

Zusammenfassung

Durch Einwirkung von Thionylchlorid und Pyridin auf α,α -disubstituierte Malonsäurehalbamide ist eine Reihe am Stickstoffatom unsubstituierter Azetidin-2,4-dione (Malonimide) dargestellt worden. Als besonders interessant erweisen sich die unerwartete Säurebeständigkeit der neuen Verbindungen sowie ihre Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu 3,3-disubstituierten Azetidinen.

Die beschriebenen Malonimide üben im Tierexperiment eine gute sedative Wirkung aus.

Organisch-chemisches Laboratorium der LEPETIT S.p.A.,
Milano (Italia)

257. Dérivés propargyliques

1^{er} mémoire

Carbinols, carbamates et esters propynyliques, et leur activité hypnotique¹⁾

par P. Läuger †, M. Prost et R. Charlier

(24 VIII 59)

Les carbinols acétyléniques et dérivés, utilisés en thérapeutique jusqu'à ce jour comme hypnotiques et sédatifs^{1a)}, appartiennent à la classe des carbinols α -acétyléniques. Récemment cependant GUTMANN & ISLER²⁾ ont rapporté l'activité hypnotique de certains carbinols propargyliques.

De notre côté, nous avons été amenés à étendre nos études au domaine des carbinols propargyliques tertiaires et secondaires, aliphatiques, cycloaliphatiques et aromatiques, dans le but d'élucider les rapports existant entre structure et activité hypnotique dans cette classe de substances.

Dans les carbinols propyn-2-yliques, la triple liaison est séparée par un groupement méthylène de l'atome de carbone porteur de la fonction hydroxyle. Par rapport aux carbinols acétyléniques, cette structure modifie aussi bien l'activité du groupement hydroxyle que celle de l'hydrogène acide de la triple liaison. D'une part la réactivité du groupement hydroxyle diminue, d'autre part l'acidité de l'hydrogène acétylénique augmente. Comme l'ont démontré les résultats pharmacologiques, ces deux faits exercent une influence importante sur l'activité hypnotique et sédativité des molécules correspondantes.

La synthèse des carbinols propyn-2-yliques est basée sur la réaction d'un complexe métallique du bromure de propargyle avec un aldéhyde ou avec une cétone.

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie le 12 septembre 1959 à Lausanne et publiée selon décision spéciale du Comité de Rédaction.

^{1a)} D. PAPA, F. J. VILLANI & H. F. GINSBERG, Arch. Biochemistry Biophysics **33**, 482 (1951).

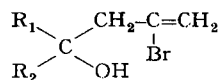
²⁾ H. GUTMANN, O. ISLER, G. RYSER, P. ZELLER & B. PELLMONT, Chimia **11**, 339 (1957); Helv. **42**, 719 (1959).

Dans une publication récente³⁾ nous avons comparé entre elles les différentes méthodes de préparation de ces carbinols propyn-2-yliques et nous avons indiqué les raisons pour lesquelles la méthode au complexe alumino-propargylique⁴⁾ a spécialement retenu notre attention. Cette méthode nous a permis en particulier d'obtenir des carbinols totalement exempts de dérivés alléniques, dont la présence constitue un inconvénient inhérent à l'emploi des autres complexes organométalliques. Sur ce point particulier, nous renvoyons le lecteur à l'excellent travail de PRÉVOST et coll.⁵⁾

En vue d'augmenter l'activité pharmacologique intrinsèque des carbinols propyn-2-yliques et d'obtenir des dérivés solides, nous avons également préparé un certain nombre de carbamates⁶⁾ (substitués ou non), d'allophanates et d'autres esters de ces carbinols. En outre, afin d'étudier l'influence de la liaison acétylénique, nous avons synthétisé quelques dérivés allyliques et les dérivés saturés correspondants, soit par synthèse directe, soit par hydrogénation de l'acétylénique correspondant par le catalyseur de LINDLAR⁷⁾ ou par le palladium sur charbon. Enfin, nous avons mis en évidence l'influence de l'hydrogène acide de la fonction acétylénique en synthétisant des dérivés méthylacétyléniques, éthoxyacétyléniques et bromopropyn-2-yliques.

Accessoirement, nous avons également essayé de synthétiser des produits comportant deux groupements méthylène entre la fonction hydroxyle et la triple liaison acétylénique. Nous avons constaté à cette occasion que l'halogène du bromure de méthylpropargyle n'est plus assez réactif pour pouvoir servir à des réactions analogues à celles auxquelles se prête le bromure de propargyle. Ceci coïncide avec les observations faites par SCHULTE & REISS⁸⁾ lors de la synthèse de dérivés du malonate d'éthyle.

Dans un même ordre d'idées, nous avons tenté la synthèse de dérivés bromopropéniques correspondant à la formule générale:



Il était en effet intéressant de rechercher si, en tant qu'accepteur d'électron, le brome pouvait conférer à la double liaison un caractère électronique analogue à celui de la triple liaison. Nous n'avons cependant pas pu obtenir de réaction organométallique avec le dibromo-2,3-propène-1.

Etude pharmacologique

Les résultats de l'étude pharmacologique sont incorporés dans les tableaux 1 à 12. En général nous avons déterminé l'effet hypnotique par la durée de perte de réflexe de posture chez la souris placée en thermostat à 24°. Les détails techniques de la

³⁾ M. PROST & M. URBAIN, Ind. chim. belge, C. r. XXXI^e Cong. Chim. industr., Liège, septembre 1958, II, 440 (1959).

⁴⁾ CH. PRÉVOST & M. GAUDEMAR, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **239**, 282 (1954).

⁵⁾ CH. PRÉVOST, M. GAUDEMAR, L. MIGINIAC, F. BARDONE-GAUDEMAR & M. ANDRAC, Bull. Soc. chim. France **1959**, 679.

⁶⁾ LABAZ, DBP 1 044 796, introduit le 24. 11. 1955, publié le 27. 11. 1958.

⁷⁾ H. LINDLAR, Helv. **35**, 446 (1952).

⁸⁾ K. E. SCHULTE & K. P. REISS, Chem. Ber. **86**, 777 (1953).

méthode ont été donnés⁹⁾ à l'occasion de l'étude du carbamate de propynylcyclohexanol¹⁰⁾, produit spécialement retenu dans cette série pour son intérêt clinique¹¹⁾, et de ses homologues cycliques.

Nous avons généralement comparé nos substances au méthylpentynol et au carbamate d'éthynylcyclohexanol¹²⁾; dans certains cas particuliers de l'étude pharmacologique nous avons comparé l'activité de nos dérivés propargyliques à celle de leurs analogues éthynyliques, préparés à cette occasion.

