

132. Synthèse de nouvelles tryptamines substituées

par **Roland Stauffer**

(9 II 66)

Les activités psychotropes dyspeptiques de la diméthyltryptamine (N,N-diméthylaminoéthyl-3-indole) [1], de la bufoténine (hydroxy-5-N,N-diméthylaminoéthyl-3-indole [2] et de la psylocine (hydroxy-4-N,N-diméthylaminoéthyl-3-indole) [3] ont suscité les synthèses de nombreuses tryptamines substituées. Parmi celles-ci, les tryptamines substituées sur l'azote aminique se sont révélées pharmacologiquement les plus intéressantes.

C'est en préparant les tryptamines monométhylées diptérine et N^ω-méthylsérotonine (N-méthylaminoéthyl-3-indole et hydroxy-5-N-méthylaminoéthyl-3-indole) que nous avons obtenu la N,N-méthyléthyltryptamine (N,N-méthyléthylaminoéthyl-3-indole) (I) et la benzyloxy-5-N,N-méthyléthyltryptamine (benzyloxy-5-N,N-méthyléthylaminoéthyl-3-indole) (II), dont les propriétés psychotropes n'ont pas encore été déterminées.

STOLL et coll. [4] ont décrit et synthétisé la N^ω-méthylsérotonine à partir de l'acide benzyloxy-5-indole-3-acétique, en estérifiant ce dernier par le diazométhane. L'ester, non isolé, est transformé en hydrazide par l'hydrazine, et l'hydrazide, en azide par l'acide nitreux. Le N^ω-méthyl-(benzyloxy-5-indolyl-3)-acétamide (V), obtenu par l'action de la méthylamine sur l'ester correspondant, est réduit par l'hydrure d'aluminium et lithium en benzyloxy-5-N-méthylaminoéthyl-3-indole (III), et ce dernier est débenzylé par hydrogénation catalytique en N^ω-méthylsérotonine.

Nous avons simplifié et amélioré le rendement de cette synthèse de la façon suivante: le benzyloxy-5-indolyl-3-acétate de méthyle est obtenu avec de bons rendements par reflux de l'acide correspondant dans le méthanol sec en présence de résines sulfoniques Dowex comme catalyseur. Cette méthode d'estérification que nous avons appliquée à plusieurs acides indoliques, dont les acides indolyl-3-acétique et β-(indolyl-3)-propionique, a toujours donné d'excellents résultats.

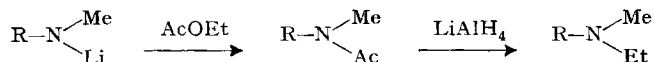
Quant à la transformation de l'ester en méthylamide V, elle se fait facilement à la température ordinaire par l'action d'une solution aqueuse de méthylamine à 40%. L'amide est alors réduit par l'hydrure d'aluminium et lithium dans le tétrahydrofurane en III, et la débenzylation se fait par hydrogénation catalytique à pression et température ordinaires.

Une deuxième synthèse de III utilise la benzyloxy-5-tryptamine comme matière de départ. Par formylation selon HUFFMAN [7], on obtient VII, qui est réduit par LiAlH₄ dans le tétrahydrofurane, avec un rendement supérieur à celui de la réduction de l'amide V.

Lors de ces deux réductions à l'hydrure d'aluminium et lithium, nous avons isolé, à côté de l'amine secondaire V attendue, une amine tertiaire pour laquelle l'analyse par résonance magnétique nucléaire révéla un groupe éthyle supplémentaire. M. A. BADER¹⁾, qui a effectué cette interprétation et que nous remercions ici de ses sugges-

¹⁾ ALFRED BADER, Ph. D., ALDRICH CHEMICAL COMPANY, Wisconsin.

tions, suppose que l'éthylation se produit pendant la destruction de l'excès d'hydrure par l'acétate d'éthyle, selon :



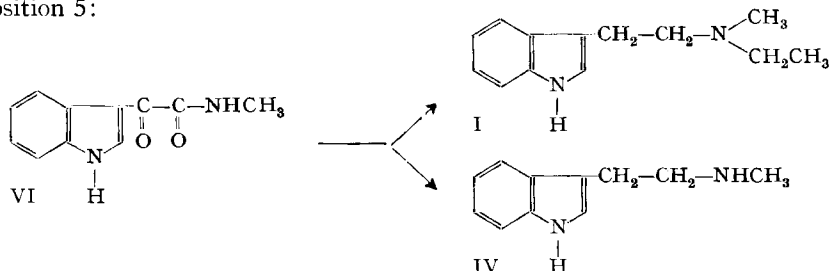
Dans les conditions habituelles, nous obtenons donc un mélange d'amines tertiaire et secondaire.

