

Synthèse d'amides de l'ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline

Paul Bourgeois*, Jean Mesdouze et Emile Philogène

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, U.E.R. Sciences

Centre Universitaire Antilles-Guyane, B.P. 592, 97167

Point-à-Pitre, Guadeloupe, Antilles Françaises

Reçu le 25 Février 1982

Les chlorures d'acides réagissent avec l'indole en milieu aqueux basique et conduisent à des amides secondaires de l'ortho, [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline. Leur formation peut être envisagée comme suit: autocondensation de l'indole pour donner (l'indolyl-3)-2 dihydro-2,3 indole; acylation de ce composé au niveau de l'azote du cycle saturé; attaque d'une nouvelle molécule d'indole sur le sommet 2 du dérivé formé précédemment accompagnée de l'ouverture du cycle portant la fonction amide.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 1043 (1983).

L'acylation de l'indole a donné lieu à de très nombreux travaux; ils mettent en évidence la complexité des réactions, qu'il s'agisse de l'indole ou de ses solutions organomagnésiennes [1], [2]. Dans ce dernier cas, la plupart des résultats font état d'une acylation en position 3 du cycle [3], [4], [5], [6], [7]; on signale cependant que des diacylations en 1-3 peuvent intervenir et même être prépondérantes dans certaines conditions expérimentales [8], [9]. Lorsque l'agent acylant est un ester ou le chloroformiate d'éthyle, il a été montré, qu'en plus des composés déjà indiqués on obtenait des *N*-acyl indoles [10] [11] [12].

En ce qui concerne plus particulièrement les réactions entre l'indole et les chlorures d'acides, les résultats sont également très divers et quelquefois même contradictoires. Ainsi Keller [13] en 1913, opérant en présence de soude ou de potasse à l'état solide, signale la formation d'amides correspondant à une amine qu'il décrit comme étant un "trimère" de l'indole. Celle-ci fut par la suite isolée par Schmitz du Mont [14], parmi les produits de condensation de l'indole en milieu acide; sa structure, établie par Noland et Kuryla [15] indique qu'il s'agit de l'ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline: **1**. Récemment un autre "trimère" de l'indole a été mis en évidence par Ischii *et al.* [16], il s'agit de l'ortho [indolyl-2, indolyl-3]-2 éthyl, aniline: **2**.

Des réactions entre l'indole et les chlorures d'acides ont été également réalisées en milieu amine de type pyridinique. Selon Von Dobeneck et Golzsche [17], les produits formés sont des acyl-1 (indolyl-3)-4 dihydropyridine-1,4. Il s'agit en définitive d'une substitution de l'hydrogène en 3 de l'indole par le noyau pyridinique, l'acylation elle-même ayant lieu au niveau de l'azote de la pyridine.

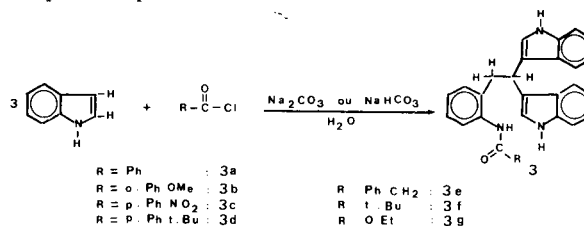
Ces divers résultats pourraient être reliés à la nature du milieu réactionnel; en effet l'évolution des réactions est différente selon qu'on se place en milieu homogène (solution magnésienne, amine pyridinique) ou en milieu hétérogène (base alcaline solide). Par ailleurs, en reprenant certaines réactions décrites, nous nous sommes heurtés à de nombreuses difficultés: réactions non reproductibles,

formation d'huiles et de résines non identifiées, produits isolés différents de ceux cités en référence. Toutes ces raisons nous ont amené à étudier le comportement de l'indole et des chlorure d'acides lorsqu'ils étaient placés dans des conditions non envisagées précédemment. Nous avons choisi d'opérer, d'une part en milieu hétérogène: solution aqueuse de carbonate ou d'hydrogencarbonate de sodium, d'autre part en milieu homogène: amine tertiaire non susceptible de donner des substitutions sur le noyau de l'indole, en solution organique ou aqueuse; bases alcalines en solution dans un cosolvant.

