (benzène-éther de pétrole).

Analyse C₂₂H₂₄N₂, PM = 316,4 :

Calc. % : C 83,50 H 7,64

Tr. : 83,24 7,77.

5) Décaméthylène bis-N,N'-indole [2a, A = (CH₂)₁₀].

A partir d'indole (23,4 g), de sodium (4,7 g) et de dibromo-1,10 décane (30 g), un essai de distillation du diindole a échoué. Nous l'avons purifié par recristallisation dans l'alcool où il donne de petites aiguilles blanches. Au cours de la réaction, nous avons dû ajouter une quantité importante de DMF (100 cm³) pour éviter la cristallisation du dérivé dibromé dans l'ammoniac liquide. On obtient (22,5 g, 60 %), F = 67°.

Analyse C₂₆H₃₂N₂, PM = 372,55 :

Calc. % : C 83,82 H 8,66

Tr. : 83,92 8,61.

6) *p*-Xylylène bis-*N*, *N'*-indole.
(2a, A = $p\text{-CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$).

On utilise l'indole (11,7 g), du sodium (2,5 g) et du di-*p*-chlorométhylbenzène (8,8 g) (18) et obtient 12 g (70 %) du diindole attendu $F = 115^\circ$ (de l'alcool).

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$, PM = 336,5 :

Calc. % : C 85,70 H 6,00 N 8,33
Tr. : 85,67 6,13 8,26.

On a préparé de la même manière, avec le méthoxy-5 indole, les dérivés suivants :

1) *Tétraméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 indole*.

[2b, A = $(\text{CH}_2)_4$].

A partir de méthoxy-5 indole (14,7 g), de sodium (2,6 g) et de dibromo-1,4 butane (11 g), on obtient (14 g, 80 %), du diindole attendu $F = 189^\circ$ (benzène-éther de pétrole).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 348,5 :

Calc. % : C 75,83 H 6,94
Tr. : 75,97 6,80.

2) *Pentaméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 indole*.

[2b, A = $(\text{CH}_2)_5$].

A partir de méthoxy-5 indole (5 g), de sodium (0,9 g) et de dibromo-1,5 pentane (4,3 g), on obtient (4,2 g, 68 %), $F = 112^\circ$ (du méthanol).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 362,5 :

Calc. % : C 76,21 H 7,23
Tr. : 76,26 7,10.

3) *Hexaméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 indole*.

[2b, A = $(\text{CH}_2)_6$].

A partir de méthoxy-5 indole (14,7 g), de sodium (2,5 g) et de dibromo-1,6 hexane (13 g), on obtient le diindole (14,6 g, 81 %), $F = 106^\circ$ (benzène-éther de pétrole).

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 376,5 :

Calc. % : C 76,55 H 7,50
Tr. : 76,62 7,49.

A partir du méthoxy-6 indole, on obtient de même :

1) *Tétraméthylène bis-N,N'-méthoxy-6 indole*.

[2c, A = $(\text{CH}_2)_4$].

A partir de méthoxy-6 indole (10 g), de sodium (1,9 g) et de dibromo-1,4 butane (8,5 g), on obtient le diindole (7,2 g, 61 %), $F = 138^\circ$, du mélange alcool-éther.

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 348 :

Calc. % : C 75,83 H 6,94
Tr. : 76,02 7,08.

2) *Hexaméthylène bis-N,N'-méthoxy-6 indole*.

[2c, A = $(\text{CH}_2)_6$].

A partir de méthoxy-6 indole (8,5 g), de sodium (1,6 g) et de dibromo-1,6 hexane (6,5 g), on obtient (7,4 g, 67 %) le diindole, $F = 99^\circ$, de l'alcool.

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 376,5 :

Calc. % : C 76,55 H 7,50
Tr. : 76,85 7,63.

Préparation des bis-*N,N'*-gramines (3).

Dans un ballon de 250 cm³, muni d'un agitateur efficace et plongeant dans un bain de glace, on introduit 40 cm³ de dioxanne, 40 cm³ d'acide acétique, 4,1 g d'une solution de formol à 30 % et 4,6 g d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %; on ajoute alors goutte à goutte en 0,5 h, 1/50 de molécule du diindole, dissous dans 40 cm³ de dioxanne; on agite pendant 2 h et on laisse une nuit le mélange à la température ordinaire. On ajoute alors 400 cm³ d'eau et on rend alcalin par de la soude 4N. Après alcalinification, on extrait la digramine à l'éther. La solution étherée est abondamment lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de soude.

1) *Triméthylène bis-N,N'-gramine*.

[3a, A = $(\text{CH}_2)_3$].

A partir de 5,5 g de diindole (2a, A = $(\text{CH}_2)_3$), nous avons obtenu 6,9 g (80 %) de digramine identifiée sous forme d'oxalate $F = 125^\circ$ du mélange éthanol-méthanol.

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$, PM = 568,7 :

Calc. % : C 61,25 H 6,38 N 9,85
Tr. : 60,94 6,68 9,53.