Cette hypothèse semble être confirmée par le fait qu'en détruisant l'excès de LiAlH_4 par l'eau en absence d'acétate d'éthyle, selon MIČOVIĆ & MIHAILOVIĆ [6], nous avons obtenu de bons rendements en amine secondaire, tandis qu'en utilisant de grands excès d'acétate d'éthyle, nous avons réussi à supprimer la formation de l'amine secondaire au profit de l'amine tertiaire.

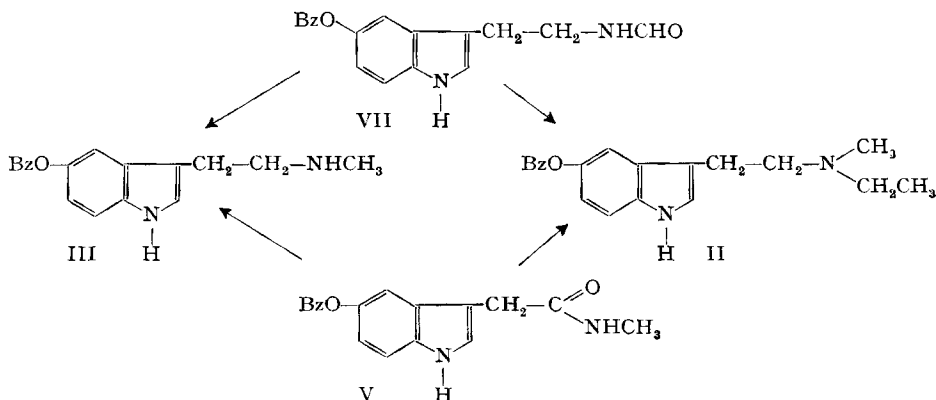
Par contre, nous n'avons pu obtenir l'hydroxy-5-(N,N-méthyl-éthyl-aminoéthyl-3)-indole cristallisé, ni comme base, ni comme oxalate, ni comme sulfate double avec la créatinine, et cela bien que lors de l'hydrogénation II ait absorbé une quantité d'hydrogène sensiblement égale à la quantité calculée.

On obtient la diptérine (IV) en appliquant le procédé de SPEETER & ANTHONY [5], qui a déjà permis la synthèse de nombreuses tryptamines. Le chlorure d'oxalyle réagit avec l'indole en formant le chlorure de l'acide indolyl-3-glyoxylique, transformé par la méthylamine aqueuse en méthylamide VI, lequel est réduit par LiAlH_4 en diptérine (IV). Dans ce cas également, nous avons isolé une amine tertiaire qui est le (N,N-méthyléthylaminoéthyl-3)-indole (I).

La suite de ces opérations peut être schématisée ainsi pour le groupe non substitué en position 5 :

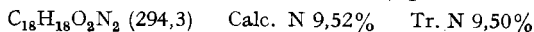


et pour le groupe des dérivés benzyloxy-5 :



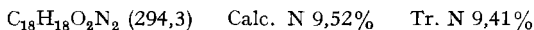
Partie expérimentale

Benzyloxy-5-N^ω-formyltryptamine (VII). Dans un mélange de 82 ml d'anhydride acétique et de 35 ml d'acide formique, maintenu d'abord 2 h à 50–60° avec agitation magnétique, on introduit goutte à goutte une solution de 100 g de benzyloxy-5-tryptamine dans 250 ml de tétrahydrofuranne, tandis que le milieu réactionnel est refroidi à 30°. Après 12 h à la température ordinaire et concentration sous 12 Torr dans un évaporateur rotatif jusqu'à élimination complète du tétrahydrofuranne (la température du bain ne dépassant pas 30°), on obtient un résidu huileux qui, additionné de 100 ml d'eau, cristallise après 2 h environ. Par recristallisation dans 700 ml d'éthanol à 50%, on obtient 99 g de VII (90% de la théorie), paillettes blanches, F. 99–101°.



