

Phieu Ta Kim et Roger Guilard

Laboratoire de Synthèse et d'Electrosynthèse, Organométallique associé au C.N.R.S., LA 33,  
6, Boulevard Gabriel, 21100 Dijon, France

et

Soth Samreth et Roland Sornay

Centre de Recherche des Laboratoires Fournier, 42, rue de Longvic, 21300 Chenove, France

Reçu le 26 Juin 1980

La synthèse et quelques aspects de la réactivité chimique d'acétyl-7, de benzoyl-7 et de bromo-7 indoles sont décrits.

*J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1373 (1981).

Les indoles substitués en 7 ont été peu étudiés (1) et en particulier les acyl-7 indoles n'avaient pas été décrits; seul Y. S. Lo (1e) - dans une très récente publication - propose une synthèse du benzoyl-7 indole par déshydrogénation de la benzoyl-7 indoline. En conservant le même objectif thérapeutique et parallèlement aux recherches effectuées dans la série des acyl-6 indoles (2) nous avons cherché à obtenir les acétyl-7 et benzoyl-7 indoles. Nous avons également tenté d'accéder à des dérivés bromés en position 7, l'atome de brome ainsi fixé étant susceptible d'être remplacé par des substituants variés.

De même que pour la série précédente, nous avons mis en oeuvre la méthode de Hemetsberger et pour être assurés d'une cyclisation univoque, nous avons bloqué par un groupe méthoxy le sommet en para des groupes que nous désirions introduire en 7.

La voie utilisée devait conduire - au départ des

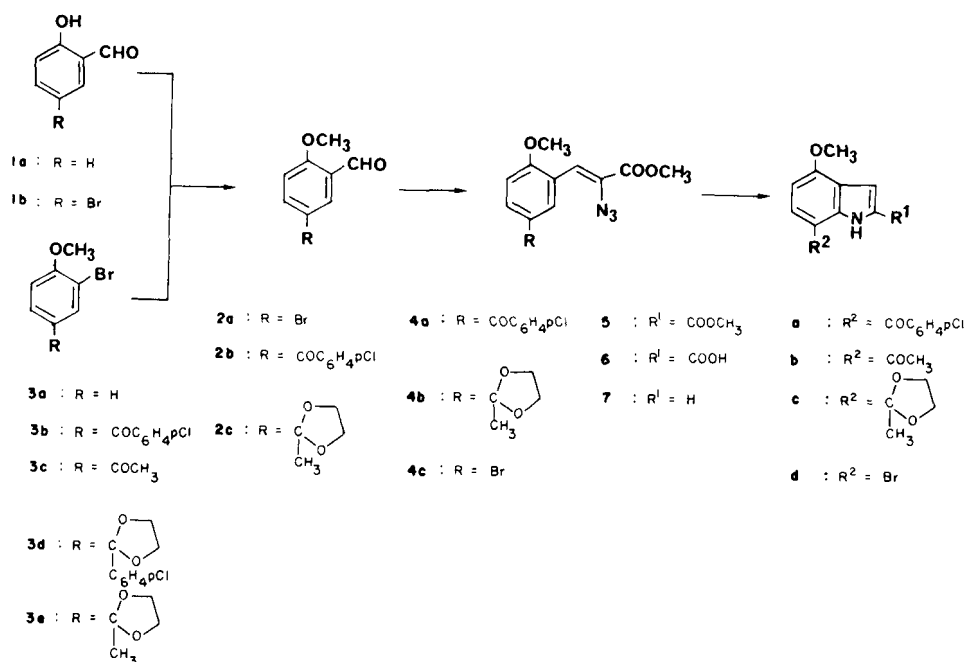
benzaldéhydes disubstitués en 2 et 5 - à des indoles porteurs d'un méthoxy en 4 et d'un reste acyle (ou d'un atome de brome) en 7.

Au départ des substrats indoliques synthétisés nous avons cherché à obtenir des gramines, des tryptamines et des acides indolyl-3 acétiques disubstitués. Par ailleurs - et à partir du groupe méthoxy en 4 - nous avons pu introduire en cette même position divers substituants. Nous examinerons la synthèse des indoles recherchés et la réactivité des produits obtenus.

#### A - Synthèse.

Les transformations réalisées sont schématisées dans le tableau ci-dessous:

La condensation de **2a** sur l'azidoacétate d'éthyle conduit à l'azide **4c** qui se cyclise en l'indole trisubstitué **5d**; on observe au cours de la formation de l'azide une réac-



tion de transestérification et on isole finalement un composé substitué en position 2 du noyau indolique par un reste carboxylate de méthyle. Après hydrolyse alcaline suivie de décarboxylation on forme ainsi le bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**) suivant un schéma réactionnel déjà décrit (2).

