

Phieo 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

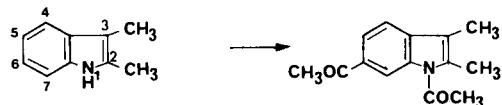
Pierre Dodey et Roland Sornay

Centre de Recherche des Laboratoires Fournier, 42, rue de Longvic, 21300 Chenove, France  
Reçu le 26 Juin 1980

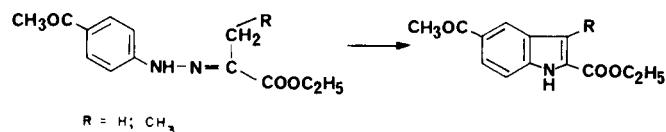
La synthèse d'acétyl-6 et benzoyl-6 indoles a été réalisée via la réaction de Hemetsberger. Quelques aspects de leur réactivité sont envisagés.

J. Heterocyclic Chem., 18, 1365 (1981).

De nombreuses études ont été consacrées à l'acylation des indoles (1) mais très peu de méthodes satisfaisantes ont été proposées pour introduire un groupe acyle sur l'homocycle de l'indole. En effet, dans la plupart des cas l'acylation est effectuée dans des conditions très rigoureuses à partir de composés portant, en outre, un (ou plusieurs) substituant(s). Ainsi un dérivé diacylé en positions 1 et 6 a pu être isolé en faisant agir l'anhydride acétique en présence d'acide paratoluènesulfonique sur le diméthyl-2,3 indole (2):



Par ailleurs des acétyl-5 indolecarboxylates-2 d'éthyle ont été obtenus en utilisant la méthode de Fischer (3) au départ d'acétyl-4 phénylhydrazone (4):



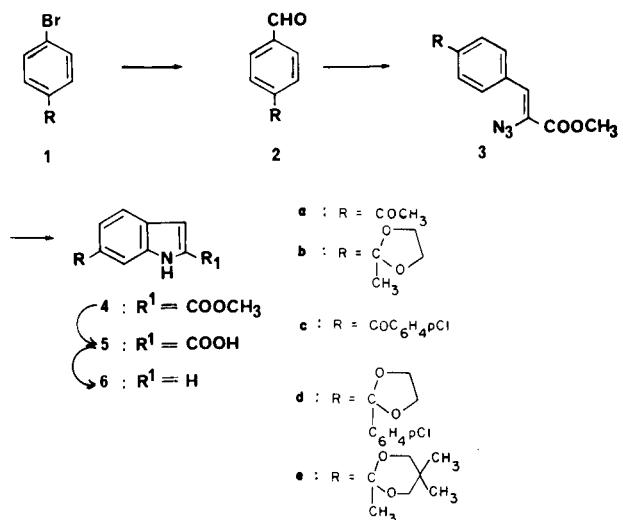
Selon le même mode de synthèse appliqué aux phénylhydrazones de pipéridinediones-2,3, von Strandtmann (5b) a préparé des acétyl-5 et 6 tryptamines.

Tous ces schémas réactionnels conduisent à des acyl-indoles substitués et - plus particulièrement dans le cas de la synthèse de Fischer - le rendement global des transformations est assez faible.

En vue d'obtenir des dérivés susceptibles *a priori* de présenter des propriétés hypotensives et antisérotonines (5), nous avons préparé par la méthode de Hemetsberger les acétyl-6 et benzoyl-6 indoles non substitués et examiné ensuite quelques aspects de leur réactivité.

#### A - Synthèse.

Les acyl-6 indoles recherchés ont été obtenus par la suite des transformations schématisées ci-dessous:



Par échange avec le *n*-butyllithium, les dioxolannes **1b** et **1d** engendrent les lithiens correspondants qui réagissent avec le diméthylformamide pour donner les aldéhydes **2**. Dans les conditions décrites ces derniers se condensent avec l'azidoacétate d'éthyle pour conduire aux azido-2 cinnamates d'éthyle qui au cours de la réaction, réalisée en présence de méthanol, donnent naissance par transestérification aux azido-2 cinnamates de méthyle **3**.

Il faut noter que dans le cas des dérivés *p*-chlorobenzoylés le meilleur rendement a été enregistré à partir de la cétone libre **1c**. Si les azides **3** sont souvent cyclisés partiellement au cours de leur purification, leur transformation en esters indoliques **4** est complète dans le xylène bouillant (rendement = 80%). La saponification de ces dérivés conduit alors acides correspondants **5** (82%) dont la décarboxylation réalisée en utilisant le chromite de cuivre activé au baryum comme catalyseur, permet d'accéder aux produits **6** recherchés.

B - Quelques aspects de la réactivité des acétyl-6 et benzoyl-6 indoles.

Le but de notre travail étant de préparer des composés à visée pharmacologique, nous avons étudié la réactivité du

groupe acétyl des acétylindoles obtenus et tenté de greffer sur les sommets 1 ou 3 des groupes fonctionnels qui - a priori - pouvaient raisonnablement nous permettre d'atteindre notre objectif.

Les synthèses que nous avons réalisées ont été orientées dans deux directions: Blocage de la fonction cétone des groupes acétyle ou benzoyle des dérivés **6** -l'hydrogène lié à l'atome d'azote étant lui-même libre ou substitué - et étude de la réactivité des composés obtenus; Préparation des dérivés de **5** et **6** sans masquage préalable de la fonction carbonyle.

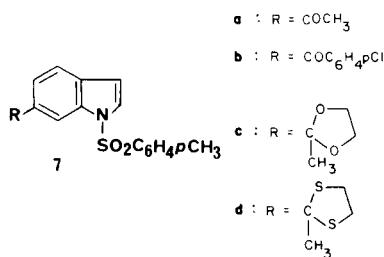
### 1) Protection des groupes acétyle ou benzoyle des composés **6** et étude des dérivés obtenus.

A notre connaissance aucun travail systématique n'a été consacré à la protection, sous forme de dioxolanne ou de dioxanne, du groupe carbonyle du système indolique.

Tout d'abord il est à noter qu'au cours de la préparation des acyl-6 indoles **6** on isole le composé **4b** pour lequel la fonction acétyle est masquée à l'état de dioxolanne. Il était donc a priori possible de protéger la fonction carbonyle des composés **6**.

En effet, soumis à l'action de l'éthylène glycol ou du diméthyl-2,2 propanediol-1,3 en présence d'acide paratoluènesulfonique, le dérivé **6a** est transformé en le dioxolanne ou le dioxanne correspondant **6b** ou **6e**. Cependant le rendement de la réaction conduisant à **6b** est relativement faible (25%) et nous avons tenté de l'améliorer en substituant l'atome d'azote par un reste tosyle (6) aisément éliminable; le bilan général de la transformation est alors de l'ordre de 50%.

