

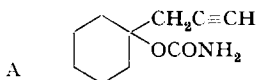
## 258. Dérivés propargyliques

2<sup>e</sup> mémoireCarbinols propynyliques et leurs carbamates<sup>1)</sup>

par P. LÄUGER†, M. PROST et R. CHARLIER

(24 VIII 59)

Dans un premier mémoire<sup>1a)</sup> nous avons décrit la synthèse et les propriétés pharmacologiques de carbinols propynyliques secondaires et tertiaires, et de leurs esters. Cette étude a abouti à la mise en évidence de l'activité hypnotique particulièrement favorable du carbamate de (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1 (A):

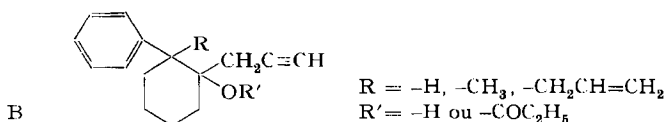


Partant de cette molécule et effectuant certaines modifications de sa structure, nous avons cherché à préciser à quels groupements fonctionnels se rattachent les propriétés pharmacologiques qui la caractérisent. On pouvait notamment se demander si, tout en étant renforcées par le caractère particulier du radical propargylique, les propriétés pharmacologiques de cette molécule étaient imputables à son caractère d'uréthane ou étaient liées, d'une façon ou d'une autre, à la copule cyclanolique.

Dans ce but, nous avons synthétisé trois séries de dérivés:

*1<sup>re</sup> série.* Conservation du groupement carbaminoyle, mais modification du coefficient de solubilité hydro-lipophile de la molécule par introduction de substituants appropriés sur le radical carbaminoyle du carbamate de (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1. Notons cependant que le maximum de solubilité dans l'eau ainsi atteint n'a jamais dépassé 1%.

*2<sup>e</sup> série.* Suppression du radical carbaminoyle et modification, par des substituants aryliques et alcoyliques, de la partie cyclanolique de la molécule (B):



En principe, si l'activité pharmacologique du carbamate de (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1 était intrinsèquement liée à la partie cyclanolique de la molécule, les modifications ainsi réalisées devraient exalter cette activité, du moins par rapport au propynyl-cyclohexanol. En effet:

1<sup>o</sup> On connaît l'intérêt potentiel de la structure phényl-2-cyclohexyle en matière d'action centrale, puisqu'elle est présente dans la constellation de la morphine<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> 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.

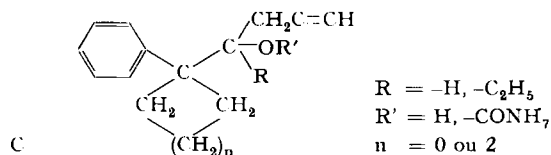
<sup>1a)</sup> P. LÄUGER, M. PROST & R. CHARLIER, *Helv.* **42**, 2379 (1959).

<sup>2)</sup> J. G. MURPHY & E. L. MAY, *J. org. Chemistry* **19**, 615 (1954).

2° L'alourdissement de la molécule et la tentative d'augmentation de sa liposolubilité ont été effectués dans le but de dégager la participation du radical cyclanolique aux propriétés globales de la molécule fondamentale.

3° La double substitution réalisée en position 2 pour certains termes peut conférer à la molécule une certaine rigidité, propriété qui, parfois, s'est avérée favorable à l'exaltation de propriétés pharmacologiques.