*Discussion des résultats pharmacologiques*¹³⁾. a) Pour les carbinols (tab. 1 à 5) les relations existant d'une part entre les différents substituants aliphatiques du même type et entre les différents substituants aromatiques d'autre part, semblent les mêmes dans les séries tertiaires et secondaires.

1^o *Substituants aliphatiques*. L'optimum d'action pour les termes inférieurs se situe à $R_2 = C_4H_9-n$ [5, 22], et on observe une diminution d'activité par ramification des chaînes, tant pour C_3 [3, 4 et 20, 21] que pour C_4 [5, 6 et 22, 23]. A noter cependant l'exaltation d'activité pour le terme en C_8 [26] dans la série des carbinols secondaires.

2^o *Substituants aromatiques*. L'activité hypnotique diminue par la substitution du noyau benzénique aussi bien pour les carbinols tertiaires que pour les carbinols secondaires. Le dérivé substitué par le groupement thiényle [14] a une activité légèrement inférieure à celle des dérivés substitués par le groupement phényle [10].

3^o *Carbinols cycliques*. L'optimum d'action est atteint avec le propynyl-(méthyl-2-cyclopentanol) [34].

4^o *La substitution de l'hydrogène acétylénique* par le brome exalte fortement l'activité pour les termes cycloaliphatiques étudiés [44, 46] (Tab. 5). Par contre, l'activité est diminuée lorsque le brome est introduit dans un carbinol porteur d'un substituant aromatique [45]. Dans les carbinols porteurs de substituants aliphatiques, il n'y a exaltation que pour le C_3 et non pour le C_4 . Ces produits bromés présentent certains désavantages; ce sont en effet des liquides doués d'une odeur plus ou moins désagréable.

b) *Les esters* (tab. 6) accusent une nette diminution de l'activité hypnotique; le même phénomène a été observé pour les esters du méthylpentynol¹⁴⁾.

c) *Carbamates* (tab. 7 et 8). Il est difficile de définir par une règle générale dans quels cas les carbamates sont supérieurs aux carbinols. Il semble cependant que dans le cas des carbamates dérivés de carbinols secondaires l'exaltation d'activité par rapport au carbinol correspondant est beaucoup plus prononcée et plus régulière que

⁹⁾ R. CHARLIER & L. VANDERSMISSEN, Arch. int. Pharmacodyn. **112**, 463 (1957); R. CHARLIER, M. PROST, L. DIERICKX, J. M. GHUYSEN, M. URBAIN & J. SINGIER, *ibid.* **119**, 264 (1959); J. BAUTHIER & H. VANDERSMISSEN, *ibid.* **119**, 258 (1959).

¹⁰⁾ Merinax ®.

¹¹⁾ CL. LAROCHE, F. CHAIN & N. T. KY, Presse médic. **67**, 449 (1959).

¹²⁾ H. LANGECKER, H. J. SCHÜMANN & K. JUNKMANN, Arch. exper. Path. Pharmacol. **219**, 130 (1953).

¹³⁾ L'activité hypnotique des substances énumérées dans les tableaux 2 et 8 a été déterminée sur souris noires plus sensibles que les souris champagnes employées habituellement. Les chiffres entre crochets renvoient aux numéros de la première colonne des tableaux.

¹⁴⁾ V. WOLF & G. STILLE, Arzneimittelforsch. **7**, 83 (1957).

dans le cas des carbamates dérivés de carbinols tertiaires, où le phénomène d'exaltation est assez variable.

Dans la série cyclique, l'activité de certains carbamates est nulle [64], tandis que cette série contient, avec le terme cyclohexyle [62], le meilleur dérivé préparé au cours de cette étude; le carbamate de propynyl-tétrahydro-thiapyranol [65] lui est nettement inférieur (tab. 7).

Parmi les dérivés aromatiques, on relève surtout l'activité à la fois élevée et très irrégulière du dérivé phényle [76]; pour les carbamates comme pour les carbinols, la substitution du noyau benzénique entraîne une diminution d'activité. Par contre, la règle d'exaltation, observée dans le cas des carbinols aliphatiques non ramifiés par rapport aux ramifiés, paraît inversée dans le cas des carbamates; ce sont les carbamates ramifiés qui semblent les plus actifs.

d) *La mono- et dialcoylation* (tab. 9 et 10) *des carbamates* diminue leur activité; pour certains termes l'activité hypnotique est remplacée par une simple sédation. Pour deux des trois termes portant le radical diéthylamino, on note une action convulsivante dont le mécanisme – augmentation préhypnotique de la motilité ou convulsions clonique-toniques¹⁴⁾ – n'est pas élucidé.

e) *Tous les allophanates* (tab. 11) sont inactifs en tant qu'hypnotiques, même s'ils sont administrés aux souris par la voie orale en solution dans l'huile d'olive.

f) Le (*propyn-1'-yl-1'*)-1-cyclohexanol-1, à la dose de 250 mg/kg, a un effet hypnotique dont la durée atteint 130 min; son carbamate par contre est inactif à la dose de 50 mg/kg, puis devient convulsivant à partir de 150 mg/kg.

L'éthoxyéthynyl-1-cyclohexanol-1 montre une légère action sédative, de même que le carbamate de l'alcool propargylique.

La saturation de la triple liaison entraîne une chute appréciable de l'activité hypnotique (tab. 12), phénomène que l'on retrouve dans la série acétylénique¹⁵⁾.

Partie expérimentale

Les F. ont été déterminés au bloc KOFLER (précision environ 2°). Les microanalyses ont été effectuées par le Laboratoire d'Analyse (Mr. M. CLARET) attaché au Laboratoire de Chimie organique des Services de Recherches LABAZ. La partie expérimentale a été exécutée avec la collaboration de Mr. M. URBAIN, que nous sommes heureux de remercier de l'aide compétente qu'il nous a apportée.

1. Préparation des produits intermédiaires. – Les aldéhydes et les cétones utilisés étaient des produits commerciaux qui furent purifiés par redistillation.

Les cétones portant le radical *cyclopropyle* ont été obtenues d'après le procédé de synthèse préconisé pour la méthyl-cyclopropyl-cétone¹⁶⁾ et la phényl-cyclopropyl-cétone¹⁷⁾.

La synthèse de la *β-chlorovinyl-éthyl-cétone* a été exécutée selon les indications de McLAMORE et coll.¹⁸⁾

La *tétrahydro-1-thiapyranone-3* a été préparée d'après le procédé de FEHNEL et coll.¹⁹⁾. F. 65–67° (éther isopropylique).