Dans les mêmes conditions nous avons également mis en oeuvre l'éthanedithiol qui conduit aux dithiolannes attendus avec un rendement de 90% (cas de **7d**).



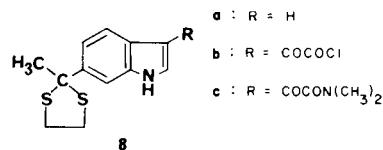
Cette dernière méthode de blocage du carbonyle, favorable *a priori*, s'est toutefois avérée moins intéressante que la précédente car la régénération du carbonyle est très difficile.

### 2) Etude de la réactivité des dithiolannes, dioxannes et dioxolannes.

Nous avons tenté, au départ de ces composés, d'obtenir des acides et des tryptamines acylés en **6**.

Les dérivés **6b** et **6e** s'hydrolysent en présence de traces

d'acide et ne peuvent par là même être utilisés comme synthons en présence de chlorure d'oxalyle. Aussi avons-nous envisagé de procéder au départ du dithiolanne **8a** et selon une réaction classique en série indolique (7 à 10), par action du chlorure d'oxalyle on accède au chlorure d'acide **8b** que l'on transforme en cétoamide **8c** par la diméthylamine.



Malheureusement, tous les essais de réduction de **8c** par l'hydrure double d'aluminium et de lithium ou le tétrahydroborure de sodium dans divers solvants (tétrahydrofurane, éther, diglyme ...) et selon des protocoles très souvent utilisés en série indolique (8,9,10,11) se sont traduits par des échecs.

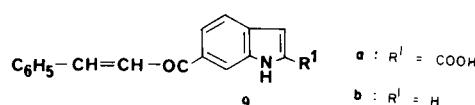
De même de nombreuses tentatives de fonctionnalisation du noyau pyrrolique des composés **6b** et **6e** ont également échoué.

Les diverses difficultés rencontrées nous ont conduits à envisager la réactivité des acetyl-6 et benzoyl-6 indoles sans protection préalable du groupe carbonyle.

### 3) Réactivité des acetyl-6 et benzoyl-6 indoles, **6**.

#### a) Etude de la réactivité du groupe acétyle.

Opposé au benzaldéhyde, l'acide acetyl-6 indolecarboxylique-2, (**6a**), conduit à la chalcone correspondante **9a** aisément décarboxylée pour donner **9b**.



#### b) Substitution de l'azote indolique des dérivés **6** par un groupement fonctionnel.

L'action de l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, suivie de celle du chloroformate d'éthyle, du chloracétate d'éthyle ou de l'α-chlorotétrahydropyranne (12 à 15) permet de substituer l'azote indolique par un reste COOEt, CH<sub>2</sub>COOEt et -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, on accède ainsi selon des protocoles expérimentaux très voisins respectivement aux dérivés **10**, **11**, et **12**.

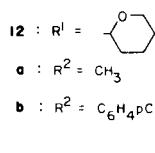


**10** : R<sup>1</sup> = COOEt

**11** : R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>COOEt

**13** : X = COOEt

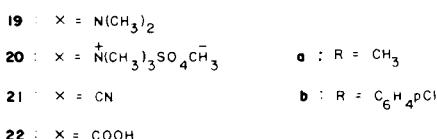
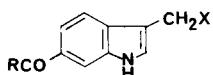
**14** : X = COCl



c) Substitution en position 3 du noyau indolique des dérivés **6**.

Le chlorure d'éthoxalyle réagit avec l'acétyl-6 indole (**6a**), pour donner directement un indole substitué en 3 par le reste COCOOEt, **13**. De la même manière, le chlorure d'oxalyle seul conduit au dérivé **14** mais en présence de peroxyde de benzoyle (**16,17**) on obtient le chlorure d'acide **17**. Les deux composés **14** et **17** donnent aisément naissance à l'acide **15**, à l'amide cétone **16** et au carbométhoxy-3 acétyl-6 indole (**18**). La réduction du dérivé **16** ne pouvait nous permettre d'espérer l'obtention d'une tryptamine acétylée en 6 puisque le groupe acétyle n'était pas protégé.

Cependant, en appliquant la réaction de Mannich (9,18) aux composés **6**, nous avons pu préparer les acyl-6 graminées **19**. Connaissant la réactivité d'un groupe  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  en position 3 indolique (19 à 22), nous avons opposé les acyl-6 graminées **19** à des agents nucléophiles. Ainsi, le sel d'ammonium **20**, obtenu par action du sulfate de diméthyle réagit avec des ions cyanure pour donner naissance au dérivé cyané **21** et permet ainsi d'accéder aux acides indolylacétiques correspondants **22**.

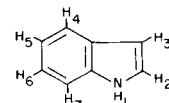


#### Etablissement des structures.

Les formules proposées pour les acyl-6 indoles découlent raisonnablement de leur mode de synthèse. Nous avons toutefois étudié leurs caractéristiques en rmn protonique d'une part pour confirmer leur structure et d'autre part pour tenter de dégager d'éventuelles particularités spectroscopiques. Ces données devaient logiquement permettre d'attribuer de façon certaine une structure à chacun des composés originaux obtenus au départ de ces acyl-6 indoles.

Les caractéristiques observées pour la plupart des acyl-6 indoles synthétisés sont données dans la partie expérimentale.

Rappelons tout d'abord les constantes de couplage entre protons indoliques (23,24) :



$J_{1-2} = 2,5$ ;  $J_{1-3} = 2,0$ ;  $J_{1-4} = 0,8$ ;  $J_{2-3} = 3,1$ ;  $J_{2-6} = -$ ;  $J_{3-7} = 0,7$ ;  $J_{4-5} = 7,8$ ;  $J_{4-6} = 1,2$ ;  $J_{4-7} = 0,9$ ;  $J_{5-6} = 7,1$ ;  $J_{5-7} = 1,3$  et  $J_{6-7} = 8,1$  Hz.

#### a) Indoles monosubstitués en 6.

Pour les protons benzéniques de ces indoles, on a noté (25) qu'on observe des spectres ABX assez simples où les couplages ont des valeurs très différentes: un couplage ortho ( $J = 7$  à 10 Hz), un couplage méta ( $J = 2$  à 3 Hz) et un couplage para ( $J = 0$  à 1 Hz).

On observe de plus les couplages à longue distance  $J_{1-4} = 0,5$  à 0,8 Hz,  $J_{2-6} \cong 0,4$  Hz et  $J_{3-7} = 0,7$  à 0,9 Hz.

Aux fins d'illustrer les résultats observés pour la série des indoles substitués en 6 que nous avons préparés, examinons les spectres du dioxolanne de l'acétyl-6 indole, **6b**, obtenus sans, puis avec ajout d'eau lourde. L'addition d'eau lourde réalisant classiquement l'échange N-H  $\rightarrow$  N-D, conduit à un spectre aisément analysable par suppression pratique des couplages intéressant l'hydrogène lié à l'atome d'azote.