Le dérivé indolique **7a** a été préparé au départ du bromo-2 anisole (4). Dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts le *p*-chlorochlorure de benzoyle donne accès au composé **3b** que nous avons protégé à l'état de dioxolanne **3d** pour obtenir ensuite le dérivé dicarbonylé **2b**.

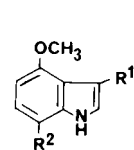
Quant à l'acétyl-7 méthoxy-4 indole (**7b**) nous l'avons également obtenu au départ du dérivé benzénique disubstitué **3a** (3) par une voie analogue à celle décrite pour l'obtention du dérivé indolique précédent. Il est à noter toutefois que la formylation du dioxolanne **2c** ne s'accompagne pas de la libération du carbonyle du groupe acétyle; l'hydrolyse du dioxolanne est réalisée après la réaction de cyclisation de l'azide **4b**.

B - Quelques aspects de la réactivité d'indoles substitués en positions 4 et 7.

### 1) Réactivité du bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**).

La réaction de Mannich appliquée selon (4) au bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**) permet de greffer, avec un rendement de l'ordre de 65%, un reste  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  en position 3 du noyau indolique. La gramine **8a** n'a pu être obtenue à l'état de pureté analytique qu'en traitant le brut réactionnel par l'acide picrique puis en libérant la base de son picrate.

Toujours au départ de **7d** et par action du chlorure d'oxalyle, on accède au chlorure d'acide **9a**, à partir duquel nous avons obtenu la tryptamine correspondante par l'intermédiaire du cétoamide **10a**. Ne possédant pas d'autre groupe réductible que les groupes carbonyle, cet amide a pu être réduit en tryptamine disubstituée **11a** en utilisant comme réducteur l'hydroborure de sodium en présence d'éthérate de trifluorure de bore (5,6,7).



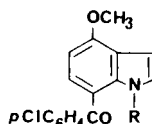
- 8:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$     **a:**  $\text{R}^2 = \text{Br}$   
**9:**  $\text{R}^1 = \text{COCOCI}$     **b:**  $\text{R}^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{pCl}$   
**10:**  $\text{R}^1 = \text{COCON}(\text{CH}_3)_2$     **c:**  $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$   
**11:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$   
**12:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$   
**13:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CN}$   
**14:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$

### 2) Réactivité des méthoxy-4 *p*-chlorobenzoyl ou acétyl-7 indoles (**7a** ou **7b**).

Les indoles acylés en 7, **7a** et **7b** permettent également d'obtenir des gramines disubstituées **8**. Par la même suite de réactions que celle mise en oeuvre dans la série des acyl-6 indoles, les dérivés intermédiaires des types **12** et

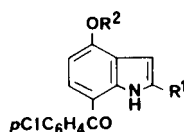
**13**, puis les acides indolacétiques **14** ont ainsi été préparés.

Seule la substitution sur l'atome d'azote indolique du méthoxy-4*p*-chlorobenzoyl-7 indole (**7a**) a été étudiée. Ce composé, traité par l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide (selon les modalités décrites par Wolman (8)) puis par le bromoacétate de sodium ou la chloro-2 *N,N*-diméthyléthylamine, a permis l'accès à **15** et **16**.



- 15:**  $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOH}$   
**16:**  $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Toujours au départ du dérivé **7a** - et également à partir de son précurseur **5a** - nous avons cherché à remplacer le groupe méthoxy par d'autres restes fonctionnalisés. L'action du chlorure d'aluminium dans le chlorobenzène pour **5a** ou celle du chlorure de pyridinium pour **7a** ont permis de préparer les hydroxy indoles **17** et **18**. Ces derniers réagissent classiquement sur des composés porteurs d'un halogène et nous avons préparé ainsi les indoles **19**, **20** et **21**.



- 17:**  $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ ;     $\text{R}^2 = \text{H}$   
**18:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;     $\text{R}^2 = \text{H}$   
**19:**  $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ ;     $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$   
**20:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;     $\text{R}^2 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$   
**21:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;     $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{COOH}$

### Etablissement des structures.

Les caractéristiques observées pour la plupart des dérivés indoliques substitués en 7 sont données dans la partie expérimentale.

Pour tous les composés étudiés - et parallèlement à ce qui a été noté précédemment pour les indoles substitués en position 6 - on s'attend à observer un couplage *ortho* des protons benzéniques H5 et H6 ( $J_{\text{AB}} = 7$  à 10 Hz), un couplage à longue distance H2-H6 et des couplages intéressants les protons pyrroliques (9, 10 et nos propres résultats du mémoire précédent).

Pour les indoles disubstitués en 4 et 7, les valeurs des constantes de couplage sont les suivantes: H5-H6: 8,42 Hz, H2-H6: 0,37 Hz, H1-H2: 2,56 Hz, H1-H3: 2,01 Hz, H2-H3: 3,11 Hz.