L'iodyméthylate (CT 4269) a été recristallisé dans le méthanol; il se décompose à partir de 125° .

2) *Tétraméthylène bis-N,N'-gramine*.

[3a, A = $(\text{CH}_2)_4$].

HCl : CT 4223, CH_3I : CT 4225.

5,8 g de diindole (2a, A = $(\text{CH}_2)_4$) nous ont donné 7,2 g (90 %) d'amine. Dichlorhydrate, $F = 290^\circ$ (alcool-éther).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2$, PM = 475,65 :

Calc. % : C 65,68 H 7,64 N 11,78
Tr. : 65,45 7,60 11,34.

L'iodyméthylate de ce corps, a été recristallisé dans le méthanol.

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{I}_2$, PM = 686,7 :

Calc. % : C 48,90 H 9,88
Tr. : 49,20 9,91.

3) *Pentaméthylène bis-N,N'-gramine*.

[3a, A = $(\text{CH}_2)_5$].

HCl : CT 4105, CH_3I : CT 4115.

Le diindole (6,2 g) a fourni la digramine (7,5 g, 89 %), identifiée sous forme de dipicrate : $F = 182^\circ$ (acétone-eau).

Analyse $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_{10}\text{O}_{14}$, PM = 874,8 :

Calc. % : C 53,60 H 4,82 N 16,00
Tr. : 53,45 4,94 15,72.

Le chlorhydrate (CT 4105) et l'iodyméthylate (CT 4115) ont été cristallisés dans l'alcool-éther et le méthanol respectivement. Ils se décomposent au chauffage sans point de fusion net.

4) *Hexaméthylène bis-N,N'-gramine*.

[3, A = $(\text{CH}_2)_6$].

HCl : CT 4224, CH_3I : CT 4226.

A partir de 6,3 g de diindole, nous avons obtenu 7,4 g (86 %) d'amine. Chlorhydrate de cette amine, $F = 172^\circ$ (alcool-éther).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Cl}_2$, 2 H_2O , PM = 539,7 :

Calc. % : C 62,50 H 8,22 N 10,37
Tr. : 62,80 8,53 10,26.

5) *Décaméthylène bis-N,N'-gramine.*
[3a, A = (CH₂)₁₀].

7,4 g de diindole nous ont donné 8,8 g (90 %) de digramine identifiée sous forme d'oxalate, F = 155°, du mélange éthanol-méthanol.

Analyse C₃₆H₅₀N₄O₈, PM = 666,9 :

Calc. % : C 64,84 H 7,56 N 8,40
Tr. : 64,60 7,55 8,43.

6) *p-Xylylène bis-N,N'-gramine.*
[3a, A = p-CH₂—C₆H₄—CH₂].

A partir de 6,7 g de diindole, nous avons obtenu 7,9 g (88 %) de digramine identifiée sous forme d'iodométhylate (se décompose à partir de 120°) (CT 4271). (recristallisé dans le méthanol).

Analyse C₃₂H₄₀N₄I₂, PM = 734,7 :

Calc. % : C 52,30 H 5,49 N 7,62
Tr. : 52,53 5,67 7,34.

Le chlorhydrate (CT 4270) se décompose rapidement.

7) *Tétraméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 gramine.*
[3b, A = (CH₂)₄], fumarate : CT 4320.

5 g de diindole (2b, A = (CH₂)₄) sont dissous dans 100 cm³ de dioxanne et sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 100 cm³ d'acide acétique, 100 cm³ de dioxanne, 3 cm³ d'une solution de formol à 40 % et 3,1 g de diméthylamine aqueuse à 40 %. On opère à 0°. Après traitement habituel, on obtient la digramine (5,2 g, 79 %), identifiée sous forme d'oxalate. F = 210-212° (méthanol).

Analyse C₃₂H₄₂N₄O₁₀, PM = 643 :

Calc. % : C 59,80 H 6,5 N 8,72
Tr. : 59,82 6,49 8,73.

8) *Pentaméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 gramine.*
[3b, A = (CH₂)₅].

A partir de 3,7 g de diindole (3b, A = (CH₂)₅), nous avons obtenu 3,9 g (81 %) d'amine, identifiée sous forme d'oxalate. F = 183° (alcool).

Analyse C₃₅H₄₄N₄O₁₀, PM = 760,8 :

Calc. % : C 60,35 H 6,75 N 8,53
Tr. : 60,31 6,90 8,28.

Iodométhylate : CT 4273.

Analyse C₃₁H₄₆O₂N₄I₂, PM = 760,8 :

Calc. % : C 48,85 H 6,15
Tr. : 49,14 5,99.

Le chlorhydrate (CT 4272) a été préparé à partir de l'oxalate purifié; il se décompose rapidement.

9) *Hexaméthylène bis-N,N'-méthoxy-5 gramine.*
[3b, A = (CH₂)₆].

On opère avec 5 g de diindole comme précédemment, mais avec 40 cm³ de dioxanne, car la solubilité de ce diindole est beaucoup plus grande. On obtient 5,4 g (83 %) d'amine.

