

CCA - 83

547.451:616-001.28:614.898

Hydroxycétones possédant une activité protectrice contre les effets des radiations léthales

N. P. Buu-Hoï et Denise Lavit

Institut du Radium, Université de Paris,
26, rue d'Ulm, Paris V^e

Manuscrit reçu le 4. 5. 1957

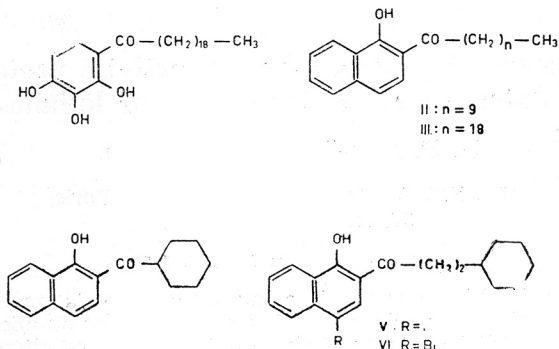
On a étudié la préparation au moyen de la méthode de Nencki, de plusieurs acides supérieurs aliphatiques ou alicycliques, avec le pyrogallol et l' α -naphтол; on obtien ainsi des cétones *o*-hydroxylées douées d'activité protectrice contre des doses léthales de rayons X. Il est en outre montré que la réaction de Nencki peut être appliquée au 1,6-dihydroxynaphtalène, lequel a donné avec l'acide caprylique le 1,6-dihydroxy-2-octanoynaphtalène.

Lacassagne, Duplan et Buu-Hoï¹ ont récemment montré à plusieurs reprises que certaines cétones dérivées de polyphénols tels que la pyrocatechine et le pyrogallol, ou des naphтоls, possèdent souvent une activité biologique importante comme agents protecteurs contre les irradiations totales de souris avec des doses léthales de rayons X; contrairement à ce que l'on observe avec des agents protecteurs connus tels que la cystéine ou la cystéinamine, dont l'action est extrêmement fugace, ces cétones-phénols peuvent conférer une protection importante même lorsque leur administration a été faite longtemps avant l'irradiation.² Selon les théories actuelles concernant le mécanisme biochimique des effets des irradiations, des réactions d'oxydation importantes se passent au sein des lipides de l'organisme, en particulier la formation d'hydroperoxydes toxiques dérivés des stéroïdes.³ L'idée vient alors de synthétiser des cétones phénoliques fortement liposolubles, qui pourraient se dissoudre et séjourner dans les lipides biologiques pendant des temps plus ou moins prolongés. De telles substances pourraient protéger non seulement contre les irradiations léthales, mais aussi contre la cancérisation par les radiations.

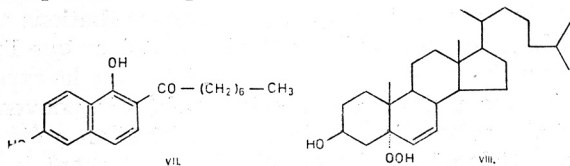
Nous avons ainsi été amenés à préparer des cétones dérivées d'une part, du pyrogallol et de l' α -naphтол, et d'autre part, d'acides supérieurs, aliphatiques ou alicycliques dont la structure serait favorable à une solubilisation importante des produits de la réaction dans les lipides. Nous avons utilisé dans ce but les acides hexahydrobenzoïque, β -cyclohexylpropionique, *n*-undécanoïque, et arachidique. La méthode de condensation utilisée est celle de Nencki, laquelle consiste à chauffer pendant plusieurs heures l'acide approprié avec le pyrogallol ou l' α -naphтол, en présence de chlorure de zinc anhydre.⁴

A partir du pyrogallol et de l'acide arachidique, nous avons ainsi obtenu le 4-arachidoylpyrogallol (I). Dans la série des 2-acyl-1-naphтоls, nous avons préparé de façon similaire le 2-undécanoyl-1-naphтол (II) et le 2-arachidoyl-1-naphтол (III). Avec les deux acides cyclaniques mentionnés plus haut, l' α -naphтол a fourni le 2-hexahydrobenzoyl-1-naphтол (IV) et le 2-(β -cyclohexylpropio-

nyl)-1-naphtol (V); cette dernière cétone, en solution dans l'acide acétique aqueux, fournit avec le brome le 4-bromo-2-(β -cyclohexylpropionyl)-1-naphtol (VI).



Enfin, nous avons constaté qu'on peut effectuer des réactions de Nencki avec le 1,6-dihydroxynaphtalène; avec l'acide caprylique, nous avons obtenu ainsi, avec de mauvais rendements d'ailleurs, le 2-octanoyl-1,6-dihydroxynaphtalène (VII). La structure que nous avons assignée à cette cétone est conforme au caractère *o*-hydroxycétonique de ce composé et au fait que les α -naphtols sont plus réactifs que les β -naphtols dans les réactions de Nencki.



