

keit wie Alanin). Daraus kann allerdings nicht auf Identität geschlossen werden, da viele Argininpeptide bei der Elektrophorese und im Papierchromatogramm fast gleich schnell wandern. Wie der Naturstoff, bindet auch die synthetische Verbindung Eisen(III) sehr leicht in komplexer Form.

Zu unserer Überraschung war die synthetische Verbindung, deren Identität durch verschiedene Abbauversuche bestätigt worden war, am isolierten Meerschweinchen-ileum jedoch völlig unwirksam (Dosen bis zu 10 γ /ml). Entweder sind also in der natürlichen Molekel strukturelle Feinheiten vorhanden, die von den Abbau- und Synthese-Methoden nicht erfasst bzw. nicht verwirklicht worden sind (spezielle Konstellation, D-Aminosäurereste, Sekundärstrukturen?), oder aber die Aminosäuresequenz der natürlichen Bradykinine ist eine andere.

SUMMARY

For comparison with «snake-venom bradykinin»¹), the octapeptide H·Arg-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg·OH was synthesized (sequence proposed by ELLIOTT for «trypsin bradykinin»⁴)). The synthetic product showed no bradykinin activity when tested on the isolated guinea-pig ileum.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

144. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor I

Préparation du fluoro-l-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane et de son dérivé dicarbamylé

par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, A. R. Sussmann et J. Rabinowitz**

(20 IV 60)

L'introduction d'un atome (ou de plusieurs atomes) de fluor dans certains composés biologiquement actifs peut modifier de manière frappante l'action pharmacologique de ces produits. Ainsi, dans la série des dérivés de la cortisone, l'introduction d'un atome de fluor augmente, selon sa position dans ces molécules, de façon très appréciable l'effet pharmacologique de ces dérivés¹). Par fluoration du noyau pyridique de l'acide nicotique²) et de ses amides³), on a obtenu des antimétabolites de l'acide nicotique. Par contre, si on introduit un atome de fluor dans les restes alcoyle des

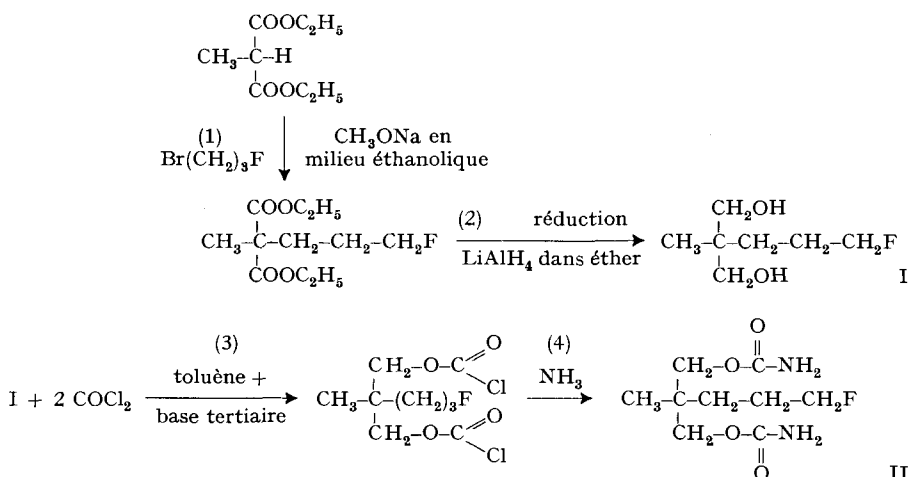
¹) J. FRIED, J. E. HERZ, E. F. SABO, A. BORMAN, F. M. SINGER & P. NUMEROF, J. Amer. chem. Soc. 77, 1070 (1955).

²) G. F. HAWKINS & A. ROE, J. org. Chemistry 14, 328 (1949); R. D. BEATY & W. K. MUSGRAVE, J. chem. Soc. 1951, 3512.