Oxalate, F = 220° (du mélange méthanol-éthanol).

Analyse C₃₄H₄₆N₄O₁₀, PM = 670,9 :

Calc. % : C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,84 6,91 8,41.

Le fumarate (CT 4325) est hygroscopique.

10) *Tétraméthylène bis-N,N'-méthoxy-6 gramine.*
[3c, A = (CH₂)₄].

On dissout 4 g de diindole (3c, A = (CH₂)₄) dans 35 cm³ de dioxanne. Cette solution est ajoutée lentement à 5°, à une solution de dioxanne (35 cm³), acide acétique (35 cm³), d'une solution aqueuse de formol à 40 % (3 g) et d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 % (3,2 g). On obtient 4,7 g (77 %) de digramine, qui fut identifiée sous forme d'oxalate, F = 170° du mélange éthanol-méthanol.

Analyse C₃₂H₄₂N₄O₁₀, PM = 642,9 :

Calc. % : C 59,80 H 6,59 N 8,72
Tr. : 60,42 6,77 8,56.

Le fumarate (CT 4373) est hygroscopique.

11) *Hexaméthylène bis-N,N'-méthoxy-6 gramine.*
[3c, A = (CH₂)₆].

On opère comme précédemment. A partir de 4 g de diindole, nous avons obtenu 3,95 g (75 %) d'amine, identifiée sous forme d'oxalate : F = 172° (alcool).

Analyse C₃₄H₄₆N₄O₁₀, PM = 671 :

Calc. % : C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,61 7,08 8,19.

Le fumarate (CT 4376) est hygroscopique.

Bis-N,N'-tryptamines.

a) Avec la diméthyltryptamine (13, 19, 20, 21) etc.

1) *Le dibromo-1,5 pentane :*
Pentaméthylène-bis-N,N' diméthylaminoéthyl-3 indole
[5a, A = (CH₂)₅, R = Me].

Essai dans un mélange ammoniac-DMF. Dans un ballon de 500 cm³, muni d'un agitateur efficace, et refroidi dans un bain acétone-carboglacé à -40°, on introduit 150 cm³ d'ammoniac liquide; on ajoute 0,2 g de nitrate ferrique puis 1 g de sodium par petits morceaux, jusqu'à décoloration. On ajoute alors 5 g de diméthyltryptamine finement pulvérisée, puis après un quart d'heure, environ 0,3 g d'iodure de sodium et lentement goutte à goutte, le dibromopentane (4,8 g) dans 50 cm³ de DMF.

On ajoute ensuite 100 cm³ de DMF, on laisse environ 4 h à -40°. Puis, en continuant l'agitation, on laisse le mélange revenir à la température ordinaire en 12 h; le produit de la réaction est extrait avec 400 cm³ d'éther après addition de 300 cm³ d'eau. On lave la couche étherée abondamment à l'eau et sèche. Après évaporation de l'éther, on obtient l'amine huileuse (4,5 g, 75 %). Cette amine est purifiée par son oxalate, F = 185° (alcool-éther). Poids d'amine purifiée : 3,5 g (55,5 %).

Les chlorhydrates se font alors avec un rendement pratiquement quantitatif mais sont en général instables. Les fumarates étaient un peu moins instables.

Chlorhydrates F = 200° (alcool-éther) (CT 4194).

Analyse C₂₉H₄₂N₄Cl, PM = 517 :

Calc. % : C 67,40 H 8,19 N 10,80
Tr. : 67,33 8,05 10,66.

Oxalate : F = 185° (alcool-éther).

Analyse C₃₃H₄₆N₄O₉, PM = 642,76 :

Calc. % : C 61,66 H 7,21 N 8,72
Tr. : 61,41 7,30 8,46.

Iodométhylate (CT 4115) F = 259° (méthanol).

Analyse C₃₁H₄₆N₄I₂, PM = 728,7 :

Calc. % : C 51,10 H 6,36
Tr. : 51,16 6,18.

Essai dans le DMF à 150°; on chauffe à reflux pendant 4 h,

5 g de diméthyltryptamine, sodée dans l'ammoniac liquide par 0,8 g de sodium, avec le dibromopentane en solution dans 60 cm³ de DMF en présence d'iode de sodium (0,3 g). Après le chauffage, on ajoute de l'eau et extrait la diamine brute à l'éther (5,1 g). Un essai de distillation sur 1 g échoue, mais permet de séparer 0,1 g de diméthyltryptamine. Obtenu: 4,6 g (67,5 %). L'amine est beaucoup plus colorée que dans l'expérience précédente, mais donne un oxalate de même point de fusion que celui obtenu précédemment. C'est dans le mélange DMF-ammoniac que nous avons effectué toutes les autres réactions décrites ci-après:

2) *Dibromo-1,3 propane:*
Triméthylène-bis-N,N'-diméthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₃, R = Me].

A partir de diméthyltryptamine (3 g), de sodium (0,55 g) et de dibromopropane (1,5 g), nous avons obtenu 2,3 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 48 %), F = 165° (méthanol).