Réaction en milieu hétérogène.

En plaçant sous agitation un mélange d'indole et de chlorure d'acide en suspension dans une solution aqueuse de carbonate ou d'hydrogencarbonate de sodium, on obtient une masse résineuse qui après plusieurs cristallisations est identifiée comme étant un amide de l'ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline: **3**.

L'équation de la réaction et les produits obtenus sont indiqués ci-après.



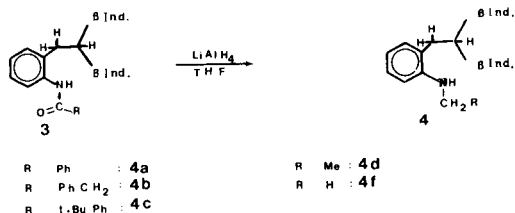
Les composés de type **3** sont des solides cristallisés. Lorsqu'on utilise des solvants aromatiques pour les purifier (benzène, toluène, chlorobenzène), ils ont tendance à retenir le solvant de cristallisation qu'il est pratiquement impossible d'éliminer, même par une dessiccation prolongée sous pression réduite.

Leurs caractéristiques spectrales sont en accord avec la structure proposée: les spectres infrarouges présentent une bande vers 1650 cm⁻¹ correspondant à ν C=O; les spectres de rmn comportent deux groupes de signaux si-

gnificatifs: un triplet vers 4,8 ppm et un doublet vers 3,6 ppm attribuables au groupement éthyl-2,2 disubstitué.

L'amine correspondant à **3** est le dérivé **1** déjà signalé; nous l'avons obtenue par hydrolyse basique des amides notamment celle de **3g** qui conduit à **1** de manière quasi quantitative. Ce résultat met en évidence l'intérêt de l'acylation de l'indole, dans nos conditions expérimentales, pour synthétiser en définitive le composé **1**. En effet, si celui-ci peut être obtenu plus directement par autocondensation de l'indole en milieu acide [14], cette réaction n'est jamais univoque (il se forme également du "di-indole" de même que divers produits d'oxydation); de plus, comme le souligne Ischii [16] l'autocondensation en milieu acide peut aussi conduire au "trimère" de structure **2**.

Par action de l'hydrure de lithium aluminium sur les amides **3**, on observe une réduction du carbonyle; on obtient ainsi les anilines *N*-substituées correspondants. Dans le cas particulier de **3g** le groupement carboéthoxy est réduit en groupement méthyle.



Réactions en milieu homogène.

Les réactions observées précédemment n'interviennent absolument pas. En milieu organique: amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la *N*-méthyl pyrrolidine, nous n'avons isolé de produits définis que lorsque le chlorure d'acide utilisé ne comportait pas d'hydrogène en α du groupement acyle (chlorure de pivaloyle ou de méthyl-4 benzoyle); dans ces conditions on observe une acylation au niveau de l'azote de l'indole et la formation du pivaloyl-1 indole ou de *p*-méthyl benzoyl-1 indole.

En présence des bases alcalines utilisées précédemment, dissoutes dans un solvant mixte: eau-diméthylformamide; eau-tétrahydrofurane ou en milieu eau-triéthylamine et en se plaçant dans les conditions de température et de durée précédentes nous n'avons observé que l'hydrolyse du chlorure d'acide.

Discussion.

Parmi ces résultats, il faut tout particulièrement retenir la formation de dérivés du "tri-indole" qui implique outre une réaction d'amidation, une oligomérisation de l'indole.

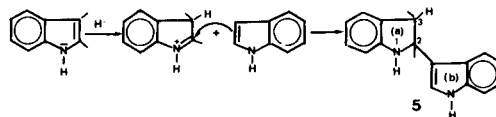
Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune indication concernant un tel comportement de l'indole en milieu basique, ce qui par ailleurs concorde avec les résultats que nous avons obtenus en opérant en milieu basique homogène. Il semble que l'origine de l'oligomérisation doit être

recherchée du côté des caractéristiques physiques du milieu et en particulier de son hétérogénéité puisque les amides du "tri-indole" ne sont obtenus que dans ces conditions.