Pour les indoles trisubstitués en 2, 4 et 7, le couplage H5-H6 est toujours observable ( $J \cong 8,2$  à 8,6 Hz) mais le proton H3 apparaît soit sous forme d'un singulet (cas de **5a** et **5d**), soit sous forme d'un doublet (cas de **6a**, **7b** et **6d**) par suite du couplage avec l'hydrogène lié à l'atome d'azote.

Quant aux spectres des indoles trisubstitués en 3, 4, et 7, s'ils offrent constamment le couplage H5-H6 ( $J = 8,4$  Hz), le couplage H2-H6 est observé uniquement pour le composé **8a** ( $J = 0,37$  Hz) et celui de H2 avec l'hydrogène H1 est absent du spectre de **10a**. Pour ce dernier composé, les protons des groupes méthyle sont anisochrones et on

observe normalement deux singulets d'intensité 3.

Les valeurs obtenues tant en ce qui concerne la position des signaux que leur morphologie confirment donc pleinement la structure de chacun des indoles substitués en 7 que nous avons préparés.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ont été enregistrés à 100 MHz sur un appareil JEOL FX 100. Les mesures ont été effectuées sur des échantillons de 5 à 10 mg dissous dans 0,4 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde hexadéutérié contenant du tétraméthylsilane comme référence interne; la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s = singulet, d = doublet, q = quadruplet, m = multiplet.

Les produits de départ ont été préparés par les méthodes citées en référence: bromo-5 hydroxy-2 benzaldéhyde (**1b**) (11), F = 105-108°; bromo-5 méthoxy-2 benzaldéhyde (**2a**) (12), F = 116-119°; bromo-3 méthoxy-4 acétophénone (**3c**) (3), F = 85-87°.

Synthèses.

a) Méthoxy-4 indoles substitués.

Bromo-7 méthoxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**5d**).

A une solution méthanolique de méthylate de sodium (17 g de sodium (0,74 mole) dans 500 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu), on ajoute à 0° 80 g (0,37 mole) de bromo-5 méthoxy-2 benzaldéhyde (**2a**) puis on verse, goutte à goutte, une solution de 96 g (0,74 mole) d'azidoacétate d'éthyle dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu. Après addition, on maintient l'agitation 5 heures à 0°. Le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée et extrait par l'éther. L'azide **4c** obtenu après évaporation de la phase organique est dissous dans 2250 cm<sup>3</sup> de xylène et cette solution est introduite sous agitation dans 100 cm<sup>3</sup> de xylène portés à reflux. L'addition terminée, l'agitation et le reflux sont maintenus durant 3 heures. Après évaporation du xylène et recristallisation du résidu obtenu dans l'éther isopropylique, on isole 54 g (51%) de bromo-7 méthoxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**5d**), F = 126°; rmn: δ 11,92 (1 H, m, H1), 3,88 (3 H, s, COOCH<sub>3</sub>), 7,20 (1 H, s, H3), 3,86 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,54 (1 H, d, H5), 7,40 (1 H, d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>3</sub>N: C, 46,52; O, 16,89; N, 4,92; Br, 28,13. Trouvé: C, 46,70; O, 16,93; N, 4,81; Br, 28,16.

Acide bromo-7 méthoxy-4 indolecarboxylique-2 (**6d**).

On porte à reflux durant 2 heures une solution de 78 g (0,27 mole) de l'ester **5d** et 30 g (0,54 mole) de potasse dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau. Après retour à la température ambiante, on acidifie à 0° par l'acide chlorhydrique 5N. Le précipité obtenu est essoré et lavé à l'eau jusqu'à neutralité. On isole après recristallisation dans le chloroforme 72 g (96%) de produit **6d**, F = 262°; rmn: δ 11,70 (1 H, m, H1), 12,99 (1 H, m, COOH), 7,15 (1 H, d, H3), 3,88 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,53 (1 H, d, H5), 7,37 (1 H, d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrO<sub>3</sub>N: C, 44,48; H, 2,96; O, 17,76; N, 5,18; Br, 29,59. Trouvé: C, 45,05; H, 3,07; O, 17,63; N, 5,18; Br, 28,81.

Bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**).

Les modalités de la réaction de décarboxylation sont analogues à celles utilisées dans la série des acyl-6 indoles. On chauffe durant 7 heures à 190°, 25 g (0,09 mole) d'acide **6d** et 2 g de chromite de cuivre (activé par du baryum) dans 150 cm<sup>3</sup> de quinoléine préalablement distillée. Après recristallisation dans un mélange benzène-hexane, on isole 16 g (77%) de bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**), F = 118°; rmn: δ 11,27 (1 H, m, H1), 7,26 (1 H, 3d, H2), 6,54 (1 H, 2d, H3), 3,86 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,49 (1 H, d, H5), 7,21 (1 H, 2d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO: C, 47,83; H, 3,54; O, 7,07; N, 6,19; Br, 35,35. Trouvé: C, 47,87; H, 3,58; O, 7,06; N, 6,09; Br, 35,20.