Analyse C₃₁H₄₀N₄O₈, PM = 596,7:
 Calc. %: C 62,40 H 6,76 N 9,39
 Tr. : 62,15 6,75 9,10.

Chlorhydrate: (CT 4216).

3) *Dibromo-1,4 butane.*
Tétraméthylène-bis-N,N'-diméthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₄, R = Me].

A partir de 5 g de diméthyltryptamine, 0,85 g de sodium et 3 g de dibromobutane, nous avons obtenu 5,4 g d'oxalate recristallisé, F = 182° (méthanol), (Rdt = 66 %).

Analyse C₃₂H₄₂O₈N₄, PM = 610,7:
 Calc. %: C 62,93 H 6,93 N 9,18
 Tr. : 62,67 7,09 9,18.

Chlorhydrate (CT 4217).

4) *Dibromo-1,6 hexane.*
Hexaméthylène-bis-N,N'-diméthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₆, R = Me].

A partir de diméthyltryptamine (6,8 g), de sodium (0,8 g) et de dibromohexane (3,9 g), nous avons obtenu 6,5 g d'amine brute. Après purification, par l'intermédiaire de l'oxalate, il reste 4,2 g d'amine (50,5 %).

Oxalate: F = 167° (méthanol).

Analyse C₃₄H₄₆N₄O₈, PM = 638,7:
 Calc. %: C 63,93 H 7,26 N 8,77
 Tr. : 64,29 7,18 8,65.

Chlorhydrate: (CT 4200).

5) *Dibromo-1,10 décane.*
Décaméthylène-bis-N,N'-diméthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₁₀, R = Me].

A partir de diméthyltryptamine (5 g), de sodium (0,85 g) et de dibromodécane (3,8 g), un excès de DMF fut nécessaire dès le début, pour éviter la cristallisation du dérivé bromé non soluble dans l'ammoniac liquide. On a obtenu 4,8 g (52 %) d'oxalate recristallisé. F = 171° (méthanol).

Analyse C₃₈H₅₄N₄O₈, PM = 695:
 Calc. %: C 65,68 H 7,83 N 8,06
 Tr. : 65,80 7,96 8,10.

Chlorhydrate: (CT 4218).

6) *Bis-(chlorométhyl)-1,4 benzène:*
p-Xylylène-bis-N,N'-diméthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = p-CH₂—C₆H₄—CH₂, R = Me].

A partir de sodium (0,6 g), de diméthyltryptamine (4 g) et de p-dichlorométhylbenzène (1,7 g), on observe au cours de la réaction,

la formation d'un composé verdâtre, insoluble dans l'éther et le benzène, non identifié. On obtient 3,1 g d'amine (après purification par l'intermédiaire de l'oxalate) Rdt = 62 %.

Chlorhydrate: F = 280° (alcool-éther) (CT 4197).

Analyse C₃₃H₄₀N₄Cl₂, PM = 551:
 Calc. %: C 69,70 H 7,33 N 10,17
 Tr. : 69,57 7,33 9,91.

Iodométhylate: F = 286° (méthanol) (CT 4198).

Analyse C₃₄H₄₄N₄I₂, PM = 764,7:
 Calc. %: C 53,65 H 5,82
 Tr. : 53,69 5,97.

b) Avec la diéthyltryptamine (20, 22).

1) *Dibromo-1,3 propane.*
Triméthylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₃, R = Et].

On utilise: diéthyltryptamine (6 g), sodium (1 g) et dibromopropane (2,9 g). On obtient 4,8 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 52,5 %), F = 165-166° (éthanol).

Analyse C₃₅H₄₈N₄O₈, PM = 652,8:
 Calc. %: C 64,39 H 7,41 N 8,58
 Tr. : 64,15 7,51 8,56.

Chlorhydrate: (CT 4219):

2) *Dibromo-1,4 butane.*
Tétraméthylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₄, R = Et].

On emploie: diéthyltryptamine (5 g), sodium (0,9 g) et dibromobutane (3 g). On obtient 5,7 g d'oxalate recristallisé, (Rdt = 74 %), F = 174° (éthanol).

Analyse C₃₆H₅₀N₄O₈, PM = 666,8:
 Calc. %: C 63,14 H 7,65 N 8,18
 Tr. : 63,24 7,59 8,14.

Chlorhydrate: (CT 4220).

3) *Dibromo-1,5 pentane.*
Pentaméthylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₅, R = Et].

A partir de diéthyltryptamine (6 g), de sodium (0,85 g) et de dibromopentane (3,5 g), on a obtenu 4,5 g d'amine purifiée, identifiée sous forme d'oxalate. (Rdt = 64 %), F = 106° (éthanol).

Analyse C₃₇H₅₂N₄O₈, PM = 680,9:
 Calc. %: C 65,27 H 7,70 N 8,23
 Tr. : 65,00 7,80 8,06.

Chlorhydrate: (CT 4196).

4) *Dibromo-1,6 hexane.*
Hexaméthylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₆, R = Et].