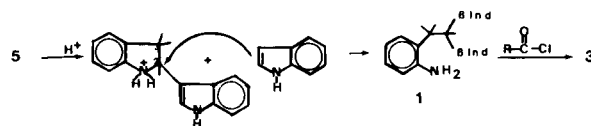
Cette hétérogénéité permet d'ailleurs d'envisager une autocondensation acidocatalysée, ce qui est généralement invoqué pour expliquer la formation d'oligomères de l'indole [18]. Il s'agirait ici d'une protonolyse provoquée par l'acide chlorhydrique provenant d'une hydrolyse partielle du chlorure d'acide qui avec l'indole constitue la phase organique, non miscible avec le milieu aqueux basique.

Un effet micellaire du même type pourrait être également retenu pour justifier la formation éventuelle d'amide du "tri-indole" même en milieu basique homogène. En particulier, une catalyse par un acide de Lewis tel que le chlorure de magnésium permettrait d'expliquer la présence de l'amide **3a** que nous avons mis en évidence à côté du benzoyl-3 indole et du dibenzoyl-1-3 indole qui sont les deux seuls produits obtenus par Alberti [19] lors de la réaction entre une solution magnésienne de l'indole et le chlorure de benzoyle.

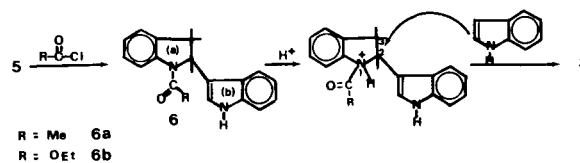
Ayant admis une catalyse par proton, nous proposons le mécanisme suivant: en premier lieu une dimérisation conduisant au "di-indole" **5** selon un mécanisme du même type que celui préconisé par Smith [18].



A partir de **5**, deux évolutions peuvent être envisagées; — Soit la fixation d'une nouvelle molécule d'indole (réaction également acidocatalysée) et la formation du "trimère" **1** qui serait acylé au niveau de la fonction amine primaire.



— Soit l'acylation de **5** au niveau de l'azote du pentacycle (a) et la formation du *N*-acyl "di-indole" correspondant: **6** qui se condenserait avec une nouvelle molécule d'indole pour conduire à **3** selon un mécanisme faisant également intervenir une protonation.



Nous retiendrons cette deuxième évolution pour les raisons suivantes:

Dans le milieu, qui, rappelons-le, est hétérogène, **5** se trouve dans la phase organique en présence d'un excès de chlorure d'acide. La fonction amine en (a), rendue plus basique du fait de la saturation de la liaison 2-3, peut être plus facilement acylée. Ceci est vérifié: nous avons fait réagir le "di-indole" préparé selon Schmitz-Du Mont [14] avec divers chlorures d'acides et avons obtenu de manière quasi quantitative les acyl-1 "di-indoles" correspondants **6a** et **6b**.

Au niveau de l'intermédiaire protoné **6**, l'effet électro-attracteur d'un groupement acyl doit permettre le développement d'une charge positive le long de la liaison N-C₂, ce qui facilite une attaque nucléophile d'un reste β-indole sur le carbone 2 et par la suite, l'ouverture de cette liaison. Compte-tenu des chlorures d'acides utilisés on peut s'attendre dans la plupart des cas à une grande réactivité de **6**; effectivement, nous ne le mettons en évidence qu'en très petite quantité. Un cas particulier, celui du dérivé **6b** qui a pu être isolé et dont l'abondance peut être justifiée par une réactivité plus faible vis-à-vis du nucléophile, du fait de la présence de groupe éthoxycarbonyl globalement moins électro-attracteur que les autres groupes acyles.