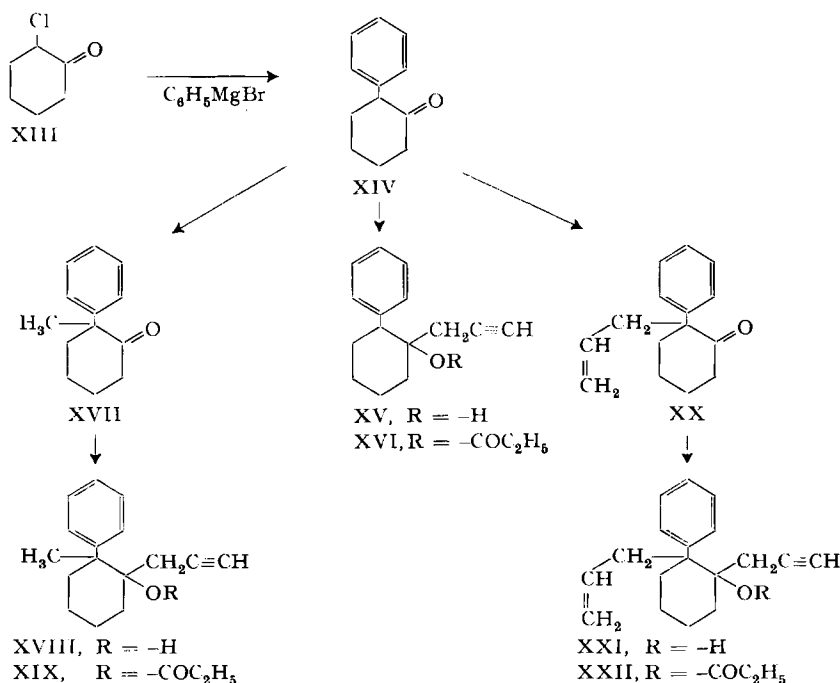
3<sup>e</sup> série. Retour aux fonctions carbaminoyle et cycloalcoyle de la structure fondamentale, mais le radical propynylique n'est plus directement branché sur le cycloalcane. Pour ce type de structure nous avons choisi la configuration générale (C):



La partie phényl-cycloalcoylique de cette structure semblait particulièrement intéressante à adopter en raison de sa présence dans les dérivés actifs de l'acide cyclopentanecarboxylique<sup>3)</sup>.

Pour synthétiser les dérivés de la première série on fait réagir une solution du chloroformiate de (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1 avec les différentes amines en présence d'une base tertiaire.

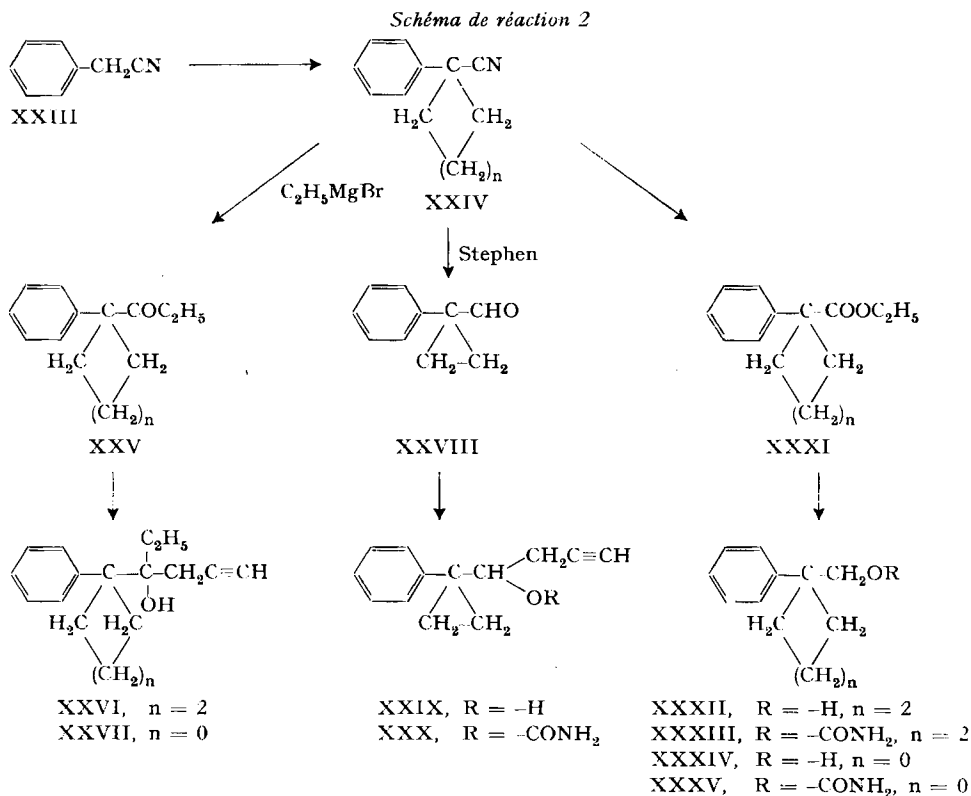
Schéma de réaction 1



<sup>3)</sup> a) GEIGY A.G., Br. suisse 234 452 (1945); b) H. MORREN, Br. belge 520 988 (1953).