³) J. T. MINOR, G. F. HAWKINS, C. A. VANDERWERF & A. ROE, J. Amer. chem. Soc. 71, 1125 (1949); A. ROE, U. S. P. 2 516 830 du 25 VII 1950.

acides dialcyl-5,5-barbituriques, l'effet pharmacologique de ces derniers se trouve très fortement diminué⁴⁾.

Le dérivé dicarbamylé du méthyl-2-propyl-2-propane-diol-1,3 (di-hydroxyméthyl-2,2-pentane) est utilisé comme tranquillisant⁵⁾. Nous avons préparé un dérivé monofluoré de ce diol, soit le fluoro-1-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane (I), à partir du bromo-1-fluoro-3-propane déjà décrit⁶⁾, ainsi que son dicarbamate II. Voici le schéma de préparation de ces corps:



La réaction (1) ne présente pas de difficultés; la séparation de l'ester malonique fluoré cherché d'avec l'ester initial qui n'a pas réagi exige un fractionnement soigneux. La réaction (2) ne peut se faire qu'avec des agents réducteurs vis-à-vis desquels le fluor organique est relativement stable. La méthode de BOUVEAULT & BLANC⁷⁾ n'est pas indiquée car après traitement de l'ester fluoré avec du sodium et de l'alcool on retrouve la majeure partie du fluor sous forme minéralisée; par contre, l'hydrure de lithium et d'aluminium attaque plutôt les fonctions éthoxycarboxyle que le fluor organique, de sorte qu'en travaillant avec la quantité stoechiométrique de LiAlH₄ pour la réduction des fonctions -COOC₂H₅ en -CH₂OH, on obtient le diol fluoré I désiré avec un rendement de plus de 40%. Les deux derniers stades (3) et (4) se font selon LUDWIG et coll.⁸⁾ comme pour les dérivés non fluorés et avec des rendements semblables, le fluor organique étant intégralement conservé au cours de ces dernières opérations.

Partie expérimentale. – *Bromo-1-fluoro-3-propane*, préparé selon HOFMANN⁶⁾ avec quelques modifications comme suit: 750 g (3,75 moles) de dibromo-1,3-propane, 465 g d'éthylène-glycol et 324 g (5,55 moles) de KF bien sec sont chauffés 14 h sous bonne agitation à 90–95°. Après 5 h de repos à la température ordinaire on ajoute 930 ml d'eau. On sépare la phase organique (plus lourde) et la sèche sur CaCl₂. Un fractionnement à la pression ordinaire (730 Torr)

⁴⁾ W. F. BRUCE & R. DE V. HUBER, J. Amer. chem. Soc. 75, 4668 (1953); F. L. M. PATTERSON, Nature 174, 737 (1954).

⁵⁾ C. HENDLEY, T. LYNES & F. BERGER, Proc. Soc. exp. Biology Med. 87, 608 (1954).

⁶⁾ F. W. HOFMANN, J. org. Chemistry 14, 105 (1949); 15, 425 (1950).

⁷⁾ L. BOUVEAULT & G. BLANC, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 37, 60 (1903).

⁸⁾ B. J. LUDWIG & E. C. PIECH, J. Amer. chem. Soc. 73, 5779 (1951).

fournit les fractions suivantes: 1. 40–42°; 11,2 g de difluoro-1,3-propane; 2. 100–103°; 90,4 g du bromofluoropropane cherché; 3. 165–170°; 199 g de dibromopropane récupéré. Le rendement en bromo-1-fluoro-3-propane est donc de 25% compte tenu du dibromopropane récupéré.