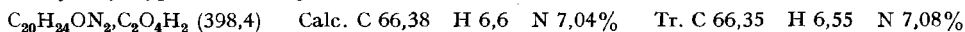
(Benzyloxy-5-indolyl-3)-acétate de méthyle. 220 g d'acide (benzyloxy-5-indolyl-3)-acétique dissous dans 2 l de méthanol absolu sont chauffés 6 h à l'ébullition en présence de 20 g de résine sulfonique Dowex 50 × 8. La solution filtrée et décolorée par du charbon actif est concentrée sous 12 Torr jusqu'à début de cristallisation, la température maximum du bain étant 35°. Après refroidissement et filtration, on obtient 200 g d'ester (87%) en prismes légèrement roses, F. 72–74°.

N^ω-Méthyl-benzyloxy-5-indolyl-3)-acétamide (V). 200 g de (benzyloxy-5-indolyl-3)-acétate de méthyle sont laissés en suspension dans 600 ml de méthylamine aqueuse à 40% pendant 12 h, avec une forte agitation. Après filtration, lavage à l'eau et séchage, on obtient 187 g d'amide brut, incolore, F. 140–142°. Un reflux de 2 h dans 500 ml de benzène élimine l'ester non transformé et donne 175 g d'amide pur en prismes blancs, F. 142–143° (STOLL et coll. [4]: F. 141–142°).



Benzyloxy-5-N^ω-méthyltryptamine (III) par réduction de l'amide V. Une solution de 25 g d'amide V dans 300 ml de tétrahydrofuranne est introduite goutte à goutte, à température ordinaire, dans une suspension de 10 g de LiAlH₄ dans 300 ml de tétrahydrofuranne. Après un reflux de 10 h, l'excès d'hydrure et le complexe formé sont détruits par l'addition successive lente, sous bonne agitation, de 10 ml d'eau, 10 ml de NaOH à 15% et 30 ml d'eau. Les hydroxydes formés sont essorés et lavés au tétrahydrofuranne. Après évaporation des filtrats sous 12 Torr, on obtient un résidu huileux qui, dissous dans 100 ml de méthanol, fournit après addition de 10 g d'acide oxalique anhydre 17,5 g d'oxalate de III, F. 203–205° (lit. [4]: F. 201–203°).

Benzyloxy-5-N^ω, N^ω-méthyléthyltryptamine (II) par réduction de l'amide V. Une solution de 24 g d'amide V dans 300 ml de tétrahydrofuranne est introduite goutte à goutte dans une suspension de 10 g de LiAlH₄ dans 300 ml de tétrahydrofuranne. Après un reflux de 10 h, on refroidit à 15° et ajoute goutte à goutte en agitant fortement 50 ml d'acétate d'éthyle, puis on chauffe encore 2 h à reflux. L'excès d'hydrure et les complexes formés sont détruits comme ci-dessus par 10 ml d'eau, 100 ml de NaOH à 15% et 30 ml d'eau. Après concentration sous 12 Torr jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux, puis dissolution dans 100 ml de méthanol, l'oxalate de II est obtenu par addition de 10 g d'acide oxalique anhydre. On obtient 15 g (46%) d'oxalate de benzyloxy-5-N^ω, N^ω-méthyléthyltryptamine en aiguilles blanches, F. 165°.



Benzyloxy-5-N^ω-méthyltryptamine (III) par réduction de la benzyloxy-5-N^ω-formyltryptamine (VII). Une solution de 35 g de benzyloxy-5-N^ω-formyltryptamine dans 150 ml de tétrahydrofuranne est introduite goutte à goutte dans une suspension de 10 g de LiAlH₄ dans 400 ml de tétrahydrofuranne. Après un reflux de 10 h la décomposition est effectuée comme ci-dessus par l'eau et NaOH à 15%, et l'oxalate est formé dans le méthanol par l'acide oxalique anhydre. On obtient 32 g (73%) d'oxalate de benzyloxy-5-N^ω-méthyltryptamine, F. 205°.