On utilise: diéthyltryptamine (5,5 g), sodium (0,9 g) et dibromohexane (3,3 g) et obtient 6,1 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 69 %), F = 155° (éthanol).

Analyse C₃₈H₅₄N₄O₈, PM = 695:
 Calc. %: C 65,68 H 7,83 N 8,06
 Tr. : 65,45 8,02 7,82.

Chlorhydrate: (CT 4221).

5) *Dibromo-1,10 décane*.
Décaméthylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole
 [5a, A = (CH₂)₁₀, R = Et].

A partir de diéthyltryptamine (5 g), sodium (0,85 g) et dibromo-décane (3,8 g), on a obtenu 5,4 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 62 %), F = 144° (éthanol).

Analyse C₄₂H₆₂N₄O₈, PM = 751 :
 Calc. % : C 67,17 H 8,32 N 7,46
 Tr. : 67,03 8,31 7,30.

Chlorhydrate : (CT 4222).

6) *Bis(chlorométhyl)-1,4-benzène*.
p-xylylène-bis-N,N'-diéthylaminoéthyl-3 indole.
 [5a, A = p-CH₂—C₆H₄—CH₂, R = Et].

On emploie : diéthyltryptamine (6 g), sodium (0,8 g) et *p*-dichlorométhylbenzène (2,8 g) et obtient 3,9 g d'amine purifiée. (Rdt = 52,5 %).

Oxalate, F = 110° (méthanol).

Analyse C₄₀H₅₀N₄O₈, PM = 714,9 :
 Calc. % : C 65,55 H 7,15 N 7,65
 Tr. : 65,24 7,05 7,78.

Chlorhydrate : (CT 4199).

c) Avec la méthoxy-5 diméthyltryptamine (13, 14, 22, 23).

(5b, R = Me, A, voir ci-dessous).

A partir de sodium (0,65 g) (théor. 0,46 g) et de méthoxy-5 diméthyltryptamine (4,4 g, 1/50 de mole), et de :

1) *Dibromo-1,3 propane* (2,1 g) :
 A = (CH₂)₃, fumarate : CT 4318.

Obtenu 2,2 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 33 %), F = 208° (du mélange éthanol-méthanol).

Analyse C₃₃H₄₄O₁₀N₄, PM = 65,67 :
 Calc. % : C 60,35 H 6,75 N 8,53
 Tr. : 60,53 6,90 8,34.

2) *Dibromo-1,4 butane* (2,2 g) :
 A = (CH₂)₄, fumarate : CT 4321.

Obtenu 3,5 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 52 %), F = 203° (du mélange éthanol-méthanol).

Analyse C₃₄H₄₆O₁₀N₄, PM = 670,8 :
 Calc. % : C 60,88 H 6,91 N 8,35
 Tr. : 60,75 6,94 8,53.

3) *Dibromo-1,5 pentane* (2,3 g) :
 A = (CH₂)₅, fumarate : CT 4323.

Obtenu 3,7 g d'oxalate (Rdt = 54 %), F = 165° (du mélange éthanol-méthanol).

Analyse C₃₅H₄₈O₁₀N₄, 1/2 H₂O, PM = 694 :
 Calc. % : C 60,52 H 6,99 N 8,08
 Tr. : 60,67 6,95 8,12.

4) *Dibromo-4,6 hexane* (2,5 g) :
 A = (CH₂)₆, fumarate : CT 4326.

Obtenu 3,8 g d'oxalate (Rdt = 54 %), F = 200° (du mélange éthanol-méthanol).

Analyse C₃₆H₅₀O₁₀N₄, PM = 699 :
 Calc. % : C 61,87 H 7,21 N 8,02
 Tr. : 61,33 7,43 7,99.

5) *p-di-Chlorométhylbenzène* (1,9 g) :
 A = p-CH₂—C₆H₄—CH₂, fumarate : CT 4328.

Obtenu 3,75 g d'oxalate (Rdt = 52 %), F = 213° (du mélange éthanol-méthanol).

Analyse C₃₈H₄₆O₁₀N₄, PM = 718 :
 Calc. % : C 63,49 H 6,45 N 7,80
 Tr. : 63,57 6,44 7,59.

d) Avec la méthoxy-5 diéthyltryptamine (5b, R = Et, A voir ci-dessous).

A une solution refroidie à 0° de 12,5 g de méthoxy-5 indole dans 200 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 10 g de chlorure d'oxalyle dans 20 cm³ d'éther; après 1 h sous agitation, le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché (21 g, 90 %) (13, 14). 14 g de chlorure de méthoxy-5 indolyl-3 glyoxylyle fournissent 13 g de méthoxy-5 indolyl-3 N,N-diéthyl glyoxylylamine, par réaction avec 200 cm³ de diéthylamine en solution aqueuse à 40 % (Rdt = 80,5 %), F = 160° (alcool).

Analyse C₁₅H₁₈O₃N₂, PM = 274 :
 Calc. % : C 65,67 H 6,61 N 10,21
 Tr. : 65,50 6,50 10,43.