Ester méthylique de l'acide méthyl-(fluoro-3-propyl)-malonique. On le prépare selon le procédé classique d'alcoylation d'esters maloniques (p. ex.⁹⁾), à l'aide du bromofluoropropane: 37,8 g de CH_3ONa (0,7 mole) sont dissous dans 350 ml d'alcool absolu. On ajoute 124,6 g (0,7 mole) de méthylmalonate d'éthyle commercial puis, goutte à goutte et sous bonne agitation, 98,7 g (0,7 mole) de bromo-1-fluoro-3-propane. Cette opération doit se faire très lentement (en 45 min au moins) afin que la réaction ne devienne pas trop violente. L'introduction achevée, on chauffe encore 1 h à reflux. Après refroidissement, on filtre du NaBr précipité et ajoute au filtrat 210 ml d'eau. On sépare la phase organique (inférieure) de la phase aqueuse. (Si on n'élimine pas d'abord le bromure de sodium, la phase aqueuse contenant alors la totalité de ce sel est la plus lourde.) On extrait la phase aqueuse à l'éther, ajoute cet extrait à la phase organique séparée d'abord et sèche le tout au CaCl_2 . Après filtration et élimination de l'éther et de l'alcool par distillation, on fractionne le résidu sous vide de la trompe à eau avec une colonne de 20 cm. On recueille trois fractions: 1. 87–110°/12 Torr; 34,3 g constitués principalement par du méthylmalonate d'éthyle; 2. 115–135°/12 Torr; 91,3 g de méthyl-fluoropropyl-malonate d'éthyle brut; 3. 135–150°/12 Torr; 3,0 g de produit non identifié. Le rendement en ester malonique fluoré brut est donc de 55,7% par rapport au méthylmalonate d'éthyle mis en œuvre, et de 75% si on tient compte de l'ester malonique de départ récupéré. La fraction 2, redistillée sous 11 Torr, a donné après une tête de 2,6 g passant à 115–121°, 86,5 g de méthyl-fluoropropyl-malonate d'éthyle passant à 121–128°, suffisamment pur pour la suite des opérations; résidu 2,0 g. Pour l'analyse, le produit a été redistillé: Eb. 121–123°/11 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}$ Calc. F 8,1% P.M. 234 Tr. F 7,6% P.M. 239 (par sap. acide)

Fluoro-1-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane (I). Pour la réduction de l'ester malonique substitué précédemment en dialcool par LiAlH_4 nous nous sommes inspirés des indications de YALE *et al.*¹⁰⁾: A une suspension de 13,0 g de LiAlH_4 (0,34 mole) dans 750 ml d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte sous bonne agitation une solution de 80 g (0,34 mole) de méthyl-fluoropropyl-malonate d'éthyle dans 200 ml d'éther anhydre et chauffe ensuite 15 min à reflux. (Il n'est pas nécessaire de chauffer au début, la chaleur de la réaction suffisant à maintenir l'ébullition jusqu'à achèvement de l'addition de l'ester.) On refroidit alors le mélange dans un bain de glace et introduit prudemment petit à petit 200 ml d'eau. On acidifie ensuite par HCl 2N jusqu'à réaction acide de la phase aqueuse. On sépare la phase organique et extrait la phase aqueuse encore par 2×100 ml d'éther. Les solutions étherées réunies sont séchées sur MgSO_4 . Par évaporation de l'éther on obtient 26 g d'un résidu épais qui cristallise peu à peu à la glacière. On essore ces cristaux et les lave avec de l'hexane sec. On obtient ainsi 15,1 g de diol I pur, F. 49–50,5°. Le filtrat et la liqueur de lavage réunis sont additionnés d'éther, séchés sur MgSO_4 , évaporés, etc., et donnent encore 6,3 g de diol pur, F. 47–49°. (En répétant sur le nouveau filtrat ces opérations on obtient encore 3,0 g d'un produit moins pur, cristallisant difficilement.) Rendement total en produit pur 21,4 g (42%).