Les réactions entre les chlorures d'acides et l'indole en milieu aqueux basique peuvent être envisagées comme de bons moyens de synthèse des amides de l'ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline et par la suite de cette amine et de ses dérivés N-substitués. Le passage par un intermédiaire N-acyl "di-indole" peut être envisagé; sa condensation avec une molécule d'indole pouvant être en partie facilitée par le caractère électro-attracteur du groupement acyle introduit. Une étude visant à modifier ce caractère devrait permettre de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les caractéristiques physicochimiques ont été déterminées au moyen des appareillages suivants: points de fusion: banc kofler; ir, Perkin-Elmer 157 G; rmn, Perkin-Elmer R 12 B; les analyses élémentaires effectuées par le Centre de microanalyse du C.N.R.S., 69390 Vernaison.

Acylation de l'indole, mode opératoire général.

Dans un ballon muni d'un système d'agitation efficace, on place 200 cm³ d'eau, 15 g de carbonate ou d'hydrogencarbonate de sodium et 6 g d'indole; on refroidit à 5° puis on ajoute en 3 fois, toutes les demi-heures, 0,1 mole de chlorure d'acide. On maintient à cette température pendant 2 heures puis on laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. On note généralement la formation d'un solide blanc, rosâtre. On agite la suspension avec 100 cm³ de pentane qui est enlevé puis à nouveau avec 100 cm³ d'éther. Le solide résiduel est essoré puis recristallisé dans le méthanol ou l'acétonitrile. Dans le cas de **3g**, l'amide est soluble dans l'éther; cette phase est alors récupérée, lavée à l'eau, séchée et l'éther évaporé; le solide résiduel est ensuite recristallisé dans l'éthanol.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, benzanilide (**3a**).

A partir des quantités de réactifs indiquées ci-dessus nous avons obtenu 7 g de **3a** brut, 5,4 g après recristallisation dans l'acétonitrile, rendement (72%), F = 223-225°; ir (nujol): 1626 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ 4,80 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,62 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 6,50-8,10 (multiplet) 21H.

Anal. Calculé pour C₃₁H₂₅N₃O: C, 81,75; H, 5,49; N, 9,28. Trouvé: C, 82,28; H, 5,28; N, 9,24.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, méthoxy-2 benzanilide (**3b**).

Nous avons obtenu **3b** avec un rendement de 50%, 4 g, recristallisé dans le toluène, F = 224°; ir (nujol): 1642 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ 4,85 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,57 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 3,27 (singulet) 3H, 6,60-8,25 (multiplet) 20 H.

Anal. Calculé pour C₃₂H₂₇N₃O₂: C, 79,17; H, 5,57; N, 8,66. Trouvé: C, 79,28; H, 5,77; N, 8,29.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, nitro-4, benzanilide (**3c**).

Nous avons obtenu **3c** avec un rendement de 52%, 4,2 g, recristallisé dans l'acétonitrile, F = 220-222°; ir (nujol): 1670 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ 4,72 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,50 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 6,60-8,30 (multiplet) 20 H.

Anal. Calculé pour C₃₁H₂₄N₄O₂: C, 74,40; H, 4,80; N, 11,20. Trouvé: C, 74,77; H, 4,79; N, 11,21.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, *t*-butyl-4, benzanilide (**3d**).

Nous avons obtenu **3d** avec un rendement de 64%, 5,5 g, recristallisé dans le méthanol, F = 242-244°; ir (nujol): 1642 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ 4,90 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,55 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 1,30 (singulet) 9H, 6,70-8,10 (multiplet) 20 H.

Anal. Calculé pour C₃₅H₃₃N₃O: C, 82,19; H, 6,45; N, 8,21. Trouvé: C, 82,10; H, 6,47; N, 8,11.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, phényl acétanilide (**3e**).

Nous avons obtenu **3e** avec un rendement de 67%, 5,2 g, recristallisé dans l'acétonitrile, F = 230°; ir (nujol): 1655 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ 4,85 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,55 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 3,45 (singulet) 2H, 6,70-7,70 (multiplet) 21 H.

Anal. Calculé pour C₃₂H₂₇N₃O: C, 81,87; H, 5,75; N, 8,95. Trouvé: C, 80,72; H, 5,70; N, 9,02.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, triméthyl acétanilide (**3f**).

Nous avons obtenu **3f** avec un rendement de 55%, 4 g, recristallisé dans l'acétonitrile, F = 206-208°; ir (nujol): 1628 cm⁻¹ (C=O); rmn (hexadeutéroacétone): δ 4,70 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,40 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 1,02 (singulet) 9H, 6,43-7,45 (multiplet) 16 H.