Indolyl-3-acétate de méthyle. On chauffe 4 h à reflux le mélange de 50 g d'acide indolyl-3-acétique, 500 ml de méthanol sec et 10 g de résine sulfonique Dowex 50 × 8 séchée à 120° jusqu'à poids constant. Après refroidissement et filtration des résines, on concentre sous 12 Torr à 35°, puis distille l'huile résiduelle, Eb. 180–185°/0,2 Torr. On obtient ainsi 49 g (91%) d'ester, qui cristallise dans le benzène; F. 49° (lit. [11]: F. 49–50°).

β-(Indolyl-3)-propionate de méthyle. On chauffe 4 h à reflux le mélange de 50 g d'acide β-(indolyl-3)-propionique, 500 ml de méthanol sec et 10 g de résine sulfonique Dowex 50 × 8 séchés à 120°. Après filtration de la résine et élimination du méthanol, l'huile résiduelle est distillée sous vide

(Eb. 180°/0,2 Torr). L'ester se prend en masse au refroidissement. Par recristallisation dans le benzène on obtient 45 g (84%) d'ester en aiguilles blanches, F. 81–83°.

N^ω-Méthyl-indolyl-3-glyoxyamide (VI). Dans une solution de 100 g d'indole dans 2,5 l d'éther séché sur CaH₂, on introduit goutte à goutte en une heure, avec une forte agitation 100 ml de chlorure d'oxalyle, la température étant maintenue au-dessous de 20°. Le chlorure de l'acide indolyl-3-glyoxylique commence à cristalliser après l'introduction d'un tiers du chlorure d'oxalyle. L'introduction terminée, on agite encore une heure, puis filtre le chlorure (145 g, séché à l'air). Introduit par petites quantités à la fois dans 500 ml de méthylamine aqueuse entre 0 et 10°, ce chlorure fournit 125 g (73%) d'amide VI, F. 222–223°, aiguilles blanches (éthanol).

N^ω-méthyltryptamine (IV). 30 g d'amide VI placés dans le cartouche d'un appareil SOXHLET sont extraits pendant 6 jours par 2,5 l d'éther sec contenant 30 g de LiAlH₄ en suspension. La décomposition est effectuée à froid par 100 ml de tétrahydrofurane contenant 20% d'eau, puis par 100 ml d'eau. Après filtration des hydroxydes et concentration du filtrat sous 12 Torr, on obtient 25 g d'une huile jaune qu'on distille sous vide (Eb. 150–155/0,2 Torr). Le distillat, dissous dans 75 ml de benzène, fournit 18 g (71%) de IV en prismes blancs, F. 89° (lit. [8]: F. 89–90°; cf. aussi [9] [10]).

Benzyloxy-5-N^ω,N^ω-méthyléthyltryptamine (II) par réduction alcoylante de la benzyloxy-5-N^ω-formyltryptamine (VII). Une solution de 35 g de VII dans 150 ml de tétrahydrofurane est introduite goutte à goutte dans une suspension de 20 g de LiAlH₄ dans 400 ml de tétrahydrofurane. Après un reflux de 12 h, on ajoute lentement 35 ml d'acétate d'éthyle, prolonge le reflux 2 h encore et décompose par l'eau et NaOH à 15% comme ci-dessus. On obtient 20 g (42%) de II, isolé comme oxalate, F. 165°.

N^ω-Méthyltryptamine et N^ω,N^ω-méthyléthyltryptamine (I). 45 g d'amide VI sont extraits dans un appareil SOXHLET par 2,5 l d'éther sec, contenant 45 g de LiAlH₄ en suspension. L'extraction se fait en 6 jours. Après refroidissement à 15° on ajoute lentement 100 ml d'acétate d'éthyle, puis prolonge le reflux de 2 h. On décompose par l'eau et NaOH à 15% comme précédemment, filtre les hydroxydes et concentre les filtrats sous 12 Torr. On obtient ainsi une huile qui présente une fluorescence violette et distille entre 160 et 168° sous 0,2 Torr. Dissoute dans 100 ml de méthanol et additionnée de 15 g d'acide oxalique anhydre, elle fournit une première fraction d'oxalate correspondant à l'oxalate de N^ω-méthyltryptamine (IV), soit 13 g, prismes incolores, F. 178–180°.