¹⁵⁾ D. PAPA, F. J. VILLANI & H. F. GINSBERG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4446 (1954).

¹⁶⁾ a) Org. Synth. **31**, 74 (1951); b) L. J. SMITH & E. R. ROGIER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4048 (1951).

¹⁷⁾ J. B. CONANT, J. B. SEGUR & W. R. KIRNER, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1882 (1924).

¹⁸⁾ W. M. McLAMORE, S. Y. P'AN & A. BAVLEY, J. org. Chemistry **20**, 109 (1955).

¹⁹⁾ E. A. FEHNEL & M. CARMACK, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1813 (1948).

Bromure de propargyle. Nous avons adapté à la préparation du bromure de propargyle la méthode de transformation des tosylates d'alcoyle en halogénures correspondants, selon DRAHOWZAL et coll.²⁰⁾.

Cette technique présente de grands avantages par rapport à la méthode au PBr₃²¹⁾. Elle ouvre en particulier la possibilité d'utiliser les solutions aqueuses d'alcool propargylique pour la synthèse du bromure de propargyle.

Tosylate de propargyle. – Dans un ballon à 3 cols, on mélange sous agitation 121,6 g (2 moles) d'alcool propargylique à 92% dilué par 160 ml d'eau, et une solution de 380 g (2 moles) de chlorure de p-toluènesulfonyle dans 400 ml de dichloréthane. Par refroidissement à l'eau froide, on



| R | Eb. °C/Torr | Semicarbazone | | |
|---|-------------|---------------|-------|-------|
| | | F. °C | % N | |
| | | | Calc. | Tr. |
| CH ₃ - | 110–112/760 | | | |
| C ₆ H ₅ - | 119–121/14 | 180 ± 1 | 20,67 | 21,00 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | 94–97/0,1 | 155 ± 1 | 18,01 | 18,20 |

maintient une température de 15 à 25° et on introduit doucement 2,2 moles de lessive de soude à 40% (durée de l'addition 45 min). L'addition terminée, on laisse le mélange réactionnel à la température ambiante pendant environ 20 h, sous agitation. On ajoute alors 400 ml d'eau et 200 ml de dichloréthane; on décante la phase organique. On fait un premier lavage à l'eau légèrement acide, puis un second lavage à l'eau.

On élimine le dichloréthane sous un léger vide; vers la fin de la concentration, on chauffe le résidu au bain-marie en poussant le vide jusqu'à 20 mm environ, afin d'éliminer les dernières traces de dichloréthane. On utilise le tosylate brut pour l'étape suivante. Le tosylate brut peut être purifié par distillation; Eb. 119–121°/0,35 Torr, rdt. 90%, n₂₂ = 1,5285²²⁾.

Bromure de propargyle. – On ajoute au résidu de distillation 200 ml d'eau et 240 g (2 moles) de bromure de potassium, puis on chauffe le mélange réactionnel à reflux. On recueille le bromure brut dans un séparateur à eau; on sèche le bromure sur du chlorure de calcium anhydre. On isole ainsi 226,3 g (95,1%) de bromure de propargyle, n₂₁ = 1,4900.

Nous avons généralement utilisé le bromure brut pour nos synthèses. En redistillant le bromure brut avec une colonne CLAISEN, 96% passent entre 81,5 et 83,5°.

Butyn-1-ol-4. Nous avons synthétisé cette substance ainsi que son bromure en suivant les indications de SCHLUBACH et coll.²³⁾ et de SCHULTE et coll.⁸⁾.

Elhoxyacétylène. Synthétisé d'après les indications de Org. Synth.²⁴⁾.

2. Carbinols et dérivés

a) *Carbinols propyn-2-yliques* (tab. 1 à 3). – *Méthode A.* Les carbinols propargyliques ont été préparés selon la méthode générale suivante:

On place dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures 0,535 mole d'aluminium et 40 ml de tétrahydro-furanne anhydre; on ajoute une pincée de chlorure mercurique, et l'amalgame se forme sous une agitation lente. L'aluminium utilisé est sous forme de petites boules préparées à partir d'une feuille d'aluminium mince.

²⁰⁾ F. DRAHOWZAL & D. KLAMANN, *Mh. Chem.* **82**, 452, 970 (1951).

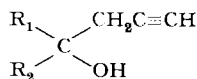
²¹⁾ A. KIRRMANN, *Bull. Soc. chim. France* [4] **39**, 698 (1926).

²²⁾ a) O. SCHLICHTING & K. KLAGER, *U.S.P.* 2 340 701 (1944); b) W. REPPE, *Liebigs Ann. Chem.* **596**, 74 (1955).

²³⁾ H. H. SCHLUBACH & V. WOLF, *Liebigs Ann. Chem.* **568**, 141 (1950).

²⁴⁾ *Org. Synth.* **34**, 46.

Tableau 1. Carbinols propyn-2-yliques tertiaires




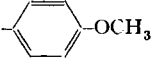
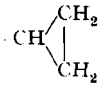

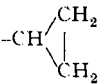
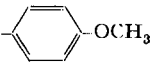



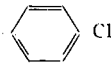
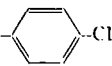
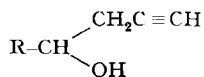