La synthèse des substances de la deuxième série (schéma de réaction 1) s'effectue à partir des cyclohexanones substituées, que l'on fait réagir avec le complexe aluminium - bromure de propargyle. Le cyclohexanol obtenu est ensuite estérifié. La synthèse des carbamates s'est avérée impossible dans cette série; tous les essais effectués ont conduit à la récupération partielle du carbinol mis en œuvre.

La synthèse des dérivés de la troisième série a été réalisée suivant le schéma de réaction 2; les carbinols ont été obtenus par la réaction habituelle.



### Résultats pharmacologiques

Les résultats de l'étude pharmacologique sont incorporés dans les tableaux groupant les caractères physico-chimiques des produits préparés. La méthode de détermination du pouvoir hypnotique a été décrite antérieurement<sup>1a</sup>).

*1<sup>re</sup> série.* La substitution sur le radical carbaminoyle entraîne dans tous les cas une diminution d'activité qui, dans la plupart des cas, va jusqu'à la disparition complète de celle-ci. Seul le dérivé I conserve une certaine activité; la substitution semble respecter la part qui revient au groupement carbaminoyle parmi les facteurs qui confèrent des propriétés hydrophiles à la structure fondamentale. Par contre, toutes les substitutions tendant à favoriser les propriétés lipophiles s'avèrent défavorables. On peut donc conclure à une importance prédominante, dans la structure étudiée, du radical carbaminoyle non substitué.

2<sup>e</sup> série. Le radical phényl-2-cyclohexyle nous a conduits vers une diminution d'activité; les esters sont dépourvus de toute activité, même sédative. Ce fait est en accord avec les observations de notre 1<sup>er</sup> mémoire<sup>1a</sup>).

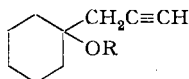
3<sup>e</sup> série. La structure cycloalcoyle adoptée ne s'avère intéressante qu'en conjonction avec le radical carbaminoyle; par elle-même elle n'apporte aucun élément nouveau.

**Partie expérimentale**

Les F. ont été déterminés au bloc KOFER (précision environ 2°). Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire d'analyse (Mr. M. CLARET). Les dosages C et H ont été exécutés par le laboratoire d'analyse A. BERNHARDT à Mülheim/Ruhr (Allemagne). 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. *Carbamates substitués du propynyl-cyclohexanol* (tab. 1). Selon le procédé A antérieurement décrit, on prépare une solution toluénique de l'ester chloroformique du (propyn-2'-yl-1')-1-cyclo-

Tableau 1. *Carbamates divers du propynyl-cyclohexanol*



N°	R	P.M.	Formule brute	F: °C	Eb. °C/Torr	% N		Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.)
						Calc.	Tr.	
I	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	225,3	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N	90-92		6,21	6,20	69 ± 16
II	-CONHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	267,3	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	35-37	135/0,5	5,24	5,26	0
III	-CONH-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	238,27	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	116		11,75	11,76	0
IV	-CONHCH <sub>2</sub> CON	292,3	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	83-84		9,61	9,50	14 ± 3
V	-CONH-  -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	301,4	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N	100-102		4,65	4,89	0
VI	-CONH-CH <sub>2</sub> -	271,3	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N		165-169/ 0,25	5,16	5,15	0
VII	-CONH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	285,4	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N		160/0,1	4,90	4,96	0
VIII	-CONH-	263,4	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	100		5,31	5,36	0
IX	-CONH-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	349,5	C <sub>22</sub> H <sub>39</sub> O <sub>2</sub> N		180/0,2	4,00	4,01	0
X	-CON(CH <sub>3</sub> )-	271,3	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N		135/0,05	5,16	4,80	0
XI	-CON-	249,3	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N		116-118/ 0,25	5,61	5,67	0
XII	-CON-	251,3	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N		112-113/ 0,4	5,57	5,56	0