La réduction de l'amide précédent dans le THF (800 cm³) par l'hydrure double d'aluminium et de lithium (8 g) permet d'obtenir 8,3 g de méthoxy-5 diéthyltryptamine distillée (74 %) identifiée sous forme de chlorhydrate, F = 190-191° (alcool-éther).

Analyse C₁₅H₂₃ON₂Cl, PM = 283 :
 Calc. % : C 63,70 H 8,20 N 9,90
 Tr. : 63,70 8,00 10,19.

On emploie pour les doublements : sodium (0,65 g, théor. 0,46 g) et méthoxy-5 diéthyltryptamine (5 g, 1/50 mole) et :

1) *Dibromo-1,3 propane* (2,1 g) :
 [A = (CH₂)₃], fumarate : CT 4319.

Obtenu : 2,4 g d'oxalate, (Rdt = 34 %), F = 164° (éthanol).

Analyse C₃₇H₅₂O₁₀N₄, PM = 712 :
 Calc. % : C 62,35 H 7,36 N 8,85
 Tr. : 62,12 7,33 7,97.

2) *Dibromo-1,4 butane* (2,2 g) :
 [A = (CH₂)₄], fumarate : CT 4322.

Obtenu : 3,6 g d'oxalate recristallisé (50 %), F = 165° (éthanol)

Analyse C₃₈H₅₄O₁₀N₄, PM = 726 :
 Calc. % : C 62,79 H 7,49 N 7,71
 Tr. : 62,65 7,56 7,79.

3) *Dibromo-1,5 pentane* (2,3 g) :
 [A = (CH₂)₅], fumarate : CT 4323.

Obtenu : 4,1 g d'oxalate (Rdt = 55 %), F = 163° (éthanol).

Analyse C₃₉H₅₆O₁₀N₄, PM = 740 :
 Calc. % : C 63,35 H 7,67 N 7,56
 Tr. : 62,95 7,76 7,51.

4) *Dibromo-1,6 hexane* (2,5 g) :
 [A = (CH₂)₆], fumarate : CT 4327.

Obtenu : 3,9 g d'oxalate (Rdt = 51 %), F = 98° (éthanol).

Analyse C₄₀H₅₈O₁₀N₄, 1/2 H₂O, PM = 763 :
 Calc. % : C 62,88 H 7,70 N 7,30
 Tr. : 63,01 7,81 6,97.

5) *Bis(chlorométhyl)-1,4 benzène* (1,9 g) :
(A = $p\text{-CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2$), fumarate : CT 4329.

Obtenu : 3,7 g d'oxalate (Rdt = 48 %), F = 194° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{10}\text{N}_4$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$, PM = 781 :

Calc. % : C 64,61 H 6,97 N 7,16
Tr. : 64,40 7,12 7,05.

e) Avec la méthoxy-6 diméthyltryptamine F = 74° (litt. = 73-76°) (24).

Nous avons identifié également cette amine sous forme de chlorhydrate F = 143° (alcool isopropylique-éther).

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$, HCl : Calc. % : C 61,20 H 7,48
Tr. : 61,13 7,70.

A partir de sodium (0,65 g), de méthoxy-6 diméthyltryptamine (4,4 g, 1/50 de mole) et de :

1) *Dibromo-1,4 butane* (2,2 g)
[A = $(\text{CH}_2)_4$], fumarate : CT 4374.

Obtenu : 3,7 g d'oxalate recristallisé (Rdt = 54 %), F = 197° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{N}_4$, PM = 670,9 :

Calc. % : C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,64 7,20 8,44.

2) *Dibromo-1,6 hexane* (2,4 g)
[A = $(\text{CH}_2)_6$], fumarate : CT 4377.

Obtenu : 3,6 g d'oxalate (Rdt = 51 %), F = 182° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{N}_4$, PM = 699 :

Calc. % : C 61,87 H 7,21
Tr. : 61,86 7,13.

f) Avec la méthoxy-6 diéthyltryptamine (5c, R = Et, A, voir ci-dessous).

A une solution de 21,5 g de méthoxy-6 indole dans 400 cm³ d'éther anhydre, on ajoute à 0° en agitant 20 g de chlorure d'oxalyle dans 50 cm³ d'éther anhydre; le précipité obtenu est essoré et lavé à l'éther (29,5 g, 84 %). 15 g du chlorure de méthoxy-6 indolyl-3 glyoxylyle ainsi obtenu donnent, par réaction avec 250 cm³ de diéthylamine en solution aqueuse à 40 %, 14,8 g de glyoxylamide (86 %), F = 186° (alcool-eau).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$: Calc. % : C 65,67 H 6,61
Tr. : 65,96 6,36.

La réduction est faite dans 500 cm³ de THF avec 8,5 g d'aluminohydruire; après traitement habituel, on obtient 11,2 g d'amine qu'on distille (84 %), identifiée sous forme d'oxalate, F = 160° (alcool isopropylique).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, $\text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2$:

Calc. % : C 60,70 H 7,14 N 8,33
Tr. : 60,74 7,22 8,30.