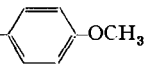
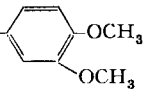
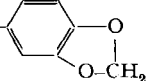
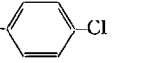
| N° | R ₁ | R ₂ | P.M. | Formule brute | Eb. °C/Torr (réf. voir tab. 3) | Méth. | Rdt. en % | Réf. (voir tab. 3) | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.) |
|----|---|---|-------|--|--------------------------------|-------|-----------|--------------------|---|
| 1 | -CH ₃ | -CH ₃ | 99,1 | C ₆ H ₁₀ O | 116-118/760 | A | 61 | b), c), e) | 0 |
| 2 | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | 112,2 | C ₇ H ₁₂ O | 78-79/60-65 | A | 70 | e) | 0 |
| 3 | -CH ₃ | -C ₃ H _{7-n} | 126,2 | C ₈ H ₁₄ O | 75/45 | B | 50 | | 119 ± 36 |
| 4 | -CH ₃ | -C ₃ H _{7-i} | 126,2 | C ₈ H ₁₄ O | 61/12 | A | 70 | e) | 0 |
| 5 | -CH ₃ | -C ₄ H _{9-n} | 140,2 | C ₉ H ₁₆ O | 77-79/15 | B | 53 | | 194 ± 55 |
| 6 | -CH ₃ | -C ₄ H _{9-i} | 140,2 | C ₉ H ₁₆ O | 67-68/12 | A | 80 | | ± 9 |
| 7 | -CH ₃ | -C ₆ H _{13-n} | 184,3 | C ₁₁ H ₂₀ O | 105/15 | B | 40 | | 105 ± 19 |
| 8 | -CH ₃ | -CH $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$ | 124,2 | C ₈ H ₁₂ O | 78-79/30 | B | 41 | e) | 21 ± 11 |
| 9 | -C ₂ H ₅ | -CH=CHCl | 158,6 | C ₈ H ₁₁ OCl | 79-81/10 ^{f)} | A | - | | 144 ± 25 |
| 10 | -CH ₃ |  | 160,2 | C ₁₁ H ₁₂ O | 71-75/0,3 | A | 80 | b), c), e) | 64 ± 16 |
| 11 | -CH ₃ |  | 190,2 | C ₁₂ H ₁₄ O ₂ | 100-103/0,3 | B | 35 | | 0 |
| 12 |  |  | 186,2 | C ₁₃ H ₁₄ O | 76-78/0,2 | B | 31 | | 30 ± 9 |
| 13 |  |  | 216,3 | C ₁₄ H ₁₆ O ₂ | 113-117/0,3 | B | 14 | | 0 |
| 14 | -CH ₃ |  | 167,2 | C ₉ H ₁₀ OS | 65/0,1 | B | 36 | | 45 ± 10 |
| 15 |  |  | 229,3 | C ₁₆ H ₁₄ O | 125-126/0,3 (F. 64-66°) | A | 76 | b) | 0 |
| 16 | -CH ₃ |  | 194,6 | C ₁₁ H ₁₁ OCl | 78-83/0,1 | B | 40 | | 5 |
| 17 | -C ₂ H ₅ |  | 208,6 | C ₁₂ H ₁₃ OCl | 73-74/0,1 ^{g)} | B | 20 | | 0 |

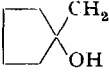
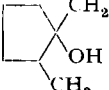
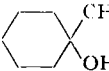
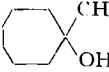
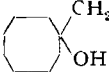
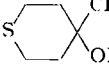
Tableau 2. Carbinols propylyliques secondaires



| N° | R | P.M. | Formule brute | Eb. °C/Torr | n/°C (réf. voir tab. 3) | Méth. | Rdt en % | Réf. (voir tab. 3) | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.) |
|----|---|-------|--|-------------|-------------------------|-------|----------|--------------------|---|
| 18 | -CH ₃ | 84,2 | C ₈ H ₈ O | 78-79/110 | 1,4385/22 | A | - | | 0 |
| 19 | -C ₂ H ₅ | 98,1 | C ₈ H ₁₀ O | 73-76/60 | 1,4385/60 | B | - | | 0 |
| 20 | -C ₃ H _{7-n} | 113,2 | C ₇ H ₁₂ O | 54-59/10 | 1,4445/23 | A | 26 | | 34 ± 19 |
| 21 | -C ₃ H _{7-i} | 113,2 | C ₇ H ₁₂ O | 78-83/60 | 1,4445/22 | A | 22 | e) | 5 ± 3 |
| 22 | -C ₄ H _{9-n} | 126,2 | C ₈ H ₁₄ O | 89-91/20 | 1,4470/24 | B | 40 | | 157 ± 43 |
| 23 | -C ₄ H _{9-i} | 126,2 | C ₈ H ₁₄ O | 65-70/13 | 1,4426/22 | B | 54 | | 88 ± 22 |
| 24 | -C ₆ H _{13-n} | 154,2 | C ₁₀ H ₁₈ O | 107-112/18 | 1,4490/22 | B | 50 | | 57 ± 29 |
| 25 | -C ₇ H _{15-n} | 168,3 | C ₁₁ H ₂₀ O | 122-125/17 | 1,4485/21 | B | 58 | | 73 ± 15 |
| 26 | -C ₈ H _{17-n} | 182,3 | C ₁₀ H ₂₂ O | 127-132/13 | 1,4520/21 | B | 50 | | 102 ± 7 |
| 27 | -C ₉ H _{19-n} | 196,3 | C ₁₃ H ₂₄ O | 138-143/13 | 1,4530/22 | B | 45 | | 0 |
| 28 |  | 146,2 | C ₁₀ H ₁₀ O | 85-87/0,5 | | A | 60 | b), e) | 130 ± 6 |
| 29 |  | 176,2 | C ₁₁ H ₁₂ O ₂ | 115/0,5 | h) | B | 43 | | 26 ± 6 |
| 30 |  | 206,2 | C ₁₂ H ₁₄ O ₃ | 128-132/0,1 | i) | B | 20 | | 49 ± 6 |
| 31 |  | 190,2 | C ₁₁ H ₁₀ O ₃ | 110/0,05 | | B | 25 | | 0 |
| 32 |  | 180,6 | C ₁₀ H ₉ OCl | 103-106/0,2 | k) | B | 40 | | 30 ± 2 |

En agitant à la température ambiante (25–27°) (refroidissement éventuel par un bain d'eau), on ajoute goutte à goutte 0,8 mole de bromure de propargyle dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre. La réaction démarre d'elle-même dès le début de l'introduction. Celle-ci terminée, on chauffe encore pendant 15–20 min à 30–35° pour améliorer le rendement en complexe. On refroidit à nouveau jusqu'à la température ambiante, c.-à-d. 25–27°, et on introduit la cétone (ou l'aldéhyde) (0,8 mole dans 100 ml d'éther anhydre); la réaction qui se produit est exother-

Tableau 3. Carbinols propynyliques cycliques

| N° | Formule | P.M. | Formule brute | Eb. °C/ Torr | F. °C | Méth. | Rdt en % | Réf. | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.) |
|----|--|-------|-----------------------------------|-----------------|-------|-------|----------|------------|---|
| 33 |  | 124,2 | C ₈ H ₁₂ O | 68-70/11 | | B | 78 | e) | 7 |
| 34 |  | 138,2 | C ₉ H ₁₄ O | 76-78/15 | | B | 76 | | 151 ± 130 |
| 35 |  | 138,2 | C ₉ H ₁₄ O | 80-83/10 | 56–57 | A | 80 | b), d), e) | 53 ± 18 |
| 36 |  | 152,2 | C ₁₀ H ₁₆ O | 49-50/0,25 | | B | 70 | e) | 23 ± 4 |
| 37 |  | 176,2 | C ₁₁ H ₁₈ O | 60-62/0,15 | | B | 68 | | 110 ± 100 |
| 38 |  | 156,2 | C ₈ H ₁₂ OS | 73-83/0,4 | 84–85 | B | – | | 3 |