Anal. Calculé pour C₂₅H₂₉N₃O: C, 80,00; H, 6,67; N, 9,65. Trouvé: C, 79,86; H, 6,76; N, 9,27.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, éthoxy carbanilide (**3g**).

Nous avons obtenu **3g** avec un rendement de 75%, 5,2 g, recristallisé dans le méthanol, F = 172-174°; rmn (hexadeutéroacétone): δ 4,80 (triplet) 1H (J, 7 Hz), 3,57 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 4,05 (quadruplet) 2H, 1,15 (triplet) 3H, 6,68-7,63 (multiplet) 16 H; ir (nujol): 1703 cm⁻¹ (C=O).

Anal. Calculé pour C₂₇H₂₅N₃O₂: C, 76,59; H, 5,91; N, 9,33. Trouvé: C, 76,72; H, 6,03; N, 9,40.

Hydrolyse de **3g**, synthèse de l'ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, aniline (**1**).

On chauffe au reflux pendant 6 heures une solution contenant 4,2 g de **3g** et 1 g de potasse dissoute dans 25 cm³ de méthanol. Après évaporation du solvant le résidu est lavé à l'eau jusqu'à neutralité puis recristallisé dans le méthanol. L'amine **1** est ainsi obtenue avec un rendement de 90%, 3,8 g, F = 165-166°. Le spectre de rmn correspondant en tout point avec celui réalisé avec **1** préparé selon Schmitz Du Mont [14].

Réduction des amides de type **3**, mode opératoire général.

Amide: 0,005 mole, hydrure de lithium aluminium: 2 g (excès); tétrahydrofurane anhydre 50 cm³; chauffage au reflux pendant 2 heures puis le mélange versé par petite portion dans la glace pilée. La partie organique est extraite, séchée sur carbonate de sodium sec; après évaporation du solvant le résidu est recristallisé dans le méthanol.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, N-benzyl aniline (**4a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 55%, F = 168° (méthanol); rmn (deutérochloroforme): δ 4,75 (triplet) 1H, 3,30 (doublet) 2H, 3,30 (singulet) 2H, 6,60-7,80 (multiplet) 21 H.

Anal. Calculé pour C₃₁H₂₇N₃: C, 84,35; H, 6,12; N, 9,53. Trouvé: C,

84,17; H, 6,26; N, 9,45.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, *N*-Phényléthylaniline (**4b**).

Obtenu avec un rendement de 52%, $F = 224^\circ$ (méthanol); rmn (DMSO- d_6): δ 4,76 (triplet) 1H, 3,33 (doublet) 2H, 3,35-3,10 (multiplet) 4H, 6,35-7,55 (multiplet) 21 H.

Anal. Calculé pour $C_{33}H_{29}N_3$: C, 84,39; H, 6,37; N, 9,23. Trouvé: C, 84,78; H, 6,22; N, 9,16.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, *N*-(*p*-tertiobutyl) benzyl aniline (**4c**).

Obtenu avec un rendement de 63%, $F = 207-209^\circ$ (isobutylméthylcétone); rmn (hexadeutérocétone): δ 4,90 (triplet) 1H, 3,45 (doublet) 2H, 1,21 (singulet) 9H, 6,20-7,50 (multiplet) 20 H.

Anal. Calculé pour $C_{35}H_{33}N_3$: C, 84,50; H, 7,04; N, 8,45. Trouvé: C, 84,56; H, 7,11; N, 8,50.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, *N*-éthyl aniline (**4d**).

Obtenu avec un rendement de 61%, $F = 186^\circ$ (méthanol); rmn (deutérochloroforme): δ 4,74 (triplet) 1H, 3,32 (doublet) 2H, 3,68 (quadruplet) 2H, 0,75 (triplet) 3H, 6,30-7,70 (multiplet) 16 H.

Anal. Calculé pour $C_{26}H_{23}N_3$: C, 82,32; H, 6,59; N, 11,08. Trouvé: C, 82,37; H, 6,72; N, 10,97.