Deux doubles doublets apparaissent: l'un centré à 7,51 ppm, l'autre centré à 7,04 ppm et ils montrent une même constante de couplage de 8,24 Hz, celle de protons benzéniques ortho. Pour le signal à 7,51 ppm la deuxième constante de couplage vaut 0,73 Hz et ce couplage disparaît après addition d'eau lourde. Compte tenu des valeurs indiquées précédemment on en conclut que le double doublet examiné est celui du proton H4, le signal observé à 7,04 ppm est alors celui de H5. Ce dernier proton est d'ailleurs couplé avec H7 ( $J_{5-7} = 1,65$  Hz). Les protons responsables des autres signaux se déterminent aisément et les valeurs des constantes de couplage observées sont les suivantes:  $J_{2-3} = 3,11$  Hz;  $J_{3-7} = 0,92$  Hz;  $J_{1-2} = 2,38$  Hz et  $J_{1-3} = 2,01$  Hz.

Si pour les autres indoles substitués en 6, la superposition de certains signaux de résonance ne permet pas toujours de déterminer avec la précision souhaitable la valeur des couplages, l'attribution des signaux nous paraît être dépourvue de toute ambiguïté.

#### b) Indoles disubstitués 1 - 6.

Aux champs faibles les caractéristiques observées sont très proches de celles qui apparaissent pour le spectre de l'acétyl-6 indole après ajout d'eau lourde, les valeurs des constantes de couplage étant les suivantes:  $J_{2-3} = 3,66$ ;  $J_{3-7} = 0,92$ ;  $J_{4-5} = 8,33$ ;  $J_{4-7} = 0,73$  et  $J_{5-7} = 1,65$  Hz, constantes très voisines de celles observées dans le cas précédent.

#### c) Indoles disubstitués 2 - 6.

Les couplages suivants: H4-H5 ( $J = 8,4$  Hz), H5-H7 ( $J = 1,4$  Hz), H4-H7 ( $J = 0,7$  Hz) sont aisément observables. En outre apparaissent des couplages à plus ou moins longue distance entre H3-H7 ( $J_{3,7} = 0,9$  Hz), H1-H4 ( $J_{1,4} = 0,7$  Hz) et H1-H3 ( $J_{1,3} = 1,9$  Hz).

#### d) Indoles disubstitués 3 - 6.

Dans cette série n'apparaissent que les couplages H4-H5 ( $J = 8,4$  Hz), H4-H7 ( $J = 0,7$  Hz) et H5-H7 ( $J = 1,8$  Hz). L'absence de couplage avec l'hydrogène H1 n'est toutefois pas spécifique à ces composés: elle peut être également notée pour d'autres indoles (24).

L'ensemble des valeurs observées tant pour les glissements chimiques que pour les constantes de couplage permet de définir de façon certaine la structure de chacun des divers produits synthétisés.

### 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 hexadeutérié 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-4 acétophénone (**1a**) (26), F = 51-52°; p-chloro p-bromo benzophénone (**1c**) (27), F = 150°; dioxolanne de la bromo-4 acétophénone (**1b**) (28), F = 44-45°.

Les autres produits cités dans les préparations suivantes sont des produits commerciaux.

#### Synthèses.

##### Dioxolanne de la chloro-4 bromo-4' benzophénone (**1d**).

Le composé **1c** (266 g, 0,9 mole), 280 g d'éthylène glycol, 30 g d'acide paratoluénésulfonique et 1 200 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre sont portés à reflux 48 heures dans un appareil Dean et Stark. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée puis extrait par l'éther et lavé à l'eau. On récupère 250 g de produit brut, **1d** (82%), F = 100°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClO<sub>2</sub>: C, 53,06; H, 3,53; O, 9,42; Br, 23,53. Trouvé: C, 53,00; H, 3,50; O, 9,35; Br, 23,42.

##### (Méthyl-2' dioxolannyl-2')-4 benzaldéhyde (**2b**).

A 121 g (0,5 mole) du dioxolanne de la bromo-4 acétophénone (**1b**), dissous dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on ajoute lentement 0,5 mole de *n*-butyllithium dans 450 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. La température est maintenue à -30° durant 2 heures puis, à -40°, on ajoute goutte à goutte 0,6 mole de *N,N*-diméthylformamide dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après traitements habituels on récupère par distillation sous vide 74 g (77%) du dérivé **2b**, E<sub>b,0,1</sub> = 114°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,77; H, 6,24; O, 24,97. Trouvé: C, 68,51; H, 6,31; O, 25,11.

##### Dioxolanne du p-chlorobenzoyl-4 benzaldéhyde (**2d**).

Par la méthode précédente et à partir de 286 g (0,84 mole) du dioxolanne **1d**, 0,84 mole de *n*-butyllithium dans 700 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre et 1 mole de *N,N*-diméthylformamide dans 180 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on obtient 211 g (87%) de **2d**, F = 80°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>: C, 66,58; H, 4,50; O, 16,62; Cl, 12,28. Trouvé: C, 66,41; H, 4,52; O, 15,91; Cl, 11,56.

##### p-Chlorobenzoyl-4 benzaldéhyde (**2c**).

A 30 g (0,1 mole) du dioxolanne précédent dissous dans 200 cm<sup>3</sup>

d'éthanol, on ajoute, sous agitation et à température ambiante, 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Un précipité apparaît et on laisse l'agitation se poursuivre durant 1 heure. Le mélange est ensuite versé sur l'eau glacée, extrait à l'éther, lavé et évaporé. On récupère après recristallisation dans le benzène, 24 g (95%) de **2c**, F = 138°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 68,74; H, 3,67; O, 13,07; Cl, 14,49. Trouvé: C, 68,50; H, 3,65; O, 12,53; Cl, 13,49.

##### Dioxolanne de l'azido-2 acétyl-4' cinnamate de méthyle (**3b**).

A une solution méthanolique de méthoxyde de sodium (23 g de sodium (1 mole) dans 900 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu) on ajoute à -10°, sous agitation et goutte à goutte, 50 g (0,26 mole) de l'aldéhyde dioxolanne **2b** en solution dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu et 134 g (1 mole) d'azidoacétate d'éthyle. Après addition complète (8 heures), on maintient l'agitation durant 84 heures à -10°. Après traitements habituels et recristallisation dans l'hexane, on isole 48 g (64%) de **3b**.

(Azido-2 *p*-chlorobenzoyl-6) cinnamate de méthyle (**3c**).

Par la méthode précédente et au départ de 3,4 g (0,15 mole) de sodium dans 90 cm<sup>3</sup> de méthanol, 9 g (0,037 mole) de l'aldéhyde dioxolanne **2d** dans 630 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu et 19 g (0,15 mole) d'azidoacétate d'éthyle dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu, après 12 heures d'agitation à -10° et recristallisation dans le benzène, on obtient 6,3 g (51%) de **3c**.