Bromo-7 méthoxy-4 N,N-diméthylgramine (**8a**).

On porte à reflux durant 4 jours une solution de 2,6 g (0,031 mole) de formaldéhyde à 37%, 3,6 g (0,031 mole) de diméthylamine à 40% et 7 g

(0,031 mole) du dérivé précédent **7d** dans 85 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après évaporation du solvant, on recristallise le résidu obtenu dans un mélange benzène-hexane et isole 5,5 g (62%) de bromo-7 méthoxy-4 N,N-diméthylgramine (**8a**), F = 125°; rmn: δ 11,07 (1 H, m, H1), 7,07 (1 H, 2d, H2), 2,15-3,65 (6 H-2 H, s, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,82 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,42 (1 H, d, H5), 7,15 (1 H, 2d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrON<sub>2</sub>: C, 50,92; H, 5,30; O, 5,64; N, 9,89; Br, 28,23. Trouvé: C, 51,30; H, 5,54; O, 5,65; N, 9,97; Br, 28,00.

Bromo-7 méthoxy-4 indolyl-3 N,N-diméthylglyoxamide (**10a**).

A 18 g (0,08 mole) de bromo-7 méthoxy-4 indole (**7d**) dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre on ajoute sous courant d'azote et à 0° une solution de 14 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle dans 65 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. On maintient la température à 0° durant 1 heure puis porte au reflux de l'éther durant 2 heures. A 0° on ajoute rapidement la diméthylamine dissoute dans l'éther anhydre jusqu'à alcalinité du milieu réactionnel. On laisse alors 12 heures à température ambiante puis filtre le solide obtenu. On isole après recristallisation dans le méthanol, 13,7 g (53%) de composé **10a**, F = 260°; rmn: δ 12,37 (1 H, m, H1), 8,03 (1 H, s, H2), 2,93-2,98 (3 H-3H, s, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,82 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,68 (1 H, d, H5), 7,38 (1 H, d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C, 48,04; H, 4,00; O, 14,76; N, 8,61; Br, 24,58. Trouvé: C, 48,22; H, 4,12; O, 14,86; N, 8,61; Br, 24,43.

Bromo-7 méthoxy-4 N,N-diméthyltryptamine (**11a**).

A 5 g (0,015 mole) du produit précédent dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane fraîchement distillé, on ajoute à -20° - sous courant d'azote et goutte à goutte - une solution de 3 g (0,075 mole) de tétrahydroborure de sodium dans 60 cm<sup>3</sup> de diglyme puis une solution de 15 g (0,09 mole) d'éthérate de trifluorure de bore dans 35 cm<sup>3</sup> de diglyme. On maintient l'agitation 5 jours à -20° puis distille le diglyme. Le résidu repris par le méthanol absolu est porté à ébullition durant 4 heures 30 minutes. Après évaporation du méthanol et recristallisation dans un mélange benzène-hexane du solide ainsi obtenu, on isole, 1,65 g (36%) de bromo-7 méthoxy-4 N,N-diméthyltryptamine (**11a**), F = 117-118°; rmn: δ 10,81 (1 H, m, H1), 7,04 (1 H, d, H2), 2,19 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,87 (4 H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,83 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,41 (1 H, d, H5), 7,13 (1 H, d, H6).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrON<sub>2</sub>: C, 52,56; H, 5,72; N, 9,12; Br, 26,90. Trouvé: C, 53,04; H, 5,78; N, 8,90; Br, 25,99.

b) Benzoyl-7 indoles substitués.

Bromo-3 méthoxy-4 p-chlorobenzophénone (**3b**).

A 15 g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium dans 70 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute - sous courant d'azote et à 0° - 13 g (0,107 mole) de bromo-2 anisole puis, sous agitation, 17,5 g (0,1 mole) de p-chlorochlorure de benzoyl dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. L'agitation est maintenue durant 20 minutes à 0° et le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et acidifié par l'acide chlorhydrique. Le produit solide obtenu est filtré, lavé et la phase aqueuse extraite par l'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants le solide est ajouté à celui obtenu par filtration et lavé avec de l'éther de pétrole. On isole ainsi 31 g (90%) de bromo-3 méthoxy-4 p-chlorobenzophénone (**3b**), F = 120°.

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrClO<sub>2</sub>: C, 51,66; H, 3,07; O, 9,82; Br, 24,54; Cl, 10,89. Trouvé: C, 51,84; H, 3,26; O, 10,07; Br, 24,32; Cl, 10,84.