Références des tableaux 1 à 3.

| | |
|---|---|
| <p>a) voir réf. 25a). b) voir réf. 25b). c) M. GAUDEMAR, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 233, 64 (1951). d) A. MONDON, Liebigs Ann. Chem. 577, 181 (1952). e) voir réf. 2). f) Cl calculé = 19,95% trouvé = 19,90%</p> | <p>g) Cl calculé = 22,6% trouvé = 22,4% h) OCH₃ calculé = 17,63% trouvé = 17,70% i) OCH₃ calculé = 30,10% trouvé = 30,15% k) Cl calculé = 19,69% trouvé = 19,70%</p> |
|---|---|

mique. On chauffe ensuite pendant 30 min à 30–35°, puis on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée. On agite pendant quelques h jusqu'au retour à la température ambiante, ce qui permet une hydrolyse plus complète. L'hydroxybromure d'aluminium étant complètement soluble dans l'eau, on obtient deux phases limpides. On décante la phase organique et on procède à une double extraction à l'éther; on lave à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche au sulfate de sodium, on chasse l'éther et on distille le résidu.

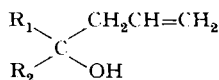
Méthode B. Au cours de nos essais nous avons constaté qu'il est préférable pour la synthèse de carbinols propyn-2-yliques secondaires d'utiliser le procédé au zinc, préconisé par différents

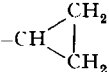


auteurs²⁵). Nous avons modifié cette méthode de la façon suivante: au lieu d'opérer par introduction lente et simultanée du bromure de propargyle et d'un excès de dérivé carbonyle, nous introduisons rapidement, dans une suspension de zinc amalgamé dans du tétrahydro-furanne, le mélange du bromure de propargyle (en excès jusqu'à 30%) et du dérivé carbonyle (dissous dans le tétrahydro-furanne). Une réaction très violente se déclenche dès le début; on poursuit néanmoins l'introduction des réactifs de façon à maintenir un vif reflux. L'addition terminée, on chauffe encore pendant 1/2 h. La décomposition et l'isolement se font par le procédé courant.

Les carbinols obtenus ont été caractérisés sous forme des carbamates correspondants.

b) *Carbinols allyliques* (tab. 4). Ils ont été préparés par le chlorure d'allylmagnésium obtenu selon KARASCH²⁶).

Tableau 4. *Carbinols allyliques*



| N° | R ₁ | R ₂ | P. M. | Formule brute | Eb. °C/Torr | Réf. | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i. p.) |
|----|---|---|-------|---|-------------|--------|--|
| 39 | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | 114,2 | C ₇ H ₁₄ O | 135-140/760 | a), b) | 25 ± 8 |
| 40 | -CH ₃ |  | 126,2 | C ₈ H ₁₆ O ₄ | 76-77/45 | | 38 ± 22 |
| 41 |  |  | 140,2 | C ₉ H ₁₆ O | 80-82/13 | | 30 ± 25 |

a) N. A. MILAS & A. MCALOCY, J. Amer. chem. Soc. **57**, 581 (1935).
 b) Voir réf. a).

c) *Propyl-1-cyclohexanol-1*. Cette substance a été obtenue soit par réaction de GRIGNARD, soit par hydrogénation catalytique du (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1 par Pd sur charbon à 5%.

d) *(Propyn-1'-yl-1')-1-cyclohexanol-1*. Cette substance a été préparée selon les indications de FLECK et coll.²⁷; F. 47-49°²⁸).

e) *Ethoxyéthynyl-1-cyclohexanol-1*. On prépare une solution de bromure d'éthylmagnésium à partir de 3,26 g de magnésium et de 14,8 g de bromure d'éthyle dissous dans 80 ml d'éther anhydre. On introduit dans cette solution, sous agitation et à température ordinaire, 9,6 g (12,5 ml) d'éthoxyacétylène dissous dans 100 ml de benzène anhydre. Après l'addition on laisse le mélange réactionnel 1 h à la température ambiante, puis on introduit dans des conditions identiques 11,2 g de cyclohexanone dissoute dans 100 ml de benzène anhydre. A nouveau on maintient le mélange réactionnel 4 h à la température ambiante. On décompose à froid par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et on poursuit l'isolement habituel. Par distillation sous vide poussé on isole 17 g (75%) d'éthoxyéthynyl-cyclohexanol, Eb. 70 à 75°/0,15 Torr.

C₁₀H₁₆O₂ (168,22) Calculé C 71,40 H 9,58% Trouvé C 71,24 H 9,68%

f) *Carbinols bromopropyliques* (tab. 5). Ils ont été synthétisés par le procédé préconisé par STRAUSS et coll.²⁹).

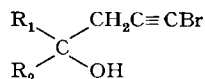
²⁵ a) K. ZEILE & H. MEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 356 (1942); b) H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & I. M. S. WALLS, J. chem. Soc. **1949**, 2696.

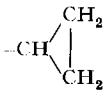
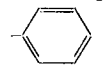

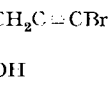
²⁶ M. S. KHARASCH & C. F. FUCHS, J. org. Chemistry **9**, 359 (1944).

²⁷ B. R. FLECK & J. E. KMIECİK, J. org. Chemistry **22**, 90 (1957).

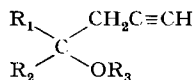
²⁸ K. E. SCHULTE & D. HANSEN, Arch. Pharmaz. **290/62**, 97 (1957).

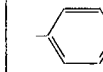
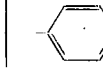

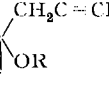

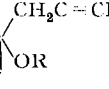
²⁹ F. STRAUSS, I. KOLLEK & W. HEYN, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930).