##### Dioxolanne de l'acétyl-6 indolecarboxylate-2 de méthyle (**4b**).

On porte à reflux durant 2 heures une solution de 5 g (0,017 mole) de l'azide **3b** et 150 cm<sup>3</sup> de xylène. Après évaporation du xylène, le résidu formé est recristallisé dans un mélange éther-hexane. On isole 3,5 g (78%) du dérivé **4b**, F = 138°; rmn: δ 11,92 (1 H, m, H1), 3,87 (3 H, s, COOCH<sub>3</sub>), 7,16 (1 H, 2d, H3), 7,65 (1 H, m, H4), 7,14 (1 H, m, H5), 1,59 (3 H, s, >C-CH<sub>3</sub>), 3,80 (4 H, m, dioxolanne), 7,52 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N: C, 64,39; H, 5,74; O, 24,49; N, 5,36. Trouvé: C, 64,12; H, 5,84; O, 24,68; N, 5,35.

##### p-Chlorobenzoyl-6 indolecarboxylate-2 de méthyle (**4c**).

A 30 cm<sup>3</sup> de xylène porté à ébullition on ajoute goutte à goutte une solution de 6 g (0,017 mole) de l'azide **3c** dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de xylène. L'addition terminée, l'agitation et le reflux sont maintenus durant 3 heures. Après évaporation du xylène et recristallisation du résidu obtenu dans le benzène, apparaissent 4 g (74%) de **4c**, F = 244°; rmn: δ 12,24 (1 H, m, H1), 3,91 (3 H, s, COOCH<sub>3</sub>), 7,27 (1 H, d, H3), 7,83 (1 H, 2d, H4), 7,49 (1 H, 2d, H5), 7,54-7,84 (4 H, m, aromatiques), 7,86 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>4</sub>N: C, 65,10; H, 3,82; O, 15,29; N, 4,46; Cl, 11,30. Trouvé: C, 63,96; H, 3,85; O, 15,25; N, 4,47; Cl, 12,22.

##### Acide acétyl-6 indolecarboxylique-2 (**5a**).

On dissout 48 g (0,18 mole) de l'ester **4b** dans 1000 cm<sup>3</sup> d'éthanol et ajoute à température ambiante 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Un précipité apparaît et on maintient l'agitation durant 1 heure. Le mélange est ensuite versé sur de l'eau glacée et extrait. Après évaporation de la phase organique et recristallisation dans le benzène, on obtient 37 g (93%) d'acétyl-6 indolecarboxylate-2 de méthyle (**4a**), F = 205°.

On porte ensuite à reflux durant 3 heures une solution de 40 g (0,18 mole) de l'ester **4a** et 21 g (0,36 mole) de potasse dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau. Après retour à la température ambiante, acidification à 0° par l'acide chlorhydrique 5N, le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau froide jusqu'à neutralité. On récupère ainsi 36 g (97%) d'acide **5a**, F = 310°; rmn: δ 12,16 (1 H, m, H1), 7,14 (1 H, 2d, H3), 7,77 (1 H, 2d, H4), 7,65 (1 H, 2d, H5), 2,63 (3 H, s, COOCH<sub>3</sub>), 8,06 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N: C, 65,01; H, 4,46; O, 23,62; N, 6,89. Trouvé: C, 65,02; H, 4,42; O, 23,37; N, 6,75.

##### Acide p-chlorobenzoyl-6 indolecarboxylique-2 (**5c**).

On porte à reflux durant 2 heures une solution de 1 g (0,0032 mole) de l'ester **4c** et 0,4 g (0,0063 mole) de potasse dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Après un traitement analogue à celui décrit pour l'obtention de **5a**, on isole 0,6 g (68%) de l'acide **5c**, F = 310°; rmn: δ 12,12 (1 H, m, H1), 7,19 (1 H, 2d, H3), 7,83 (1 H, 2d, H4), 7,48 (1 H, 2d, H5), 7,56-7,84 (4 H, m,

aromatiques), 7,85 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{16}H_{10}ClO_3N$ : C, 64,12; H, 3,36; N, 4,67. Trouvé: C, 63,83; H, 3,47; N, 4,74.

#### Acétyl-6 indole (6a).

On chauffe durant 3 heures à 220° 5 g (0,025 mole) de l'acide **5a** et 0,5 g de chromite de cuivre (activé par du baryum) dans 35 cm<sup>3</sup> de quinoléine distillée. Après retour à la température ambiante, on recueille le catalyseur par filtration, étend par 500 cm<sup>3</sup> de chloroforme et élimine la quinoléine par action de l'acide chlorhydrique 5N. Après lavage à l'eau de la phase chloroformique, évaporation et recristallisation du résidu dans le benzène, on récupère 3 g (77%) d'acétyl-6 indole (**6a**), F = 121°; rmn: δ 11,48 (1 H, m, H1), 7,59 (1 H, d, H2), 6,52 (1 H, 2d, H3), 7,64 (1 H, d, H4), 7,59 (1 H, d, H5), 2,60 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,04 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{10}H_8ON$ : C, 75,49; H, 5,65, O, 10,05; N, 8,80. Trouvé: C, 75,58; H, 5,73; O, 10,22, N, 9,05.

#### p-Chlorobenzoyl-6 indole (6c).

La méthode précédente a été utilisée pour l'acide **5c**. A partir de 18,5 g (0,06 mole) d'acide **5c** et après recristallisation dans le mélange éthanol-eau, on isole 11 g (70%) du p-chlorobenzoyl-6 indole (**6c**), F = 197°; rmn: δ 11,52 (1 H, m, H1), 7,64 (1 H, d, H2), 6,60 (1 H, 2d, H3), 7,72 (1 H, 2d, H4), 7,46 (1 H, 2d, H5), 7,54-7,82 (4 H, m, aromatiques), 7,85 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{15}H_{10}ClO_2N$ : C, 70,48; H, 3,91; O, 6,25; N, 5,47, Cl, 13,86. Trouvé: C, 70,59; H, 3,87; O, 6,77; N, 5,40; Cl, 13,38.

#### Dioxolanne de l'acétyl-6 indole (6b).

On porte à reflux (6 jours) dans un appareil Dean et Stark 1 g (0,0063 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**), 4 g (0,063 mole) d'éthylène glycol et 0,05 g d'acide paratoluènesulfonique dans 200 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée, extrait à l'éther, lavé à l'eau et le solvant est évaporé. Après chromatographie sur alumine (éluant: chloroforme-hexane-acétone 2/3/2) et recristallisation du solide obtenu dans un mélange benzène-hexane, on récupère 0,3 g (25%) de dioxolanne **6b**, F = 143°; rmn: δ 11,04 (1 H, m, H1), 7,33 (1 H, 2d, H2), 6,38 (1 H, 3d, H3), 7,48 (1 H, 2d, H4), 7,04 (1 H, 2d, H5), 1,59 (3 H, s, >C-CH<sub>3</sub>), 3,83 (4 H, m, dioxolanne), 7,45 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{13}O_2N$ : C, 70,96; H, 6,40; O, 15,74; N, 6,89. Trouvé: C, 70,85; H, 6,55; O, 15,52; N, 6,75.