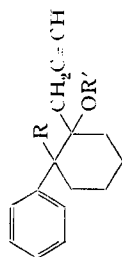


Tableau 2. *Alcoyl-2-phényl-2-(propyl-2'-yl-1'-)-1-cyclohexanols-1 XV, XVIII et XXI | R' = H; et leurs esters propioniques XVI, XIX et XXII | R' = -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.*

N°	R	P.M.	Formule brute	Eb. °C./Torr	F. °C	n/D	Rdt.	°C		% H		Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.)
								Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XV	-H	214,3	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O	102-103/0,05		1,5480/27,5	73%	84,06	83,93	8,46	8,35	sédation
XVIII	-CH <sub>3</sub>	228,3	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O	110-115/0,2	53 ± 1	1,5435/23	70%	84,16	84,51	8,79	8,79	sédation
XXI	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	254,3	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O	111-117/0,1	68 ± 1	1,5550/23,5	71%	85,00	84,82	8,72	8,72	sédation légère
XVI	-H	270,3	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	110-113/0,15		1,5286/25		79,92	80,04	8,20	7,99	0
XIX	-CH <sub>3</sub>	284,4	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	130-133/0,25		1,5380/23		80,23	80,22	8,50	8,35	0
XXII	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	309,4	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	125-135/0,3		1,5465/23,5		81,12	81,34	8,47	8,38	0

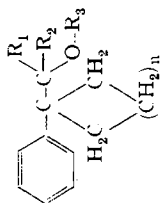


Tableau 3. *Carbinols et carbamates phényl-1-cycloalcoylques-1*

N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	P.M.	Formule brute	Eb. °C./Torr	F. °C	n/D	°C		% C		% H		Activité hypnotique en min (250 mg/kg i.p.)
										Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XXVI	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	-H	2	242,3	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O	130-131/0,7		1,5447		84,25	84,06	9,15	9,16	0	
XXXII	-H	-H	-H	2	176,2	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O	142-144/10				81,79	81,87	9,15	9,45	28 ± 10	
XXXIII	-H	-H	-CONH <sub>2</sub>	2	219,3	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N		96							200 ± 106	
XXVII	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	0	214,3	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	88/0,2				84,01	83,95	8,46	8,34	0	
XXIX	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	0	186,2	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O	130-134/11				83,85	83,47	7,57	7,45	0	
XXX	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	CONH <sub>2</sub>	0	229,3	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	135				6,10	6,15			17 ± 6	
XXXIV	H	-H	H	0	148,2	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O	117-122/112		1,5398		81,03	80,80	8,15	8,16	8 ± 4	
XXXV	-H	H	-CONH <sub>2</sub>	0	191,2	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	72				7,32	7,39			170 ± 35	

hexanol-1<sup>1a</sup>). Après élimination du chlorhydrate de triméthylamine et de l'excès de phosgène par lavage à l'eau, on sèche la solution sur du chlorure de calcium anhydre.

On fait réagir, sous agitation, 0,1 mole de chloroformiate en solution toluénique avec 0,1 mole de triméthylamine, également en solution toluénique; on introduit dans ce mélange 0,12 mole de l'amine correspondante dissoute dans du toluène. On maintient le mélange réactionnel pendant 24 h à la température ambiante, puis on ajoute un peu d'eau et d'éther. On lave l'extrait étheré successivement avec très peu d'eau, à l'acide sulfurique à 10% et à l'eau. Après séchage, on élimine les solvants et on isole le produit soit par distillation, soit par cristallisation.

*N*-(Acétamido)-carbamate de propynyl-cyclohexanol [III]. On laisse réagir vers 0°, pendant 5 jours, 2,0 g de *N*-(méthyl-carbéthoxy)-carbamate [II] avec une solution d'ammoniaque à 38%. Puis on ajoute de l'eau et de l'éther et on procède à l'isolement habituel.

2. *Dérivés de la phényl-2-cyclohexanone* (schéma de réaction 1). – *Dérivés cétoniques*. La chloro-2-cyclohexanone [XIII], la phényl-2-cyclohexanone [XIV] et la méthyl-2-phényl-2-cyclohexanone [XVII] ont été obtenues selon le procédé décrit par NEWMAN<sup>4</sup>).

L'allyl-2-phényl-2-cyclohexanone [XX] a été obtenue par un procédé analogue à celui qui a été décrit pour [XVII]; Eb. 100–105°/0,45 Torr, on isole 28,1 g (77%),  $n_{24} = 1,5470$ .