Tableau 5. *Carbinols bromopropyliques*

| N° | R ₁ | R ₂ | P.M. | Formule brute | Eb. °C/Torr | Rdt en % | % Br | | Réf. | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.) |
|----|---|---|-------|------------------------------------|--------------------------|----------|-------|-------|------|---|
| | | | | | | | Calc. | Tr. | | |
| 42 | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ -n | 205,1 | C ₈ H ₁₃ OBr | 98-99/10 | 40 | 39,05 | 39,75 | | 297 ± 33 |
| 43 | -CH ₃ | -C ₄ H ₉ -n | 219,1 | C ₉ H ₁₅ OBr | 113-114/14 | 45 | 36,46 | 36,00 | | 17 ± 4 |
| 44 | -CH ₃ |  | 203,1 | C ₈ H ₁₁ OBr | 108-109/13 | 50 | 39,40 | 39,60 | | 420 ± 49 |
| 45 | -H |  | 225,1 | C ₉ H ₁₀ OBr | 101-102/0,4 | 30 | 35,55 | 35,55 | | 63 ± 7 |
| 46 |  |  | 217,1 | C ₉ H ₁₃ OBr | 93-95/1,5 (f. 33-35°) | 56 | 36,85 | 36,25 | a) | 305 ± 35 |

a) voir réf. 2).

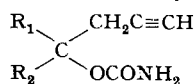
Tableau 6. *Esters des carbinols propynyliques*

| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | P. M. | Formule brute | Eb. °C/Torr | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i. p.) |
|----|---|---|-----------------------------------|--------|--|-------------|--|
| 47 | CH ₃ | C ₃ H ₇ -n | CH ₃ CO- | 168,2 | C ₁₀ H ₁₆ O ₂ | 66-67/11 | 0 |
| 48 | -CH ₃ | C ₆ H ₁₃ -n | CH ₃ CO- | 210,3 | C ₁₃ H ₂₂ O ₂ | 107-112/11 | 0 |
| 49 | -H |  | CH ₃ CO- | 188,2 | C ₁₂ H ₁₂ O ₂ | 82-85/0,2 | 0 |
| 50 | -H |  | C ₆ H ₅ CO- | 250,3 | C ₁₇ H ₁₄ O ₂ | 134-136/11 | 0 |
| 51 |  |  | CH ₃ CO- | 180,2 | C ₁₁ H ₁₆ O ₂ | 91-92/11 | 14 |
| 52 |  |  | C ₂ H ₅ CO- | 194,31 | C ₁₂ H ₁₈ O ₂ | 103-105/11 | 0 |

g) *Esters des carbinols propynyliques* (tab. 6). Les esters ont été obtenus soit par la méthode d'estérification classique, chlorure d'acide en présence de pyridine, soit par décomposition du complexe aluminio-organique par l'anhydride de l'acide correspondant.

h) *Carbamates* (tab. 7 et 8). Pour la préparation des carbamates nous avons eu recours à deux méthodes:

Tableau 7. Carbamates des carbinols propynyliques tertiaires








| N° | R ₁ | R ₂ | P.M. | Formule brute | F. °C | % N | | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i. p.) |
|----|------------------|----------------------------------|-------|--|-----------------------|-------|-------|--|
| | | | | | | Calc. | Tr. | |
| 53 | -CH ₃ | -CH ₃ | 141,1 | C ₇ H ₁₁ O ₂ N | 51-52 | 9,92 | 10,00 | narcose, toxique |
| 54 | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | 155,2 | C ₈ H ₁₃ O ₂ N | 35-36 ^{a)} | 9,02 | 9,00 | narcose, toxique |
| 55 | -CH ₃ | -C ₃ H _{7-n} | 169,2 | C ₉ H ₁₅ O ₂ N | 42-44 | 8,27 | 8,26 | 72 ± 18*) |
| 56 | -CH ₃ | -C ₃ H _{7-i} | 169,2 | C ₉ H ₁₅ O ₂ N | 90-91 | 8,27 | 8,22 | 280 ± 51 |
| 57 | -CH ₃ | -C ₄ H _{9-n} | 183,2 | C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N | Eb. 98-102/1 | 7,64 | 7,70 | 100 ± 20 |
| 58 | -CH ₃ | -C ₄ H _{9-i} | 183,2 | C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N | 50-52 | 7,64 | 7,50 | 126 ± 16 |
| 59 | -CH ₃ | | 167,2 | C ₉ H ₁₃ O ₂ N | 69-70 | 8,37 | 8,35 | 10 |
| 60 | | | 167,2 | C ₉ H ₁₃ O ₂ N | 122-124 ^{a)} | 8,37 | 8,45 | 149 ± 3 |
| 61 | | | 181,2 | C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N | 86-88 | 7,72 | 7,70 | 112 ± 28 |
| 62 | | | 181,2 | C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N | 98-100 ^{a)} | 7,72 | 7,75 | 458 ± 13 |
| 63 | | | 195,2 | C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N | 79-81 | 7,17 | 7,17 | 235 ± 39 |
| 64 | | | 209,3 | C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N | 113-114 | 6,69 | 6,86 | 0 |
| 65 | | | 199,2 | C ₉ H ₁₃ O ₂ NS | 99-100 | 7,02 | 6,95 | 114 ± 16 |

^{a)} voir réf. 2). ^{*)} dose 100 mg/kg.

Méthode A. On prépare les esters chloroformiques des carbinols propyn-2-yliques par réaction du phosgène avec les carbinols propynyliques, puis on traite les esters par une solution d'ammoniac³⁰⁾.

Sous agitation à une température de -5 à 0° , on ajoute goutte à goutte la solution toluénique de 370 g de triméthylamine à la solution de 644 g de phosgène dans 1500 ml de toluène sec. Le dérivé d'addition phosgène + triméthylamine précipite immédiatement (durée d'addition: 3 à 4 h).

Tableau 8. Carbamates des carbinols propynyliques secondaires
$$\text{R}-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_2\text{C}=\text{CH} \\ \text{OCONH}_2 \end{cases}$$