#### Diméthyl-2,2 dioxanne-1,3 de l'acétyl-6 indole (6e).

Selon un mode de préparation calqué sur le précédent et au départ de 1 g (0,0063 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**), 3,3 g (0,032 mole) de diméthyl-2,2 propanediol-1,3, 0,015 g d'acide partoluènesulfonique et 150 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre, on isole (après chromatographie sur colonne d'alumine avec comme éluant un mélange chloroforme-hexane (5/1) et recristallisation dans l'hexane), 1,3 g (85%) de dioxolanne **6e**, F = 145°; rmn: δ 11,05 (1 H, m, H1), 7,34 (1 H, 2d, H2), 6,42 (1 H, 3d, H3), 7,53 (1 H, 2d, H4), 6,98 (1 H, 2d, H5), 0,53 (3 H, s, C-CH<sub>3</sub>), 1,18 (3 H, s, méthyl-2), 1,45 (3 H, s, méthyl-2), 3,37 (4 H, s, dioxanne), 7,38 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{15}H_{15}O_2N$ : C, 73,49; H, 7,75; O, 13,04; N, 5,71. Trouvé: C, 73,27; H, 7,57; O, 13,04; N, 5,53.

#### (Méthyl-4' benzènesulfonyl)-1 acétyl-6 indole (7a).

A 3,3 g (0,14 mole) d'hydrure de sodium dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide refroidis à -10°, on verse sous courant d'azote, goutte à goutte et sous agitation 11 g (0,07 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**). L'addition terminée, l'agitation est maintenue 6 jours à -10°. On ajoute ensuite une solution de 13 g (0,07 mole) de chlorure de tosyle dans 70 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et poursuit l'agitation durant 12 heures à 0°. Après traitements habituels et recristallisation dans un mélange benzène-hexane, on isole 18,7 g (86,5%) de dérivé tosylé, **7a**, F = 143°; rmn: δ 2,31 (3 H, s, p-CH<sub>3</sub>), 7,39-7,86 (4 H, m, benzènesulfonyl), 8,04 (1 H, d, H2), 6,94 (1 H, 2d, H3), 7,72 (1 H, 2d, H4), 7,88 (1 H, m, H5), 2,66 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,47 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{17}H_{15}O_3NS$ : C, 65,80; H, 4,78; O, 15,31; N, 4,46; S, 10,23. Trouvé: C, 65,30; H, 4,74; O, 15,55; N, 4,46; S, 10,43.

#### (Méthyl-4' benzènesulfonyl)-1 p-chlorobenzoyl-6 indole (7b).

On procède de même à partir de 1 g (0,004 mole) de p-chlorobenzoyl-6 indole dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide maintenus à 0° et 0,2 g (0,008 mole) d'hydrure de sodium. Après deux heures d'agitation à 0°, on ajoute 1,6 g (0,008 mole) de chlorure de tosyle dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et poursuit l'agitation durant 5 heures à 0°. Après un traitement identique à celui décrit pour **7a** et recristallisation dans le benzène, on isole 0,9 g (59%) de produit tosylé, **7b**, F = 114°; rmn: δ 2,34 (3 H, s, p-CH<sub>3</sub>), 7,44-7,82 (4 H, m, aromatiques), 8,07 (1 H, d, H2), 6,99 (1 H, 2d, H3), 7,79 (1 H, 2d, H4), 7,64 (1 H, 2d, H5), 7,54-7,96 (4 H, m, p-chlorobenzoyl), 8,26 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{22}H_{16}ClO_3NS$ : C, 64,49; H, 3,90; O, 11,70; N, 3,41; Cl, 8,65; S, 7,82. Trouvé: C, 64,48; H, 4,23; O, 11,60; N, 3,25; Cl, 8,39; S, 7,64.

#### Dioxolanne du (méthyl-4' benzènesulfonyl)-1 acétyl-6 indole (7c).

On porte à reflux durant 48 heures dans un appareil Dean et Stark 0,2 g (0,00064 mole) du dérivé tosylé **7a**, 1,2 cm<sup>3</sup> d'éthylène glycol, 0,2 g d'acide paratoluènesulfonique et 40 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. Après traitement habituel et chromatographie sur colonne d'acide silicique (éluant: chloroforme-hexane-acétone 1/3/1) et recristallisation dans un mélange benzène-hexane, on récupère 0,14 g (59%) du dioxolanne tosylé **7c**, F = 160°; rmn: δ 2,30 (3 H, s, p-CH<sub>3</sub>), 7,38-7,82 (4 H, m, benzènesulfonyl), 7,80 (1 H, d, H2), 6,82 (1 H, 2d, H3), 7,58 (1 H, 2d, H4), 7,29 (1 H, 2d, H5), 1,59 (3 H, s, C-CH<sub>3</sub>), 3,62-4,01 (4 H, m, dioxolanne), 7,97 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{10}H_8O_2NS$ : C, 63,88; O, 17,90; N, 3,91; S, 8,91. Trouvé: C, 64,02; O, 17,65; N, 4,13; S, 8,87.

#### Dithiolanne du (méthyl-4' benzènesulfonyl)-1 acétyl-6 indole (7d).

On porte à reflux durant 3 heures dans un appareil Dean et Stark 0,2 g (0,1 mole) du dérivé tosylé **7a**, 1,2 cm<sup>3</sup> d'éthylène glycol, 0,2 g d'acide paratoluènesulfonique. Après refroidissement on verse le mélange sur l'eau glacée, ajoute 200 cm<sup>3</sup> de soude à 4% et extrait par le chlorure de méthylène. Après neutralisation, on évapore la phase organique. Le solide résiduel est chromatographié sur acide silicique (éluant: benzène), puis recristallisé dans l'éther isopropylique. On recueille 36 g (88% de dithiolanne **7d**, F = 110°; rmn: δ 2,31 (3 H, s, p-CH<sub>3</sub>), 7,38-7,82 (4 H, m, benzènesulfonyl), 7,80 (1 H, d, H2), 6,80 (1 H, 2d, H3), 7,51 (1 H, 2d, H4), 7,60 (1 H, 2d, H5), 2,14 (3 H, s, S-C-CH<sub>3</sub>), 3,46 (4 H, m, dithiolanne), 8,33 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{10}H_8O_2NS_2$ : C, 58,60; H, 4,87; O, 8,21; N, 3,59; S, 24,70. Trouvé: C, 58,44; H, 5,07; O, 8,34; N, 3,59; S, 24,92.