$C_{15}H_{18}O$  (215,30) Calculé C 83,67 H 8,89% Trouvé C 83,53 H 8,87%

*Phényl-2- et alcoyl-2-phényl-2-propynyl-1-cyclohexanol-1* (tab. 2, n° XV, XVIII et XXI). Les carbinols ont été obtenus par le procédé au bromure de propargyl-aluminium décrit antérieurement<sup>1a</sup>).

*Esters* (tab. 3, n° XVI, XIX et XXII). Nous les avons préparés en estérifiant les carbinols en solution toluénique par le chlorure de propionyle en présence de diétylaniline au bain-marie pendant 16 h.

3. *Dérivés phényl-cycloalcoyliques* (schéma de réaction 2). – *Phényl-1-cyano-1-cyclopentane* [XXIV, n = 2]. Nous l'avons synthétisé à partir du cyanure de benzyle [XXIII] selon les indications de TILFORD<sup>5</sup>) et LEVSHINA<sup>6</sup>); Eb. 148–153°/20 Torr, rdt. 78%.

*Phényl-1-cyano-1-cyclopropane* [XXIV, n = 0]. Obtenu par un procédé analogue; Eb. 133 à 137°/30 Torr, rdt. 63% (TILFORD<sup>5</sup>), Eb. 120–122°/16 Torr).

*Phényl-1-propionyl-1-cyclopentane* [XXV, n = 2]. On ajoute 12,8 g de phénylcyclopentanitrile à une solution étherée d'iode d'éthylmagnésium préparée à partir de 2,2 g de magnésium et 14,1 g d'iode d'éthyle. L'addition terminée, on chauffe 2 h à reflux. On verse le mélange sur de l'eau glacée et on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué. On procède à l'isolement habituel et purifie la cétone par distillation; Eb. 145°/14 Torr, rdt. 12,3 g (40%).

Dinitrophénylhydrazone, F. 140°.

$C_{20}H_{23}O_4N_4$  (383,38) Calculé N 14,81% Trouvé N 14,90%

*Phényl-1-propionyl-1-cyclopropane* [XXV, n = 0], préparation analogue, Eb. 116–119°/13 Torr, rdt. 67%.

$C_{12}H_{14}O$  (174,23) Calculé C 82,73 H 8,09% Trouvé C 82,50 H 8,02%

(*Phényl-1'-cyclopentyl-1'*)-éthyl-propynyl-carbinol [XXVI, tab. 3] et (*phényl-1'-cyclopropyl-1'*)-éthyl-propynyl-carbinol [XXVII, tab. 3]. Obtenus par le procédé au bromure d'aluminium-propargyle.

*Phényl-1-formyl-1-cyclopropane* [XXVIII]. Nous l'avons préparé à partir de XXIV, n = 0, par la réduction de STEPHEN; Eb. 104–106°/12 Torr, F. 82–84°.

Dinitrophénylhydrazone, F. 189°.

$C_{16}H_{15}O_4N_4$  (327,31) Calculé N 17,11% Trouvé 17,40%

(*Phényl-1'-cyclopropyl-1'*)-propynyl-carbinol [XXIX, tab. 3]. Préparé par le procédé au bromure d'aluminium-propargyle. Le carbamate correspondant [XXX, tab. 3] a été synthétisé par la méthode A décrite antérieurement<sup>1a</sup>).

<sup>4</sup>) M. S. NEWMAN & M. D. FARBMAN, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1550 (1944).

<sup>5</sup>) C. H. TILFORD, M. G. VAN CAMPEN & R. S. SCHELTON, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2902 (1947).

<sup>6</sup>) K. V. LEVSHINA & S. J. SERGIEVSKAJA, Ž. obšč. Chim. **22**, 2189 (1952); Chem. Abstr. **43**, 584 (1954).

*Phényl-1-cyclopentane-carboxylate d'éthyle* [XXXI, n = 2]. Nous avons utilisé le procédé de VAN HEYNINGEN<sup>7)</sup>; Eb. 142–144°/10 Torr, n<sub>20</sub> = 1,5145, rdt. 90%.