| N° | R | P.M. | Formule brute | F. °C | % N | | Activité hypnotique en min | |
|----|---|-------|--|---------|-------|-------|----------------------------|----------------|
| | | | | | Calc. | Tr. | 250 mg/kg i.p. | 175 mg/kg i.p. |
| 66 | -CH ₃ | 127,1 | C ₆ H ₉ O ₂ N | 49-50 | 11,01 | 11,08 | 0 | |
| 67 | -C ₂ H ₅ | 141,1 | C ₇ H ₁₁ O ₂ N | 70-71 | 9,92 | 9,94 | 22 | |
| 68 | -C ₃ H ₇ -n | 155,2 | C ₈ H ₁₃ O ₂ N | 70 | 9,02 | 9,12 | 430 ± 22 | 93 ± 13 |
| 69 | -C ₃ H ₇ -i | 155,2 | C ₈ H ₁₃ O ₂ N | 71-72 | 9,02 | 9,00 | 205 ± 35 | |
| 70 | -C ₄ H ₉ -n | 169,2 | C ₉ H ₁₅ O ₂ N | 62-64 | 8,27 | 8,35 | > 450 | 78 ± 33 |
| 71 | -C ₄ H ₉ -i | 169,2 | C ₉ H ₁₅ O ₂ N | 64-66 | 8,27 | 8,50 | 400 ± 23 | 88 ± 42 |
| 72 | -C ₆ H ₁₃ -n | 197,3 | C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N | 62 | 7,09 | 7,15 | 305 ± 63 | |
| 73 | -C ₇ H ₁₅ -n | 211,3 | C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N | 50-53 | 6,64 | 6,94 | 91 ± 5 | |
| 74 | -C ₈ H ₁₇ -n | 225,3 | C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N | 68-70 | 6,21 | 6,35 | 0 | |
| 75 | -C ₉ H ₁₉ -n | 239,3 | C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N | 61-62 | 5,85 | 5,96 | 0 | |
| 76 |  | 189,2 | C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N | 98-99 | 7,40 | 7,64 | 930 ± 414 | |
| 77 |  | 219,2 | C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N | 92-94 | 6,38 | 6,39 | | 27 ± 19 |
| 78 |  | 249,2 | C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N | 135 | 5,61 | 5,65 | sédation légère | |
| 79 |  | 233,2 | C ₁₂ H ₁₁ O ₄ N | 119-120 | 6,00 | 6,05 | sédation légère | |
| 80 |  | 209,6 | C ₁₁ H ₁₀ O ₂ NCl | 98 | 6,26 | 6,23 | sédation | |

A une température de -3 à 0° , on ajoute alors une solution de 690 g (5 moles) de propynyl-cyclohexanol dans 2000 ml de toluène sec (durée 3 à 4 h). On refroidit encore par un mélange réfrigérant glace-sel à la fin de la journée et on abandonne le mélange réactionnel une nuit à la température ambiante.

On refroidit à 0° et on ajoute doucement 300 à 500 ml d'eau glacée; la température doit être maintenue aux environs de 0° . On décante et répète 3 fois le lavage à l'eau glacée.

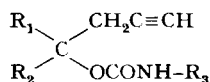
Pour l'aminolyse on ajoute, sous agitation et en refroidissant, 2000 ml d'ammoniac à 24% à la solution toluénique de l'ester chloroformique (température 0 à 5° ; durée: 4-5 h). A la fin de l'introduction, on contrôle l'alcalinité au papier pH. Pour compléter l'aminolyse on maintient encore le mélange réactionnel 1 à 2 h sous agitation vers 4 à 5° .









³⁰⁾ Houben-Weyl, 8/1, 106 (1952).

On décante la solution aqueuse de chlorure d'ammonium, puis on lave la couche toluénique 5 à 6 fois à l'eau. On élimine la majeure partie du toluène sous vide, et on ajoute environ 1 l d'éther de pétrole (éb. 40–60°). On filtre le produit cristallin formé et isole ainsi 570 g (63%) de carbamate du propynyl-cyclohexanol; F. 99–100°.

Méthode B. On fait réagir le carbinol propynylique avec le phénylchloroformiate. Le carbonate double obtenu est hydrolysé par l'ammoniac en carbamate et phénol³¹⁾.

Tableau 9. Monoalcoylcarbamates des carbinols propynyliques

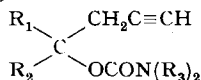


| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | P.M. | Formule brute | F. °C ou Eb. °C/Torr | % N | | Activité hypno-tique en min (250 mg/kg i.p.) |
|----|---|--|---|-------|--|----------------------|-------|------|--|
| | | | | | | | Calc. | Tr. | |
| 81 | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ -n | -CH ₃ | 183,2 | C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N | huile, 120/10 | 7,65 | 7,68 | 30 ± 10 |
| 82 | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ -i | -CH ₃ | 183,2 | C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N | huile, 125/10 | 7,65 | 7,68 | 18 |
| 83 | -CH ₃ | -C ₄ H ₉ -n | -CH ₃ | 197,3 | C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N | huile, 127/10 | 7,11 | 7,13 | sédation |
| 84 | -CH ₃ | -C ₆ H ₁₃ -n | -CH ₃ | 225,3 | C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N | huile, 140–145/10 | 6,22 | 6,12 | 0 |
| 85 | -H |  | -CH ₃ | 203,2 | C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N | crist., 62–63 | 6,89 | 6,78 | 430 ± 57 |
| 86 | -H |  | -C ₃ H ₇ -i | 231,3 | C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N | crist., 67 | 6,06 | 6,10 | 255 ± 65 |
| 87 | -H |  |  | 250,3 | C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N | crist., 88–90 | 5,28 | 5,32 | 0 |
| 88 |  | CH ₂ C≡CH | -CH ₃ | 195,2 | C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N | crist., 75 | 7,17 | 7,23 | 264 ± 33 |
| 89 |  | OCONH-R ₃ | -C ₃ H ₇ -i | 223,3 | C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N | crist., 49–51 | 6,27 | 6,26 | sédation |
| 90 |  | |  | 275,3 | C ₁₆ H ₁₉ O ₂ N | crist., 67 | 5,44 | 5,44 | 0 |

A une solution de 8,8 g (0,07 mole) de méthyl-(n-propyl)-(propyn-2'-yl-1')-carbinol dans 30 ml de pyridine on ajoute en refroidissant et sous agitation 12 g (0,077 mole) de phénylchloroformiate. Après avoir laissé reposer le mélange réactionnel 3 h à 0°, puis une nuit à température ordinaire, on le verse sur de la glace additionnée d'acide chlorhydrique dilué et on extrait à l'éther. On lave la solution étherée à l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau. Après séchage au sulfate de sodium anhydre on évapore complètement l'éther et on ajoute au résidu 100 ml d'une solution méthanolique d'ammoniac. On abandonne une nuit à température ordinaire, on chasse l'excès d'ammoniac et le méthanol et on reprend le résidu à l'éther.

On lave à l'eau, sèche et élimine par distillation le solvant et le phénol formé par aminolyse. Par addition d'éther de pétrole (30–40°) le résidu cristallise à froid; on isole 5,0 g (42%) de carbamate brut. On recrystallise dans l'éther de pétrole et obtient le carbamate de méthyl-(n-propyl)-(propyn-2'-yl-1')-carbinol, F. 42–44°.

³¹⁾ W. M. McLAMORE, S. Y. P'AN & A. BAVLEY, J. org. Chemistry **20**, 1379 (1955).