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{F}$ Calc. C 56,0 H 10,0 F 12,7% Tr. C 56,2 H 10,1 F 12,8%

Dicarbamate du fluoro-1-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane (II). Le diol fluoré I est transformé en dicarbamate par la méthode classique: action de COCl_2 puis de NH_3 ⁹⁾. – A une solution de 9,9 g (0,1 mole) de phosgène dans 100 ml de toluène, refroidie à –10°, on ajoute une solution de 7,5 g (0,05 mole) de fluoro-di-hydroxyméthyl-pentane I et de 19 g (0,1 mole) d'antipyrine dans 50 ml de chloroforme, goutte à goutte et sous bonne agitation, à une vitesse telle que la température interne se maintienne à –5° env. On laisse reposer ce mélange 12 h à température ordinaire pour la cristallisation complète du chlorhydrate d'antipyrine. Après filtration de ce dernier, on transforme le chlorocarbonate présent dans la solution, en carbamate par saturation avec NH_3 , en refroidissant la solution pendant cette opération. Au fur et à mesure de leur formation, le dicarbamate et le chlorure d'ammonium précipitent. A la fin de l'opération, on les filtre et lave le

⁹⁾ E. STIASNY, Mh. Chem. 12, 593 (1891).

¹⁰⁾ H. L. YALE, E. J. PRIBYL, W. BRAKER, J. BERNSTEIN & W. A. LOTT, J. Amer. chem. Soc. 72, 3716 (1950).

mélange sur le filtre avec 125 ml d'eau froide pour dissoudre le NH_4Cl . On obtient ainsi 9,7 g de dicarbamate II brut qu'on dissout dans de l'eau bouillante (env. 15 ml par g). Par cristallisation à froid on obtient un premier jet de 5,2 g, puis après concentration des eaux-mères sous vide un second jet de 0,6 g purs; total 5,8 g (50% par rapport au diol I) de dicarbamate II pur, F. 101–102°. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}$ Calc. C 45,8 H 7,21 N 11,9 F 8,05% Tr. C 46,6 H 7,39 N 12,3 F 7,8%

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

SUMMARY

The synthesis of 1-fluoro-4,4-di-hydroxymethyl-pentane (I) and its dicarbamate (II) is described. (I) is obtained by classical alkylation of methylmalonic ester with 1-bromo-3-fluoro-propane and subsequent reduction with LiAlH_4 of the fluorinated diester obtained. Treated with phosgene and ammonia, the diol (I) yields the dicarbamate (II).

Laboratoire de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

145. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor II¹⁾

Sur la synthèse et l'estérification d'amino-alcools fluorés

par Emile Cherbuliez, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

Nous nous sommes proposés de préparer quelques amino-alcools fluorés et quelques-uns de leurs esters afin de déterminer si l'introduction d'un ou de plusieurs atomes de F dans les molécules d'amino-alcools et d'amino-esters modifie les propriétés pharmacologiques de ces produits.

Or, dans la littérature, on trouve peu d'exemples d'amino-alcools fluorés et surtout d'amino-alcools monofluorés.

Pour les préparer, nous nous sommes adressés d'une part aux alcools fluoro-halogénés (halogène = Cl, Br ou I), dans l'espoir que c'est l'halogène supérieur qui réagirait de préférence avec l'ammoniac ou les amines pour donner les dérivés fluorés voulus, et d'autre part, aux fluoro-époxydes qui devraient donner les aminoalcools fluorés par simple addition des amines correspondantes.

Ces deux procédés nous ont permis d'obtenir par réaction avec l'ammoniac (ou la phthalimide) et des amines primaires ou secondaires de manière plus ou moins satisfaisante des dérivés fluoro-hydroxylés possédant une fonction amino resp. primaire, secondaire et tertiaire. Mais pour l'obtention directe d'alcools fluorés à fonction ammonium quaternaire, on ne peut utiliser que la réaction entre alcools fluoro-halogénés et base tertiaire en milieu parfaitement anhydre (en vase clos lorsque l'amine est volatile); dès qu'il y a présence d'eau, on constate que les bases quaternaires formées ont une teneur beaucoup trop faible, voire nulle, en fluor. De même, en chauffant

¹⁾ 1^{re} communication: *Helv. 43*, 1132 (1960).