*Phényl-1-cyclopropane-carboxylate d'éthyle* [XXXI, n = 0]. Il a été préparé par un procédé analogue; Eb. 117–118°/11 Torr (KONDO<sup>8)</sup>, Eb. 129–133°/21 Torr), n<sub>23</sub> = 1,5085, rdt. 66%.

(*Phényl-1'-cyclopentyl-1'*)-méthanol [XXXII, tab. 3] et (*phényl-1'-cyclopropyl-1'*)-méthanol [XXXIV, tab. 3]. Synthétisés par réduction des esters correspondants par le butylate sodique.

Les carbamates correspondants [XXXIII et XXXV, tab. 3] ont été préparés par la méthode A décrite antérieurement<sup>1a)</sup>.

#### RÉSUMÉ

La synthèse de trois séries de dérivés du (propyn-2'-yl-1')-1-cyclohexanol-1 (A) est décrite et leur activité hypnotique déterminée.

Laboratoires de Recherches LABAZ

Directeur: Dr G. DELTOUR

Bruxelles 12

<sup>7)</sup> E. VAN HEYNINGEN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4861 (1952).

<sup>8)</sup> H. KONDO, T. NOZOME & H. TSUKAMOTO, Ann. Rep. ITSUU Lab. (Japan) **6**, 53 (1955); Chem. Abstr. **50**, 10110 (1956).

## 259. Die Bufogenine des Paratoidensekretes von *Bufo arenarum* HENSEL<sup>1)</sup>

Über Krötengifte, 20. Mitteilung<sup>2)</sup>

von R. REES, O. SCHINDLER, V. DEULOFEU und T. REICHSTEIN

(17. IX. 59)

Aus dem Sekret der in Argentinien lebenden Kröte *Bufo arenarum* HENSEL haben CHEN, JENSEN & CHEN<sup>3)</sup> sowie JENSEN<sup>4)</sup> Kristalle isoliert, die sie als Arenobufagin bezeichneten. Wenig später haben DEULOFEU<sup>5)</sup>, DUPRAT<sup>6)</sup>, sowie DEULOFEU und Mitarb.<sup>7)</sup> über die Isolierung von Kristallen aus gleichem Material berichtet. Kurz darauf beschrieben WIELAND & BEHRINGER<sup>8)</sup> die Gewinnung von Kristallen aus analogem Sekret, die sie Arenobufagin nannten. Da es sich als unmöglich erwies, festzustellen, ob alle oben erwähnten Präparate im wesentlichen dasselbe Genin enthielten<sup>9)</sup>, haben SCHRÖTER und Mitarb.<sup>10)</sup> kürzlich vorgeschlagen, das Original-

<sup>1)</sup> Auszug aus Diss. R. REES, Basel 1959.

<sup>2)</sup> 19. Mitteilung: M. BHARUCHA, H. JÄGER, K. MEYER, T. REICHSTEIN & O. SCHINDLER, Helv. **42**, 1395 (1959).

<sup>3)</sup> K. K. CHEN, H. JENSEN & A. L. CHEN, J. Pharmacol. & exp. Therap. **49**, 1 (1933).

<sup>4)</sup> H. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1765 (1935).

<sup>5)</sup> V. DEULOFEU, Bol. soc. quim. Peru **6** (Nr. 3), 27 (1940); Chem. Abstr. **35**, 1427 (1941).

<sup>6)</sup> E. DUPRAT, Thesis Facultad de Ciencias Exact. Fis. Nat. Buenos Aires 1941.

<sup>7)</sup> V. DEULOFEU, E. DUPRAT & R. LABRIOLA, Nature **145**, 671 (1940).

<sup>8)</sup> H. WIELAND & H. BEHRINGER, Liebigs Ann. Chem. **549**, 209 (1941), bes. S. 234.

<sup>9)</sup> Ohne chromatographische oder ähnliche Methoden ist es sehr schwer, einheitliche Bufogenine aus Gemischen zu isolieren. Zur Reinheitskontrolle ist das Paperchromatogramm besonders wertvoll. Diese Methode war zur Zeit der Isolierung der früheren Präparate kaum bekannt.

<sup>10)</sup> H. SCHRÖTER, CH. TAMM, T. REICHSTEIN & V. DEULOFEU, Helv. **41**, 140 (1958).