Tableau 10. *Dialcoylcarbamates des carbinols propynyliques*




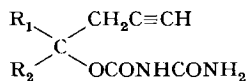


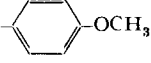

| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | P.M. | Formule brute | Eb. °C/Torr | % N | | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i. p.) |
|----|---|---|--------------------------------|--------|--|-------------|-------|------|--|
| | | | | | | | Calc. | Tr. | |
| 91 | -CH ₃ | -C ₄ H ₉ -i | -CH ₃ | 211,28 | C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N | 107-110/10 | 6,63 | 6,59 | sédation légère |
| 92 | -CH ₃ | -C ₄ H ₉ -i | -C ₂ H ₅ | 239,3 | C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N | 124-127/10 | 5,86 | 6,16 | convulsions |
| 93 | -H |  | -CH ₃ | 217,2 | C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N | 155-158/15 | 6,45 | 6,30 | sédation modérée |
| 94 | -H |  | -C ₂ H ₅ | 245,3 | C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N | 164-165/10 | 5,72 | 5,62 | convulsions tardives |
| 95 |  | CH ₂ C≡CH | -CH ₃ | 209,3 | C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N | 127-129/11 | 6,69 | 6,40 | sédation nette |
| 96 | | | -C ₂ H ₅ | 237,3 | C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N | 137-141/11 | 5,91 | 5,94 | sédation légère |

Tableau 11. *Allophanates des carbinols propynyliques*

| N° | R ₁ | R ₂ | P.M. | Formule brute | F. °C | % N | | Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.) |
|-----|---|---|-------|---|-----------------------|-------|-------|---|
| | | | | | | Calc. | Tr. | |
| 97 | -CH ₃ |  | 210,2 | C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₂ | 101-102 | 13,32 | 13,74 | 0 |
| 98 | -H |  | 232,2 | C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ | 196-198 | 12,06 | 12,28 | 0 |
| 99 | -H |  | 262,1 | C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₂ | 175-178 | 10,69 | 10,83 | 0 |
| 100 |  | CH ₂ C≡CH | 224,2 | C ₁₁ H ₁₆ O ₃ N ₂ | 166-167 ^{a)} | 12,49 | 12,82 | 0 |

^{a)} voir réf. ²⁾; F. 161-162°.

i) *Carbamate du (propyn-1'-yl-1')-1-cyclohexanol-1*. Le carbamate a été préparé par le procédé A; on recristallise dans le cyclohexane; F. 140 à 141° ³²⁾.

C₉H₁₆O₂N (169,21) Calculé N 7,72% Trouvé N 7,84%

³²⁾ SCHERING, Br. belge 518 938 (1953).

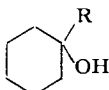
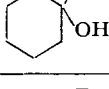
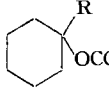
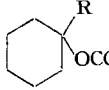
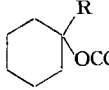
j) *Carbamate de l'alcool propargylique*, préparé d'après la méthode A; Eb. 115–117°/15 Torr, F. 49–50°.

$C_4H_5O_2N$ (99,08) Calculé N 14,14% Trouvé N 14,20%

k) *Monoalcoylcarbamates* (tab. 9). Ils ont été obtenus par réaction de l'isocyanate d'alcoyle sur le carbinol propynylique³³⁾.

Dans un tube à pression, on mélange 0,125 mole de carbinol avec 5,7 g (0,1 mole) d'isocyanate de méthyle et 2,5 ml de triéthylamine. On maintient l'ampoule scellée 10 jours à 60°. Après refroidissement, on reprend le mélange réactionnel par l'éther et lave à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau. Chaque lavage doit être exécuté plusieurs fois jusqu'à l'obtention

Tableau 12. Effet sur l'activité hypnotique de la saturation progressive de la triple liaison acétylénique

| N° | Formule | R | P.M. | Formule brute | F. °C ou Eb. °C/Torr | % N | | Activité hypnotique | |
|-------|---|----------------------|-------|--------------------|----------------------|-------|------|---------------------|----------|
| | | | | | | Calc. | Tr. | Dose mg/kg i.p. | en min |
| 35 |  | $-CH_2C\equiv CH$ | 138,2 | $C_{19}H_{14}O$ | 56–57 | | | 250 | 53 ± 18 |
| 41 |  | $-CH_2\cdot CH=CH_2$ | 140,2 | $C_9H_{16}O$ | Eb. 80–82/13 | | | 250 | 30 ± 25 |
| 62 |  | $-CH_2C\equiv CH$ | 181,2 | $C_{10}H_{15}O_2N$ | 98–100 | 7,72 | 7,75 | 175 | 225 ± 47 |
| 101 |  | $-CH_2CH=CH_2$ | 183,2 | $C_{10}H_{17}O_2N$ | Eb. 107–8/0,5 | 7,65 | 7,70 | 175 | 58 ± 21 |
| 102+) |  | $-CH_2CH_2CH_3$ | 185,2 | $C_{10}H_{19}O_2N$ | 80–81 | 7,57 | 7,65 | 175 | 34 ± 22 |

+) obtenu par hydrogénation catalytique du [62].

d'eaux de lavage incolores (ceci pour éliminer les produits secondaires). On sèche l'extrait étheré au sulfate de sodium, chasse l'éther et distille le résidu sous vide. La fraction méthylcarbamate est redistillée.

l) *Dialcoylcarbamates* (tab. 10). Cette série de dérivés a été synthétisée par réaction du chlorure de dialcoylcarbaminoyle sur le carbinol propynylique.

Dans une ampoule scellée, on mélange 0,05 mole de carbinol, 5 ml de pyridine et 8 g de chlorure de diéthylcarbaminoyle. On laisse une nuit à 100°. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait à l'éther; on lave l'extrait étheré à l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau, avec une solution diluée d'hydrogénocarbonate de sodium et puis à l'eau. On sèche la solution étherée au sulfate de sodium, on élimine l'éther et distille le résidu sous vide.

m) *Allophanates* (tab. 11). Ils ont été synthétisés par réaction pendant 24 à 36 h d'une solution étherée d'acide cyanique sur le carbinol propynylique.

RÉSUMÉ

La synthèse d'une série de carbinols, esters et carbamates propynyliques est décrite. Certains de ces produits ont manifesté une activité hypnotique intéressante, et parmi ceux-ci surtout le carbamate de (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1.

Laboratoires de Recherches LABAZ
Directeur: Dr G. DELTOUR
Bruxelles 12

³³⁾ HOUBEN-WEYL, 8/1, 141 (1952).