On utilise : sodium (0,65 g), méthoxy-6 diéthyltryptamine (5 g; 1/50 de mole) et :

1) *Dibromo-1,4 butane* (2,2 g) :
[A = $(\text{CH}_2)_4$], fumarate : CT 4375.

Obtenu : 3,6 g d'oxalate, (Rdt = 49,5 %), F = 172° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_{10}\text{N}_4$, PM = 726 :

Calc. % : C 62,79 H 7,49
Tr. : 62,41 7,81.

2) *Dibromo-1,6 hexane* (2,4 g) :
[A = $(\text{CH}_2)_6$], fumarate : CT 4378.

Obtenu : 3,9 g d'oxalate, (Rdt = 52 %), F = 106° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_{10}\text{N}_4$, PM = 754 :

Calc. % : C 62,15 H 7,87
Tr. : 62,11 8,02.

Pentaméthylène-bis-N,N'-indolyl-3 glyoxylamides 6.

A une solution de 21 g du diindole [2a, A = $(\text{CH}_2)_6$] dans 600 cm³ d'éther anhydre, on ajoute à 0°, en agitant 17 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 20 cm³ d'éther anhydre; le chlorure de glyoxylyle obtenu est filtré et lavé à l'éther, Pds = 25 g (92 %).

1) R = H.

11 g du chlorure obtenu précédemment sont mis à réagir avec l'ammoniac en solution aqueuse; obtenu : 8,5 g (81 %), F = 197° (THF-alcool).

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, PM = 444 :

Calc. % : C 67,55 H 5,44
Tr. : 67,75 5,60.

2) R = CH_3 .

A partir de 14 g de chlorure, nous avons obtenu 9 g (64 %) d'amide, F = 168° (alcool-eau).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$, PM = 500 :

Calc. % : C 69,58 H 6,44
Tr. : 69,26 6,45.

3) R = C_2H_5 .

10 g de chlorure nous ont fourni 9,5 g (80 %) de glyoxylamide, F = 136° (alcool-eau).

Analyse $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$, H_2O , PM = 574 :

Calc. % : C 69,96 H 7,37 N 9,75
Tr. : 68,98 7,16 9,45.

Pentaméthylène-bis-N,N'-formyl-3 indole 7.

A une solution refroidie à 0°, de 15,3 g d'oxychlorure de phosphore dans 100 cm³ de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 15 g de pentaméthylène-bis, N,N'-indole dans 50 cm³ de DMF. On laisse revenir à la température ordinaire en 2 h en agitant.

On ajoute alors 50 g de glace, puis une solution de 19 g de soude dans 100 cm³ d'eau. On porte à ébullition, puis on refroidit dans la glace; le produit obtenu est filtré, lavé à l'eau et à l'éther. On obtient 15 g d'aldéhyde 7, (Rdt = 84 %), F = 187° (méthanol).

Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, PM = 358,4 :

Calc. % : C 77,07 H 6,19
Tr. : 77,08 5,98.

Pentaméthylène-bis-N,N'-β-nitrovinyl-3 indole 8.

9 g du dialdéhyde précédent sont chauffés dans 100 cm³ de nitrométhane, en présence d'acétate d'ammonium (2,5 g), sous atmosphère d'azote, pendant 2 h à reflux; on refroidit dans la glace, obtenant ainsi après essorage et séchage 8,6 g du nitrostyrène attendu (78 %), F = 154° (alcool-éther).

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, PM = 444,5 :

Calc. % : C 66,65 H 5,59
Tr. : 66,91 5,29.

Pentaméthylène-bis-N,N'-aminoéthyl-3 indole 9.

5 g du produit précédent sont ajoutés progressivement, sous atmosphère d'azote à une solution agitée de 3 g d'HLA, dans 200 cm³ de THF. On chauffe 5 h à reflux. Après traitement habituel, avec une solution de tartrate double de sodium et de potassium, la solution est filtrée, le THF évaporé et le résidu extrait à l'acide chlorhydrique. On obtient une quantité importante de produit insoluble dans l'acide chlorhydrique et dans les solvants usuels.

Nous n'avons pu identifier, ni le chlorhydrate, ni le dérivé

benzoylé, de la diamine obtenue. Seul l'oxalate a été obtenu bien cristallisé (1,4 g), $F = 168^\circ$.

Analyse $C_{23}H_{36}N_4O_8$, $PM = 568,65$:

Calc. % : C 61,25 H 6,38
Tr. : 60,14 6,73.