#### Dithiolanne de l'acétyl-6 indole (8a).

On porte à reflux durant 24 heures 20 g (0,05 mole) du dérivé précédent **7d**, 10 g (0,25 mole) de soude, 130 cm<sup>3</sup> d'eau et 520 cm<sup>3</sup> de méthanol. On verse sur l'eau glacée, extrait par l'éther et récupère un produit huileux qui se solidifie à la glacière. On isole ainsi 12 g (98%) de dithiolanne **8a**, F = 78°; rmn: δ 11,05 (1 H, m, H1), 7,33 (1 H, 2d, H2), 6,40 (1 H, 3d, H3), 7,47 (1 H, 2d, H4), 7,35 (1 H, 2d, H5), 2,14 (3 H, s, S-C-CH<sub>3</sub>), 3,46 (4 H, m, dithiolanne), 7,73 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{13}NS_2$ : C, 61,26; H, 5,52; N, 5,95; S, 27,25. Trouvé: C, 61,62; H, 5,65; N, 5,88; S, 27,19.

#### [Méthyl-2' dithiolannyl-2'-6 indolyl-3] N,N-diméthylglyoxamide (8c).

A 5 g (0,02 mole) de dithiolanne **8a** dans 140 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre refroidis dans un mélange glace-NaCl, on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère d'azote et en agitant une solution de 7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxyalyle dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. L'agitation est poursuivie durant 6 heures en laissant le milieu réactionnel revenir à la température ambiante. On ajoute ensuite, en refroidissant à -10°, une solution de diméthylamine dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre jusqu'à ce que le mélange réactionnel soit basique. L'agitation est poursuivie 12 heures à température ambiante puis on filtre le solide jaune formé et le lave à l'eau. On récupère après recristallisation dans un mélange méthanol-eau (1/1) 6 g (86%) de produit **8c**, F = 235°; rmn: δ 8,11 (1 H, s, H2), 2,90 (3 H, s, CO-N-CH<sub>3</sub>), 2,99 (3 H, s, CO-N-CH<sub>3</sub>), 8,00 (1 H, 2d, H4), 7,61 (1 H,

2d, H5), 2,16 (3 H, s, S-C-CH<sub>3</sub>), 3,47 (4 H, m, dithiolanne), 7,86 (1 H, 2d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 57,48; H, 5,38; O, 9,56; N, 8,37; S, 19,18. Trouvé: C, 57,70; H, 5,31; O, 9,72; N, 8,20; S, 18,23.

#### Acide cinnamoyl-6 indolecarboxylique-2 (**9a**).

A température ambiante, on ajoute à 3 g (0,015 mole) d'acide **5a** une solution de potasse à 20% jusqu'à dissolution totale du produit puis 1,6 g (0,015 mole) de benzaldéhyde. Après 3 heures d'agitation, on verse 250 cm<sup>3</sup> d'eau et poursuit l'agitation durant 12 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel à 0° on acidifie avec l'acide chlorhydrique 5N, filtre le produit et récupère après recristallisation dans un mélange alcool-eau 2,6 g (61%) de chalcone **9a**, F = 302°; rmn: δ 12,16 (1 H, m, H1), 7,17 (1 H, 2d, H3), 7,77 (1 H, d, H4), 7,82 (1 H, d, H5), 7,43-8,02 (7 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH-CO), 8,20 (1 H, 2d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N: C, 74,24; H, 4,49; O, 16,47; N, 4,80. Trouvé: C, 74,26; H, 4,54; O, 16,66; N, 4,89.

#### (Indolyl-6)-1propène-2 phényl-3 one-1 (**9b**).

On porte à ébullition, durant 20 minutes, un mélange de 0,7 g (0,0024 mole) de chalcone **9a** et 0,3 g de cuivre en poudre dans 30 cm<sup>3</sup> de quinoléine distillée. Après retour à la température ambiante, on élimine le catalyseur par filtration, étend par l'éther, neutralise la quinoléine par l'acide chlorhydrique 5N, puis lave la phase éthérrée à l'eau et évapore. Après chromatographie du résidu sur acide silicique (éluant: chloroforme-hexane-acétone 2/1/1) puis recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène-hexane, on isole 0,3 g (49%) de chalcone **9b**, F = 149°; rmn: δ 11,52 (1 H, m, H1), 7,80 (1 H, d, H2), 6,56 (1 H, 2d, H3), 7,66 (1 H, 2d, H4), 7,85 (1 H, 2d, H5), 7,42-8,02 (7 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH-CO), 8,26 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ON: C, 82,57; O, 6,46; N, 5,66. Trouvé: C, 82,31; O, 6,47; N, 5,49.

#### Ethoxycarbonyl-1 acétyl-6 indole (**10a**).

A 0,5 g (0,0031 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**), on ajoute, sous agitation, 0,15 g (0,006 mole) d'hydrure de sodium dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide refroidis à 0°. L'agitation est poursuivie durant 15 minutes, puis on introduit 0,4 g (0,0031 mole) de chloroformate d'éthyle et l'agitation est poursuivie 1 heure à 0°. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée puis abandonné 24 heures à la glacière. On extrait à l'éther, lave à l'eau jusqu'à neutralité et évapore le solvant. Le solide résiduel est chromatographié sur acide silicique (éluant: chloroforme-hexane-acétone 1/2/1) et le produit obtenu est recristallisé dans un mélange benzène-hexane. On isole 0,3 g (44%) de produit **10a**, F = 72°; rmn: δ 1,42 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>), 4,48 (2 H, q, COOCH<sub>3</sub>), 7,91 (1 H, d, H2), 6,83 (1 H, 2d, H3), 7,72 (1 H, 2d, H4), 7,87 (1 H, 2d, H5), 2,63 (3 H, s, CH<sub>3</sub>CO), 8,68 (1 H, 3d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N: C, 67,85; H, 5,64; O, 20,84; N, 6,08. Trouvé: C, 66,96; H, 5,60; O, 20,55; N, 5,94.

#### Ethoxycarbonyl-1 p-chlorobenzoyl-6 indole (**10b**).

Par la méthode précédente, au départ de 2 g (0,0079 mole) de p-chlorobenzoyl-6 indole (**6c**) et après recristallisation dans un mélange benzène-pentane, on isole 1,7 g (67%) de composé **10b**, F = 118°; rmn: δ 1,34 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>), 4,43 (2 H, q, COOCH<sub>3</sub>), 7,95 (1 H, d, H2), 6,88 (1 H, 2d, H3), 7,82 (1 H, 2d, H4), 7,68 (1 H, 2d, H5), 7,58-7,84 (4 H, m, aromatiques), 8,49 (1 H, 3d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>3</sub>N: C, 65,98; H, 4,27; O, 14,64; N, 4,27; Cl, 10,82. Trouvé: C, 66,03; H, 4,39; O, 14,33; N, 4,23; Cl, 10,74.