Dioxolanne de la bromo-3 méthoxy-4 p-chlorobenzophénone (**3d**).

On porte à reflux durant 40 heures dans un appareil Dean et Stark un mélange de 256 g (0,78 mole) du dérivé précédent **3b**, 30 g d'acide paratoluènesulfonique et 120 g d'éthylène glycol dans 600 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée, extrait à l'éther et lavé à l'eau. On isole ainsi 255 g (88%) de dioxolanne du bromo-3 méthoxy-4 p-chlorobenzophénone (**3d**), F = 64°.

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrClO<sub>2</sub>: C, 52,00; H, 3,78; O, 12,98; Br, 21,62; Cl, 9,59. Trouvé: C, 52,20; H, 3,71; O, 12,99; Br, 21,27; Cl, 9,50.

p-Chlorobenzoyl-5 méthoxy-2 benzaldéhyde (**2b**).

A 0,03 mole de n-butyllithium dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre refroidis à -20° on ajoute lentement 11 g (0,029 mole) du dioxolanne précédent **3d**

dissous dans 120 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. La température est maintenue à -20° durant 4 heures et on ajoute à -35°, 3,7 g (0,05 mole) de diméthylformamide dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après 12 heures et retour à la température ambiante, le mélange est versé sur l'eau glacée, extrait par l'éther, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et les solvants sont évaporés. Le liquide obtenu est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on ajoute à température ambiante 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On maintient l'agitation durant 1 heure, verse le mélange sur l'eau glacée et extrait par l'éther. On isole après recristallisation dans le benzène 5,9 g (72%) de composé **2b**, F = 140°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>: C, 65,61; H, 4,00; O, 17,47; Cl, 12,91. Trouvé: C, 64,27; H, 4,00; O, 16,70; Cl, 11,52.

*p*-Chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**5a**).

Selon une méthode calquée sur celle utilisée pour l'obtention de **5d** et au départ de 7 g (0,0255 mole) d'aldéhyde **2b**, on isole, après recristallisation dans le benzène, 3,5 g (40%) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**5a**), F = 183°; *rmn*: δ 10,99 (1 H, m, H1), 4,03 (3 H, s, COOCH<sub>3</sub>), 7,27 (1 H, s, H3), 3,90 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,77 (1 H, d, H5), 7,62 (1 H, d, H6), 7,47-7,80 (4 H, m, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07. Trouvé: C, 63,00; H, 4,14; N, 4,17.

Acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylique-2 (**6a**).

Ce dérivé a été préparé selon la méthode décrite pour l'obtention de l'acide **6d** au départ de 2 g (0,0058 mole) de l'ester **5a** et 0,7 g (0,011 mole) de potasse dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On isole après avoir porté à reflux durant 30 minutes et après traitement habituel 1,7 g (93%) d'acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylique-2 (**6a**), F = 299°; *rmn*: δ 10,84 (1 H, m, H1), 7,21 (1 H, d, H3), 4,03 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,77 (1 H, d, H5), 7,65 (1 H, d, H6), 7,56-7,80 (4 H, m, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 61,92; H, 3,67; N, 4,29. Trouvé: C, 62,03; H, 3,71; N, 4,31.

*p*-Chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indole (**7a**).

Selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **7d** et au départ de 1,5 g (0,0045 mole) d'acide **6a**, on isole après recristallisation dans un mélange éthanol-eau 1 g (77%) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indole (**7a**), F = 177°; *rmn*: δ 11,54 (1 H, m, H1), 7,33 (1 H, 3d, H2), 6,59 (1 H, 2d, H3), 3,98 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,68 (1 H, d, H5), 7,42 (1 H, 2d, H6), 7,51-7,77 (4 H, m *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>2</sub>N: C, 67,25; H, 4,23; N, 4,90. Trouvé: C, 67,10; H, 4,22; N, 4,73.

*p*-Chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 *N,N*-diméthylgramine (**8b**).

En procédant selon la méthode décrite pour la préparation de la gramine **8a** et au départ de 12 g (0,042 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indole (**7a**), 3,5 g (0,042 mole) de formaldéhyde à 37% et 4,9 g (0,042 mole) de diméthylamine à 40%, on isole après recristallisation dans le benzène 9,4 g (65%) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 *N,N*-diméthylgramine (**8b**), F = 138°; *rmn*: δ 11,35 (1 H, m, H1), 7,13 (1 H, d, H2), 2,18 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,70 (2 H, s, CH<sub>2</sub>N), 3,95 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,62 (1 H, d, H5), 7,38 (1 H, d, H6), 7,53-7,76 (4 H, m, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 66,56; H, 5,58; N, 8,17. Trouvé: C, 66,74; H, 5,68; N, 8,04.

Acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-3 (**14b**).

On ajoute goutte à goutte 15 cm<sup>3</sup> de sulfate de diméthyle dans une solution contenant 11 g (0,032 mole) de gramine **8b**, 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On laisse l'agitation durant 5 heures à température ambiante, puis filtre le sel obtenu (composé **12b**). Ce dernier est alors dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et après avoir ajouté 7 g de cyanure de sodium, on porte le mélange 3 heures à reflux puis maintient 12 heures à température ambiante. Le dérivé cyané obtenu **13b** est isolé par filtration puis porté à reflux durant 3 heures dans un mélange de 8 g de potasse, 80 cm<sup>3</sup> de méthanol et 80 cm<sup>3</sup> d'eau. Après refroidissement, acidification par une solution d'acide chlorhydrique 5*N*, le solide obtenu

est lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. On isole 1,9 g (17%) d'acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-3 (**14b**), F = 240°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07. Trouvé: C, 63,11; H, 4,17; N, 4,01.

Acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-1 (**15**).

On maintient durant 1 heure à 0°, 1,42 g (0,0049 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indole (**7a**) et 0,13 g (0,0054 mole) d'hydruure de sodium dans 15 cm<sup>3</sup> de *N,N*-diméthylformamide puis on porte le mélange réactionnel durant 3 heures à 60°. Après retour à la température ambiante on ajoute 0,81 g (0,005 mole) de bromoacétate de sodium et porte 2 heures à 80-100° puis maintient 12 heures à température ambiante. Le mélange est versé sur l'eau glacée; on extrait par l'éther les composés organiques n'ayant pas réagi et la phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 5*N*. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange éthanol/eau. On isole 1,1 g (64%) d'acide *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-1 (**15**), F = 194°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07. Trouvé: C, 62,63; H, 4,17; N, 4,17.

[*p*-Chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolyl-1] *N,N*-diméthyléthylamine (**16**).

On maintient durant 30 minutes à 0° 1,42 g (0,0049 mole) de méthoxy-4 *p*-chlorobenzoyl-7 indole (**7a**) et 0,23 g (0,0095 mole) d'hydruure de sodium dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On ajoute ensuite à température ambiante 0,72 g (0,005 mole) de chlorhydrate de chloro-2 *N,N*-diméthyléthylamine puis on porte le mélange réactionnel 2 heures à 100°. Après traitements habituels et recristallisation dans un mélange éthanol-eau, on obtient 1,3 g (73%) de [*p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolyl-1] *N,N*-diméthyléthylamine (**16**), F = 97°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 67,31; H, 5,93; N, 7,85. Trouvé: C, 67,26; H, 6,02; N, 7,87.

*p*-Chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**17**).

On porte à 100° 3 g (0,087 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**5a**) dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène et ajoute par petites fractions 3,5 g (0,026 mole) de chlorure d'aluminium. L'addition terminée, on maintient durant 30 minutes à 100° puis verse après retour à la température ambiante, sur l'eau glacée. On extrait par l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore. On reprend le solide obtenu à l'éther de pétrole, filtre et isole 2,8 g (97%) de *p*-chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indolecarboxylate-2 de méthyle (**17**), F = 242°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 61,94; H, 3,67; N, 4,24. Trouvé: C, 61,76; H, 3,72; N, 4,11.

*p*-Chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indole (**18**).

On porte à 200° durant 2 heures 30 20 g (0,07 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 méthoxy-4 indole (**7a**) dans 50 g (0,43 mole) de chlorure de pyridinium. Après retour à la température ambiante on verse sur l'eau glacée, extrait par l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore. La phase aqueuse rendue alcaline à 0° par ajout de soude 2*N* est extraite par l'éther et la phase organique est acidifiée à 0° par l'acide chlorhydrique 5*N*, puis lavée à l'eau, séchée et évaporée. Les solides résultant de l'évaporation des deux solutions éthérées sont réunis et on isole 13,6 g (71,5%) de *p*-chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indole (**18**) F = 202°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>2</sub>N: C, 66,31; H, 3,71; N, 5,15. Trouvé: C, 66,22; H, 3,68; N, 5,27.

Acide [méthoxycarbonyl-2 *p*-chlorobenzoyl-7 indoloxyl-4]-2 propionique (**19**).

A 2 g (0,006 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indole carboxylate-2 de méthyle (**17**), on ajoute à froid 0,24 g (0,006 mole) de soude dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après évaporation et ajout d'éther, on filtre et sèche. On isole 2 g du sel sodique de l'ester **17**.