Les auteurs remercient ici encore M^{me} TRÉFOUËL, Chef du Service de Chimie Thérapeutique pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. BURGER, *Medicinal Chemistry*, 2^e édition, p. 118, Interscience, New York, 1960.
- (2) D. W. WOOLLEY, *Biochem. Pharmacol.*, 1959, **3**, 51.
- (3) R. WEISSGERBER, *Ber.*, 1910, **43**, 3522.
- (4) A. P. GRAY, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 1253.
- (5) A. BUZAS et G. REGNIER, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 1589.
- (6) K. T. POTTS et J. E. SAXTON, *Org. Synth.*, John Wiley et Sons, New York, 1960, **40**, 68; — H. PLIENINGER, *Ber.*, 1954, **87**, 127; — K. T. POTTS et J. E. SAXTON, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 2641.
- (7) H. KUHN et O. STEIN, *Ber.*, 1937, **70**, 567.
- (8) K. E. HAMLIN et F. E. FISCHER, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 5007.
- (9) A. EK et B. WITKOP, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 5579.
- (10) M. GUIA, *Gazz. chim. ital.*, 1924, **54**, 593.
- (11) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 6208.
- (12) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, U.S.P., 2930797 du 29.3.1960.
- (13) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, U.S.P., 2825734 du 4.3.1958; *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 12923.
- (14) W. C. ANTHONY et M. E. SPEETER, U.S.P., 2870390 du 21.8.1957; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 6250.
- (15) A. F. AMES et coll., *J. chem. Soc.*, 1959, p. 3388.
- (16) A. BUZAS et C. HOFFMANN, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 643.
- (17) P. N. JAMES et H. R. SNYDER, *Org. Synth.*, John Wiley and Sons, New York, 1959, **39**, 30; — F. T. TYSON et J. T. SHAW, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 2273; — G. F. SMITH, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 3842.
- (18) M. KULKA, *Can. J. of Research*, 1945, **23**, 106.
- (19) F. V. BRUTCHER et W. D. VANDERWEEF, *J. org. Chem.*, 1958, **23**, 146.
- (20) M. S. FISH et coll., *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3670.
- (21) T. NOGRADI, *Monasth. Chem.*, 1957, **88**, 768.
- (22) T. KRALT et coll., *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1961, **80**, 313.
- (23) F. BENINGTON, R. D. MORIN et L. C. CLARK, *J. org. Chem.*, 1958, **23**, 1977.
- (24) F. A. HOCHSTEIN et A. M. PARADIES, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 5735.

N° 324. — Recherches en série indolique.

XII. — Sur quelques indoles et amines indoliques doublés en position-2,

par Marc JULIA et Philippe MANOURY.

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

(Manuscrit reçu le 25.3.64.)

Le précédent mémoire (*) décrivait le doublement de composés indoliques au niveau de l'azote nucléaire par réaction avec un dihalogénure.

La synthèse et l'étude de composés indoliques doublés sur le carbone 2 fait l'objet du présent mémoire.

La littérature décrit la préparation de certaines molécules où deux noyaux indoliques sont reliés par leurs positions 2 et 2' par un atome de carbone. De tels composés sont obtenus dans des réactions entre des composés carbonylés et des indoles substitués en -3 (1). On sait, en effet, que si la position -3 est libre, la condensation se fait de préférence sur ce carbone.

On a pu aussi relier deux noyaux indoliques par leurs positions 2 et 2' par une chaîne — S — S — (2).

Ces méthodes ne conviennent pas à la préparation des molécules doublées du type 2 avec n variable, que nous désirions obtenir.

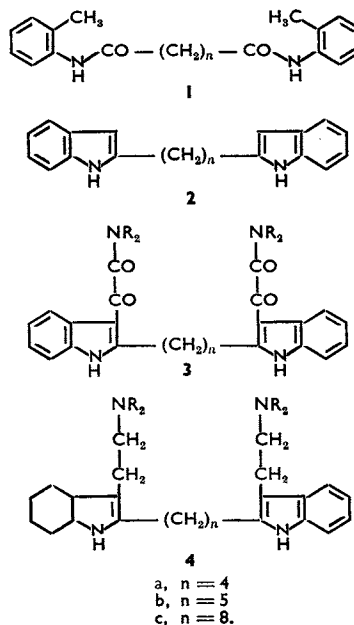
Nous avons alors utilisé une méthode de synthèse du noyau indolique qui apporte dans le produit final un substituant en -2 et laisse la position -3 libre : la réaction de Madelung dont le modèle est la cyclisation de la N-acétyl-*o*-toluidine en méthyl-2 indole (3). La littérature signale la cyclisation du malonyl di-*o*-toluidide en diindolyl-2,2' méthane (13).

Le chlorure d'adipoyl donna facilement le bis-*o*-toluidide déjà connu (3). Ce diamide a été chauffé avec de l'amidure de sodium à 240° . Bien que le mélange ne soit à aucun moment entièrement fluide une réaction se produit.

Après refroidissement et lavage à l'eau, on extrait à l'éther le diindole (2, $n = 4$) formé qui est ainsi facilement séparé du diamide de départ, peu soluble dans ce solvant.

Les chlorures d'acides pimélique et sébacique ont conduit de même à leurs *o*-toluidides (4) qui ont été cyclisés de la même façon en diindoles (2, $n = 5$ et 8) avec des rendements

de l'ordre de 50 %. La réaction de ces diamides avec l'amidure de sodium est plus facile à suivre car les mélanges sont entièrement fondus dès 170° et se resolidifient après quelques moments de chauffage à 240° .



(*) Mémoire n° XI, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 1946.