#### Acétyl-6 indolyl-1 acétate d'éthyle (**11a**).

Ce composé a été obtenu par la méthode utilisée pour la synthèse de **10a**. A partir de 0,5 g (0,0031 mole) d'acétyl-6 indole, après chromatographie du solide obtenu sur colonne d'acide silicique (éluant: chloroforme-hexane-acétone 1/4/1) et recristallisation dans l'hexane, on récupère 0,19 g (24%) de produit **11a**, F = 80°; rmn: δ 1,22 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>), 4,15 (2 H, q, COOCH<sub>3</sub>), 5,26 (2 H, s, CH<sub>2</sub>COO), 7,58 (1 H, d, H2), 6,56 (1 H, 2d, H3), 7,59 (1 H, 2d, H4), 7,68 (1 H, 2d, H5), 2,61 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,11 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N: C, 68,59; H, 6,11; O, 19,57; N, 5,71. Trouvé: C, 67,43; H, 6,11; O, 19,12; N, 5,71.

#### pChlorobenzoyl-6 indolyl-1 acétate d'éthyle (**11b**).

Selon la méthode employée pour l'obtention du composé **10a**, on opère au départ de 0,5 g (0,002 mole) de p-chlorobenzoyl-6 indole (**6c**). Après recristallisation du solide obtenu dans le toluène, on récupère 0,33 g (50%) de composé **11b**, F = 116°; rmn: δ 1,19 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>), 4,14 (2 H, q, COOCH<sub>3</sub>), 5,24 (2 H, s, CH<sub>2</sub>COO), 7,62 (1 H, d, H2), 6,61 (1 H, 2d, H3), 7,70 (1 H, 2d, H4), 7,45 (1 H, 2d, H5), 7,53-7,82 (4 H, m, aromatiques), 7,86 (1 H, 3d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>3</sub>N: C, 66,79; H, 4,68; O, 14,04; N, 4,09; Cl, 10,37. Trouvé: C, 66,90; H, 4,91; O, 13,76; N, 3,91; Cl, 10,34.

#### (Tetrahydropyrranyl-2')-1 acétyl-6 indole (**12a**).

On opère de façon analogue à celle indiquée pour la préparation du composé **10a** à partir de 1 g (0,0062 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**). On obtient finalement après chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme-hexane 2/1) 0,43 g (29%) d'un solide incolore fondant à 60°; rmn: δ 1,79-5,81 (9 H, m, tétrahydropyrranyl), 7,77 (1 H, d, H2), 6,58 (1 H, 2d, H3), 7,61 (1 H, 2d, H4), 7,71 (1 H, 2d, H5), 2,64 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,22 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N: C, 74,09; H, 6,99; O, 13,15; N, 5,75. Trouvé: C, 74,37; H, 6,99; O, 12,71; N, 5,67.

#### Acétyl-6 indolyl-3 glyoxylate d'éthyle (**13**).

On porte à reflux durant 4 jours 0,5 g (0,0031 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**), 1 g (0,007 mole) de chlorure d'éthoxalyle et 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. L'ajout d'éther entraîne la précipitation d'un produit qui, après recristallisation dans le méthanol, donne 0,14 g (17%) de glyoxylate **13**, F = 225°; rmn: δ 8,62 (1 H, s, H2), 1,35 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>), 4,37 (2 H, q, COOCH<sub>3</sub>), 8,23 (1 H, 2d, H4), 7,88 (1 H, 2d, H5), 2,64 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,14 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N: C, 64,89; H, 5,01; O, 24,68; N, 5,40. Trouvé: C, 65,49; H, 5,06; O, 24,18; N, 5,32.

#### Acide acétyl-6 indolyl-3 glyoxylique (**15**).

A 1 g (0,0063 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**) dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 0,7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. L'agitation est poursuivie 5 jours à température ambiante. A froid, on verse 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N. Le solide formé est filtré et lavé à l'eau. On isole 0,9 g (64%) d'acide **15**, F = 297°; rmn: δ 12,61 (1 H, m, H1), 8,62 (1 H, d, H2), 8,26 (1 H, 2d, H4), 7,90 (1 H, 2d, H5), 2,64 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,14 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N: C, 62,36; H, 3,89; O, 26,67; N, 6,05. Trouvé: C, 62,92; H, 4,15; O, 25,87; N, 6,10.

#### [Acétyl-6 indolyl-3] N,N-diéthylglyoxamide (**16**).

A 1 g (0,0063 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**) dans 240 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on ajoute, sous courant d'azote et à température ambiante, une solution de 4 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Le mélange est porté à ébullition durant 4 heures et on verse ensuite à froid une solution de 20 cm<sup>3</sup> de diéthylamine dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. On chauffe de nouveau à reflux durant 2 heures et filtre le produit obtenu. On isole après recristallisation dans un mélange éthanol-eau 1,2 g (66%) du composé **16**, F = 189°; rmn: δ 12,30 (1 H, m, H1), 8,27 (1 H, s, H2), 1,08-1,20-3,26-3,46 (10 H, 2t et 2q, COCON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8,18 (1 H, 2d, H4), 7,88 (1 H, 2d, H5), 2,65 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,17 (1 H, 2d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C, 67,15; H, 6,29; O, 16,76; N, 9,78. Trouvé: C, 67,03; H, 6,40; O, 16,86; N, 9,53.

#### Méthoxycarbonyl-3 acétyl-6 indole (**18**).

On porte à 75° durant 3 heures 0,5 g (0,0031 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**), 40 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène, 0,075 g de peroxyde de benzoyle et 0,14 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle. On ajoute ensuite - et toujours à 75° - une solution de 0,14 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle et 0,075 g de peroxyde de benzoyle dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène. Le mélange réactionnel est alors

maintenu à la température indiquée durant 15 heures. Après retour à la température ambiante et introduction de 18 cm<sup>3</sup> de méthanol, on agite durant 4 heures puis verse sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau. On isole après recristallisation dans un mélange éthanol-eau 0,07 g (11%) de produit **18**, F = 245°.

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N: C, 66,38; H, 5,06; O, 22,09; N, 6,44. Trouvé: C, 65,22; H, 5,00; O, 22,73; N, 6,16.