On porte alors à ébullition durant 7 heures le mélange constitué par le sel précédent (2 g soit 0,0057 mole) et 1,3 g (0,0074 mole) de bromo-2 pro-

pinonate de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> de butanone. Après refroidissement on verse sur de l'eau glacée, acidifiée avec l'acide chlorhydrique 5*N* et extrait à l'éther. Après recristallisation dans un mélange éthanol-eau, on isole 1,5 g (62%) d'acide **19**, F = 142°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub>N: C, 59,78; H, 4,01; N, 3,49. Trouvé: C, 58,77; H, 3,99; N, 3,39.

(β-*N,N*-diméthylaminoéthoxy)-4-*p*-chlorobenzoyl-7 indole (**20**).

On prépare une solution de chloro-2 *N,N*-diméthyléthylamine dans la butanone au départ de 21 g (0,15 mole) de carbonate de potassium, 40 cm<sup>3</sup> de butanone, 5 cm<sup>3</sup> d'eau et 15 g (0,1 mole) de chlorure de chloro-2 *N,N*-diméthyléthylamine. Le mélange est agité durant 10 minutes à température ambiante et séché sur sulfate de sodium.

Cette solution est ajoutée à un mélange porté à reflux de 2,17 g (0,008 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indole (**18**), 1,5 g (0,01 mole) de carbonate de potassium dans 30 cm<sup>3</sup> de butanone. On maintient l'ébullition durant 5 heures puis verse sur l'eau glacée. On isole après extraction et recristallisation dans l'éther isopropylique 1,4 g (51%) de (β-*N,N*-diméthylaminoéthoxy)-4-*p*-chlorobenzoyl-7 indole (**20**), F = 110°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 66,56; H, 5,59; N, 8,17. Trouvé: C, 66,45; H, 5,43; N, 8,04.

Acide [*p*-chlorobenzoyl-7 indoloxyl-4] acétique (**21**).

On porte à ébullition durant 3 heures un mélange de 2,17 g (0,008 mole) de *p*-chlorobenzoyl-7 hydroxy-4 indole (**18**), 1,5 g (0,01 mole) de carbonate de potassium dans 30 cm<sup>3</sup> de butanone. On ajoute au mélange précédent 1,4 g (0,0087 mole) de bromo-2 acétate de sodium et maintient le reflux durant 5 heures. Après traitement habituel et recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol, on isole 1 g (38%) d'acide [*p*-chlorobenzoyl-7 indoloxyl-4] acétique (**21**), F = 207°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>2</sub>N: C, 61,94; H, 3,64; N, 4,24. Trouvé: C, 61,65; H, 3,62; N, 4,24.

c) Acétyl-7 indoles substitués.

Dioxolanne de la bromo-3 méthoxy-4 acétophénone (**3e**).

On porte à ébullition durant 3 heures à 50-60° un mélange de 23 g (0,1 mole) de bromo-3 méthoxy-4 acétophénone (**3c**), 30 g (0,2 mole) d'orthoformiate de triéthyle, 2 g de catalyseur K. S. F. de Girdler et 7 g (0,11 mole) d'éthylène glycol. On filtre le catalyseur, le lave par l'éther et évapore. Après distillation on isole 25 g (91%) du dioxolanne de la bromo-3 méthoxy-4 acétophénone (**3e**). Eb<sub>0,05</sub> = 130°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>: C, 48,39; H, 4,76. Trouvé: C, 47,27; H, 4,60.

Dioxolanne de l'acétyl-3 méthoxy-6 benzaldéhyde (**2c**).

A 0,75 mole de *n*-butyllithium dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre refroidis à -70° on verse lentement et sous agitation 196 g (0,72 mole) du dérivé précédent **3e** dans 400 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre et maintient, après addition, l'agitation durant 30 minutes. On ajoute alors 73 g (1 mole) de *N,N*-diméthylformamide dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre et abandonne 12 heures à -70°.

Après retour à la température ambiante, on verse sur l'eau glacée, extrait par l'éther, lave, sèche et évapore. On isole après recristallisation dans l'éther isopropylique 105 g (66%) du dioxolanne **2c**, F = 173°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 64,89; H, 6,30; O, 28,80. Trouvé: C, 63,78; H, 6,26; O, 27,63.

Acide acétyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylique-2 (**6b**).

Ce produit été obtenu selon une suite de transformations analogue à celle mise en oeuvre pour l'obtention de **6d**: au départ de 10 g (0,045 mole) du dioxolanne **2c**, on isole 7 g (53%) d'ester dioxolanne **5c**, F = 140°.

On dissout 20 g (0,068 mole) du composé ainsi obtenu dans 600 cm<sup>3</sup> d'éthanol et ajoute lentement à température ambiante 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Un précipité apparaît; l'agitation est maintenue durant 1 heure et le mélange versé sur l'eau glacée. Après extraction par l'éther, lavage à l'eau et évaporation des fractions éthérées

on obtient après recristallisation dans le benzène 16 g (95%) d'ester **5b**, F = 170°.