Ortho [bis(indolyl-3)]-2 éthyl, *N*-méthyl aniline (**4f**).

Obtenu avec un rendement de 55%, $F = 162^\circ$ (méthanol); rmn (deutérochloroforme): δ 4,68 (triplet) 1H, 3,25 (doublet) 2H, 2,33 (singulet) 3H, 6,20-7,60 (multiplet) 16 H.

Anal. Calculé pour $C_{25}H_{23}N_3$: C, 82,19; H, 6,30; N, 11,51. Trouvé: C, 82,27; H, 6,26; N, 11,48.

Acylation de l'indole en présence de triéthylamine.

A une solution de 6 g d'indole dans 25 cm³ de triéthylamine maintenue entre 0-5° on ajoute en agitant 0,05 mole de chlorure d'acide. On maintient cette température pendant 2 heures puis on laisse 24 heures à température ambiante. Après évaporation de l'excès de triéthylamine on lave à l'eau chlorhydrique puis on extrait à l'éther qui est séché et évaporé. Le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine (produit Merck réf. 1097); l'acyl-1 indole est élué avec un mélange cyclohexane-benzène (95-5).

Pivaloyl-1 indole.

Obtenu avec un rendement de 40%, $F = 68-69^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): δ 6,40 (doublet) 1H, 8,40 (multiplet) 1H, 7,00-7,40 (multiplet) 4H; 1,30 (singulet) 9 H.

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{15}NO$: C, 77,62; H, 7,46; N, 6,95. Trouvé: C, 77,80; H, 7,51; N, 6,89.

p-Méthyl benzoyl-1 indole.

Obtenu avec un rendement de 28%, $F = 94-95^\circ$; rmn (deutérochloroforme): δ 2,40 (singulet) 3H, 5,58 (doublet) 1H; 8,35 (multiplet) 1H, 7,05-7,75 (multiplet) 8 H.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{13}NO$: C, 81,70; H, 5,53; N, 5,96. Trouvé: C, 81,62; H, 5,57; N, 6,01.

Les spectres de rmn de ces deux composés ont la même allure que celui du carbéthoxy-1 indole décrit par Kasperek et Heacock [10].

Acétylation du di-indole, synthèse de **6a**.

On chauffe au bain marie pendant 15 minutes 5 g d'anhydride acétique et 3,5 g de di-indole [14] puis le mélange est versé dans de l'eau saturée en carbonate de sodium, la partie organique est extraite au chlorure de méthylène qui est séchée et évaporée, il reste un résidu qui cristallise à la longue; **6a** est ainsi obtenu avec un rendement de 75%, $F = 137-139^\circ$; rmn (deutérochloroforme): δ 2,06 (singulet) 3H, 2,47-3,90 (multiplet) 2H, 5,63 (doublet large), 1H, 6,43-9,10 (multiplet) 10 H.

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{16}N_2O$: C, 78,26; H, 5,80; N, 10,14. Trouvé: C, 78,12; H, 5,77; N, 10,21.

Action du chloroformiate d'éthyle sur le di-indole, synthèse de **6b**.

On place sous agitation pendant 24 heures: 3,5 g de di-indole [14], 10 g

de chloroformiate d'éthyle et 50 cm³ d'une solution saturée en carbonate de sodium. La phase organique est récupérée et lavée avec une solution concentrée d'ammoniaque, la partie organique résiduelle est extraite au tétrachlorure de carbone. Le dérivé **6b** a été ainsi obtenu avec un rendement de 87%, $F = 129-131^\circ$ (tétrachlorure de carbone); rmn (deutérochloroforme): δ 5,78 (quadruplet) 1H, 2,95-3,90 (multiplet) 2H, 4,17 (quadruplet) 2H, 1,17 (triplet) 3H, 6,80-8,20 (multiplet) 10 H.

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{18}N_2O_2$: C, 74,50; H, 5,88; N, 9,15. Trouvé: C, 74,41; H, 5,84; N, 9,22.

Condensation de **6a** et **6b** avec l'indole, obtention d'amide de type **3**.