#### Acétyl-6 N,N-diméthyl gramine (**19a**).

On porte à reflux durant 5 jours une solution de 60 cm<sup>3</sup> de méthanol, 3 g (0,03 mole) de formaldéhyde à 30%, 3,4 g (0,03 mole) de diméthylamine à 40% et 4,8 g (0,03 mole) d'acétyl-6 indole (**6a**). Après évaporation du solvant, on dissout le produit huileux obtenu dans l'acétate d'éthyle et additionne d'acide chlorhydrique 5N. La phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène puis alcalinisé à froid avec la soude à 20%. On laisse 2 heures à la glacière, filtre le solide formé et isole, après recristallisation dans le benzène, 4,8 g (73%) de gramine **19a**, F = 135°; rmn: δ 11,33 (1 H, m, H1), 7,41 (1 H, d, H2), 2,13 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,54 (2 H, s, CH<sub>2</sub>N), 7,69 (1 H, 2d, H4), 7,58 (1 H, 2d, H5), 2,59 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,00 (1 H, 2d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>: C, 72,19; H, 7,46; N, 12,95. Trouvé: C, 72,56; H, 7,49; N, 12,68.

#### p-Chlorobenzoyl-6 N,N-diméthyl gramine (**19b**).

Selon la méthode utilisée précédemment pour la gramine **19a** et au départ de 7,6 g (0,03 mole) de p-chlorobenzoyl-6 indole (**6c**) on isole après recristallisation dans le benzène, 3,7 g (40%) de gramine **19b**, F = 140°; rmn: δ 11,33 (1 H, m, H1), 7,51 (1 H, d, H2), 2,15 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,56 (2 H, s, CH<sub>2</sub>N), 7,75 (1 H, 2d, H4), 7,45 (1 H, 2d, H5), 7,51-7,80 (4 H, m, aromatiques), 7,79 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>N: C, 69,15; H, 5,44; N, 8,95. Trouvé: C, 69,22; H, 5,50; N, 8,27.

#### Acide acétyl-6 indoleacétique-3 (**22a**).

On verse, goutte à goutte, 15 cm<sup>3</sup> de sulfate de diméthyle dans une solution contenant 7 g de gramine **19a**, 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On laisse l'agitation durant 4 heures à température ambiante puis filtre le sel obtenu (composé **20a**). 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. On filtre le produit formé et isole 6 g de composé cyané, **21a**.

Le nitrile précédent (6 g) est alors 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 5N, le solide obtenu est lavé à l'eau, séché et recristallisé dans un mélange éthanol-eau. On isole 2 g (28%) de produit **22a**, F = 196°; rmn: δ 11,32 (1 H, m, H1), 7,50 (1 H, 2d, H2), 3,68 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 12,21 (1 H, m, COOH), 7,56 (1 H, 2d, H4), 7,65 (1 H, 2d, H5), 2,60 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>), 8,03 (1 H, 2d, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N: C, 66,39; H, 5,06; N, 6,44. Trouvé: C, 65,49; H, 5,05; N, 6,58.

#### Acide p-chlorobenzoyl-6 indoleacétique-3 (**22b**).

Selon la méthode décrite pour **22a** et au départ de 6,9 g (0,022 mole) de gramine **19b**, on isole après recristallisation dans un mélange éthanol-eau, 1,04 g (15%) de l'acide **22b**, F = 262°; rmn: δ 11,35 (1 H, m, H1), 7,54 (1 H, d, H2), 3,70 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 12,20 (1 H, m, COOH), 7,58 (1 H, 2d, H4), 7,45 (1 H, 2d, H5), 7,52-7,80 (4 H, m, aromatiques), 7,78 (1 H, m, H7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>3</sub>N: C, 65,08; H, 3,85; N, 4,46. Trouvé: C, 64,84; H, 4,05; N, 4,37.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1a) "Heterocyclic compounds, Indoles", Partie I, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1972, p. 240; (b) "Heterocyclic compounds, Indoles", Partie III, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1979, p. 357.
- (2a) W. Borsche et H. Groth, *Ann. Chem.*, **549**, 238 (1941); (b) N. N. Suvorov et N. P. Sorokina, *Zh. Obshch. Khim.*, **30**, 2055 (1960).
- (3) H. M. Kissman, D. W. Farnsworth et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3948 (1952).
- (4a) K. Ishizumi, T. Shioiri et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 863 (1967); (b) V. G. Avramenko, G. S. Mosina et N. N. Suvorov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1212 (1970).
- (5a) R. A. Abramovitch et D. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, 4589 (1956); (b) M. von Strandtmann, M. P. Cohen et H. Shavel Jr., *J. Med. Chem.*, **6**, 719 (1963).
- (6) R. E. Bowman, D. D. Evans et P. J. Islip, *Chem. and Ind.*, **53**, 33 (1971).
- (7) D. B. Repke, W. J. Ferguson et D. K. Bates, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 71 (1977).
- (8) A. Buzas, C. Hoffmann et G. Regnier, *Bull. Soc. Chim. France*, 643 (1960).
- (9) E. D. Rossiter et J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 3654 (1953).
- (10) F. Benington, R. D. Morin et Leland C. Clark Jr., *J. Org. Chem.*, **23**, 1977 (1958).
- (11) K. M. Biswas et A. M. Jackson, *Tetrahedron*, **24**, 1145 (1968).
- (12) Y. Wolman, *Synthesis*, **11**, 732 (1975).
- (13) M. E. Speeter et W. C. Antony, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6208 (1954).
- (14) L. F. Fieser et M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, John Wiley and Sons, 1967, p. 256.
- (15) P. de Cointet, C. Pigerol, M. Broll, P. Eymard et J. P. Werbenec, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 471 (1976).
- (16) I. Tabushi, J. Hamuro et R. Oda, *J. Org. Chem.*, **33**, 2108 (1968).
- (17) I. Tabushi, T. Okada et R. Oda, *Tetrahedron Letters*, **20**, 1605 (1969).
- (18) M. Julia, *Bull. Soc. Chim. France*, 830 (1955).
- (19) J. Degraw et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **27**, 1728 (1962).
- (20) P. Delvigs, W. M. Isaac et R. G. Taborsky, *J. Biol. Chem.*, **240**, 348 (1965).
- (21) J. Koo, S. Avakian et G. J. Martin, *J. Org. Chem.*, **24**, 179 (1959).
- (22) J. Thesing et F. Schülde, *Chem. Ber.*, **85**, 324 (1952).
- (23) P. J. Black et M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.*, **18**, 353 (1965).
- (24) "Heterocyclic compounds, Indoles", Partie I, Edité par W. J. Houlihan, Wiley Interscience, 1972, p. 35.
- (25) J. Y. Lallemand et T. Bernath, *Bull. Soc. Chim. France*, 4091 (1970).
- (26) R. Adams et C. R. Noller, "Org. Synth.", Coll. Vol. I, John Wiley and Sons, 2<sup>e</sup> Edition, 1951, p. 109.
- (27) L. G. Groves et E. E. Turner, *J. Chem. soc.*, 509 (1929).
- (28) R. G. Neville, *J. Org. Chem.*, **24**, 111 (1959).

#### English Summary

The synthesis of 6-acetyl and 6-benzoylindoles has been carried out via the Hemetsberger reaction. Some aspects of their chemical reactivity were investigated.