Quinze g (0,06 mole) de cet ester et 6,8 g (0,12 mole) de potasse dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau sont portés à reflux durant 1 heure. On isole 12,7 g (90%) d'acide acétyl-7 méthoxy-4 indolecarboxylique-2 (**6b**), F = 298°; rnm: δ 10,71 (1 H, m, H1), 13,31 (1 H, m, COOH), 7,14 (1 H, d, H3), 4,02 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,74 (1 H, d, H5), 8,06 (1 H, d, H6), 2,62 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N: C, 61,79; H, 4,75; N, 6,01. Trouvé: C, 61,97; H, 4,68; N, 5,90.

Méthoxy-4 acétyl-7 indole (**7b**).

A partir de 38 g (0,16 mole) de l'acide précédent **6b**, de 4 g de chromite de cuivre (activé par du baryum) dans 130 cm<sup>3</sup> de quinoléine maintenus durant 2 heures à 200°, on obtient après recristallisation dans le benzène 21,5 g (70%) d'acétyl-7 méthoxy-4 indole (**7b**), F = 148°, rnm: δ 11,33 (1 H, m, H1), 7,23 (1 H, 3d, H2), 6,50 (1 H, 2d, H3) 3,97 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,64 (1 H, d, H5), 7,85 (1 H, 2d, H6), 2,59 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N: C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40. Trouvé: C, 69,56; H, 5,84; N, 7,22.

Acétyl-7 méthoxy-4 *N,N*-diméthylgramine (**8c**).

En procédant comme décrit pour la préparation de la gramine **8a** et au départ de 10 g (0,052 mole) d'acétyl méthoxy-4 indole (**7b**), on obtient après recristallisation dans un mélange benzène-hexane 8 g (61,5%) d'acétyl-7 méthoxy-4 *N,N*-diméthylgramine (**8c**), F = 119°; rnm: δ 11,16 (1 H, m, H1), 7,06 (1 H, d, H2), 2,15 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,66 (2 H, s, CH<sub>2</sub>N), 3,94 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,60 (1 H, d, H5), 7,81 (1 H, d, H6), 2,57 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 68,27; H, 7,36; N, 11,38. Trouvé: C, 68,29; H, 7,33; N, 11,22.

Acide acétyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-3 (**14c**).

Selon le mode de préparation décrit pour l'obtention de l'acide **14a** et au départ de 10,5 g (0,043 mole) de gramine **8c**, on isole après recristallisation dans un mélange éthanol-eau 1,5 g (14%) d'acide acétyl-7 méthoxy-4 indoleacétique-3 (**14c**), F = 212°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N: C, 63,15; H, 5,30; N, 5,66. Trouvé: C, 63,01; H, 5,31; N, 5,50.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1a) "Heterocyclic compounds, Indoles", Partie II, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1972, p. 577; (b) "Heterocyclic compounds, Indoles", Partie III, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1979, p. 357; (c) C. L. Hester et B. Jackson Jr., U. S. Patent 3,579,503 (Cl. 260-239-3; CO 7d), 1971; (d) W. J. Welstead, Jr., H. W. Moran, H. F. Stauffer, L. B. Turnbull et L. F. Sancilio, *J. Med. Chem.*, **22**, 1074 (1979).
- (e) Y. S. Lo, D. A. Walsh, W. J. Welstead, Jr., R. P. Mays, E. K. Rose, D. H. Causey et R. L. Duncan, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1663 (1980).
- (2) P. Ta Kim, R. Guillard, P. Dodey et R. Sornay mémoire précédent.
- (3) S. Kimoto, K. Asaki, M. Kosura et A. Ayada, *J. Pharm. Soc. Japan*, **73**, 506 (1953).
- (4) M. Julia, *Bull. Soc. Chim. France*, 830 (1955).
- (5) L. F. Fieser et M. Fieser, "Reagents of Organic Synthesis", Vol. I, John Wiley and Sons, 1967, p. 70.
- (6) E. Breuer, *Tetrahedron Letters*, **20**, 1849 (1967).
- (7) K. M. Biwas et A. H. Jackson, *Tetrahedron*, **24**, 1145 (1968).
- (8) Y. Wolman, *Synthesis*, **11**, 732 (1975).
- (9) P. J. Black et M. L. Hefferman, *Aust. J. Chem.*, **18**, 353 (1965).
- (10) "Heterocyclic Compounds, Indoles", Partie I, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1972, p. 35.
- (11) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1925, Vol. VIII, p. 54.
- (12) H. Shapiro et K. A. Smith, *J. Chem. Soc.*, 143 (1946).

English Summary.

The synthesis and some aspects of the chemical reactivity of 7-acetyl-, 7-benzoyl- and 7-bromoindoles are described.