Le filtrat est additionné de 50 ml d'éther et refroidi à –10°. Il fournit une deuxième fraction d'oxalate, qui, recristallisée dans le méthanol, pèse 15 g. Il s'agit de l'oxalate de N^ω,N^ω-méthyléthyltryptamine (I), aiguilles blanches, F. 120°.

C₁₃H₁₆N₂.C₂O₄H₂ (280,3) Calc. C 61,64 H 6,9 N 9,58 Tr. C 62,40 H 6,9 N 9,74

Les analyses ont été effectuées à l'École de chimie, Université de Genève, par le Dr K. EDER. – Nous remercions M. HENRI PAILLARD, Dr en chimie, de son aide et de ses conseils pour ce travail.

RÉSUMÉ

1° Les esters des acides indolyl-3-acétiques sont obtenus avec de bons rendements à l'aide de résine sulfonique Dowex comme catalyseur d'estérification.

2° Deux nouvelles tryptamines substituées sur l'azote aminique sont décrites: la N^ω,N^ω-méthyléthyltryptamine et la benzyloxy-5-N^ω,N^ω-méthyléthyltryptamine.

3° La benzyloxy-5-N^ω-méthyltryptamine est obtenue à partir de l'acide (benzyloxy-5-indolyl-3)-acétique par l'intermédiaire de son ester méthylique et du mono-méthylamide correspondant, ou à partir de la benzyloxy-5-tryptamine par l'intermédiaire de son dérivé N-formylé.

4° La N^ω-méthyltryptamine (diptérine) est obtenue à partir de l'indole par application de la méthode de SPEETER & ANTHONY.

LABORATOIRES PLAN S.A.
1211 Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. SAI-HALASZ, *Experientia* **18**, 137 (1962).
 [2] J. R. VANE et coll., *Nature* **191**, 1068 (1961).
 [3] A. HOFFMANN, *Chimia* **14**, 309 (1960).
 [4] A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER & A. HOFFMANN, *Helv.* **38**, 1466 (1955).
 [5] M. E. SPEETER & W. C. ANTHONY, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6208 (1954).
 [6] V. M. MIĆOVIĆ & M. L. J. MIHAILOVIĆ, *J. org. Chemistry* **18**, 1190 (1953).
 [7] C. W. HUFFMAN, *J. org. Chemistry* **23**, 727 (1958).
 [8] A. FISER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3670 (1956).
 [9] M. E. SPEETER & W. C. ANTHONY, *J. Pharmacol.* **14**, 99 (1959).
 [10] T. HOSHINO, *Liebigs Ann. Chem.* **520**, 13 (1934).
 [11] R. W. JACKSON, *J. biol. Chemistry* **88**, 659 (1930).

133. Contribution à l'étude d'un produit de β -hydroxyéthylation du rutoside

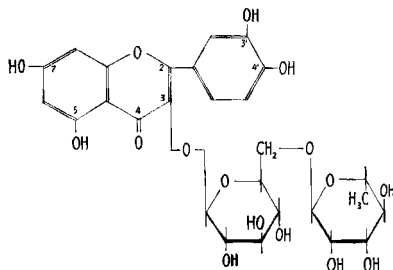
Partie 1

Isolement et identification des constituants majeurs par chromatographie sur papier

par P. Courbat, J. Favre†, R. Guerne et G. Uhlmann¹⁾

(2 II 66)

Introduction. – Le rutoside (I) est peu soluble dans l'eau (0,013% à 20°; 0,5% à 98°) [1]; comme il possède 4 fonctions phénoliques aux positions 5, 7, 3' et 4', on peut en principe le transformer en dérivés hydrosolubles en introduisant par éthérisation ou estérification sur ces fonctions OH des restes appropriés.



Le traitement du rutoside par trois moles de glycolchlorhydrine par mole d'oside en milieu aqueux alcalin [2], conduit à un mélange constant d'O- β -hydroxyéthyl-rutosides (HER) hydrosolubles, comme le montrent le comportement physique et chimique des principaux composants, l'examen en RMN. de l'un d'entre eux et l'analyse centésimale de deux d'entre eux. C'est une poudre jaune, légèrement hygroscopique, sans saveur ni odeur, extrêmement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans la pyridine et les glycols, peu soluble dans l'éthanol, l'isopropanol, le buta-

¹⁾ Département Science, ZYMA S.A. (Directeur D^r P. GRUMBACH).