On place dans un bécher: 0,5 g de **6a** ou **6b**, 0,5 g d'indole, 20 cm³ de méthanol et 0,005 g d'acide para toluène sulfonique. Après 2 heures on note la formation de cristaux qui sont essorés, lavés et recristallisés (rendement pratiquement quantitatif). A partir de **6b**, le produit formé est rigoureusement identique à **3g** et à partir de **6a** nous avons obtenu l'amide **3h**, $F = 220^\circ$ (méthanol); rmn (hexadeutérocétone): δ 4,75 (triplet) 1H, (J, 7 Hz), 3,55 (doublet) 2H (J, 7 Hz), 1,52 (singulet) 3H, 6,55-7,70 (multiplet) 16 H.

Anal. Calculé pour $C_{26}H_{23}N_3O$: C, 79,38; H, 5,85; N, 10,68. Trouvé: C, 78,97; H, 5,69; N, 10,42.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. J. Sunberg, "The Chemistry of Indole", Academic Press, New York, Vol. 18, 1970, p 33; H. J. Houlihan, "Indoles" Part 3, John Wiley and Son, New York, 1979.
- [2] A. R. Katritzky et A. J. Boulton, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, Vol 10, 1962, p 60.
- [3a] B. Oddo et L. Sessa, *Gazz. Chem. Ital.*, **41**, 234 (1911); *Chem. Abstr.*, **5**, 2638 (1911); [b] B. Oddo, *Gazz. Chim. Ital.*, **43**, 190 (1913); [c] *ibid.*, **41**, 221 (1911).
- [4a] R. Majima et M. Kotake, *Ber.*, **55B**, 3865 (1922); [b] R. Majima et M. Kotake, *ibid.*, **63B**, 2237 (1930).
- [5a] N. P. Buu-Hoi, N. Hoan, N. D. Xuong, *J. Chem. Soc.*, 3499 (1951); [b] N. P. Buu-Hoi, E. Bisgani, R. Royer et C. Routier, *J. Chem. Soc.*, 625 (1957).
- [6] J. W. Baker, *J. Chem. Soc.*, 461 (1960).
- [7] J. Szmuszczyk, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 118 (1960).
- [8] D. E. Ames, R. E. Bowman, D. D. Evans et W. A. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1984 (1956).
- [9a] T. E. Young, *J. Org. Chem.*, **27**, 507 (1962); [b] T. E. Young et F. Mizianty, *ibid.*, **29**, 2030 (1964); [c] T. E. Young et F. Mizianty, *J. Med. Chem.*, **9**, 635 (1966).
- [10] S. Kasperek et R. A. Heacock, *Can. J. Chem.*, **44**, 2805 (1966).
- [11] S. Horrie, *Mem. Inst. Sci. Ind. Res. Osaka, Univ. Japan*, 143 (1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 9030 (1951).
- [12] D. Hutzinger, Ph.D. Thesis, University of Saskatchewan, Canada, (1935).
- [13] K. Keller, *Ber.*, **46**, 726 (1913).
- [14] O. Schmitz Du Mont, B. Nicolajanis, E. Schonorembert et H. H. Saenger, *J. Prakt. Chem.*, **191**, 146 (1931).
- [15] W. E. C. Noland et W. C. Kuryla, *J. Org. Chem.*, **25**, 486 (1960).
- [16] H. Ischii, K. Murakami, Y. Murakami et K. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3122 (1977).
- [17] H. Van Dobeneck et W. Goltzsche, *Chem. Ber.*, **95**, 1484 (1962).
- [18] G. F. Smith, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol 2, A. R. Katritzky et A. J. Boulton, eds, Academic Press, New York, 1963, p 300.
- [19] C. Alberti, *Gazz. Chem. Ital.*, **89**, 1033 (1959).

English Summary.

Acid chlorides react with indole in alkaline aqueous medium and yield amides of *o*-[2-(3,3'-bisindolyl)ethyl]aniline which is in fact a trimer of indole. Their formation can be understood as follows: autocondensation of indole to give the 2,3-diindole; acylation of this compound on the nitrogen atom of the saturated pentacycle; attachment of a new indole molecule on the 1-acylindole with cleavage of the ring carrying the amide function.