Toutes les cétones ainsi préparées sont notablement solubles dans les lipides; les expériences biologiques montrent que le composé (I) possède (en injections intrapéritonéales et à la dose de 500 mg. par kg. d'animal) un pouvoir protecteur considérable contre les irradiations totales avec des doses léthales de rayons X chez la Souris (appliquées 30 minutes après les injections); les 2-acyl-1-naphtols sont nettement moins efficaces de ce point de vue, et l'activité de la dihydroxycétone (VII) est en cours de détermination. Quant au mécanisme d'action biologique de ces hydroxycétones, on doit le chercher probablement soit dans une inhibition de la formation photochimique de peroxydes toxiques du type de l'hydroperoxyde de cholestérol (formule VIII), soit dans une compétition avec des substrats biologiques pour la fixation de l'oxygène transporté par ces peroxydes. Cette question est actuellement étudiée dans notre laboratoire.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-Arachidoylpyrogallol (I)

Un mélange de pyrogallol anhydre (20 g.), d'acide arachidique (36 g.), et de chlorure de zinc fraîchement fondu et finement pulvérisé est chauffé à 165—170° pendant 7 heures. Après refroidissement, on triture la masse obtenue avec de l'eau bouillante, décante la couche aqueuse, et extrait le résidu avec du chloroforme; la solution

chloroformique de cétone est séchée sur du sulfate de sodium, et le solvant est chassé. Le résidu, distillé sous vide, fournit environ 6 g. de la cétone cherchée, qui bout à 308—310° sous 14 mm., et cristallise du cyclohexane sous forme de paillettes incolores, F. 101°.

Anal. C₂₆H₄₄O₄ (420.61) calculé: C 74.24; H 10.54%
trouvé: C 74.05; H 10.50%

2-Undécanoïl-1-naphtol (II)

On chauffe à 165—170° pendant 20 heures un mélange d' α -naphtol (40 g.), d'acide undécanoïque (41 g.), et de chlorure de zinc (32 g.), et le produit de la réaction est traité ensuite comme dans le cas précédent. On obtient ainsi 30.5 g. de la cétone (II), qui bout vers 270° sous 20 mm., et cristallise du cyclohexane (avec addition de noir animal) sous forme de paillettes nacrées, incolores, F. 70°, solubles dans la soude hydroalcoolique en donnant une coloration jaune.

Anal. C₂₁H₂₈O₂ (312.44) calculé: C 80.73; H 9.03%
trouvé: C 80.53; H 9.20%

2-Arachidoïl-1-naphtol (III)

On opère comme dans l'exemple précédent avec un mélange d' α -naphtol (9.4 g.), d'acide arachidique (17 g.) et de chlorure de zinc (7.5 g.), l'extraction du produit de la réaction se faisant toutefois avec du benzène. Rendement: 7.5 g. de cétone bouillant à 326—327° sous 16 mm., et cristallisant du cyclohexane sous forme d'aiguilles soyeuses, incolores, F. 91—92°.

Anal. C₃₀H₄₆O₂ (438.67) calculé: C 82.13; H 10.57%
trouvé: C 82.15; H 10.80%

2-Hexahydrobenzoïl-1-naphtol (IV)

On traite un mélange d' α -naphtol (15 g.), d'acide hexahydrobenzoïque (12 g.) et de chlorure de zinc (15 g.) dans les mêmes conditions que dans les exemples ci-dessus. Le rendement est de 5 g. en une cétone bouillant vers 238° sous 18 mm., et cristallisant du cyclohexane sous forme d'aiguilles soyeuses, incolores, F. 104°, solubles en jaune dans la soude hydroalcoolique.

Anal. C₁₇H₁₈O₂ (254.31) calculé: C 80.28; H 7.13%
trouvé: C 80.05; H 7.30%

2-(β -Cyclohexylpropionyl)-1-naphtol (V)

Préparée à partir de l' α -naphtol (40 g.), de l'acide β -cyclohexylpropionique (43 g.) et du chlorure de zinc (40 g.), cette cétone (23 g.) bout vers 257° sous 15 mm., et cristallise du cyclohexane sous forme de feuillets incolores, F. 79°.

Anal. C₁₉H₂₂O₂ (282.37) calculé: C 80.81; H 7.85%
trouvé: C 80.55; H 8.00%

4-Bromo-2-(β -cyclohexylpropionyl)-1-naphtol (VI)

A une solution tiède de la cétone ci-dessus (2 g.) dans 800 cc. d'acide acétique aqueux à 70%, on ajoute par petites portions, et en agitant, une solution de brome (1.1 g.) dans l'acide acétique (10 cc.); après refroidissement, on dilue à l'eau, essore le précipité formé, et le recristallise 2 fois dans l'acide acétique, ce qui fournit des aiguilles incolores, feutrées (1.5 g.), F. 85°, donnant avec l'acide sulfurique une halochromie jaune orangé.

Anal. C₁₉H₂₁O₂Br (361.27) calculé: C 63.15; H 5.81%
trouvé: C 62.92; H 5.91%

1,6-Dihydroxy-2-octanoïlnaphtalène (VII)

On chauffe pendant 20 heures à 170—180° un mélange de 1,6-dihydroxynaphtalène (12 g.), d'acide caprylique (11 g.) et de chlorure de zinc (10 g.); après refroidissement, on ajoute de l'eau et du xylène, et chauffe plusieurs heures au reflux sous

agitation pour pulvériser la masse. On élimine par essorage un solide noirâtre, décante la couche xylénique, la lave à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium, chasse le solvant, et distille le résidu sous haut vide. Le distillat recristallise du benzène sous forme de prismes jaunâtres (0.7 g.), F. 136°, donnant avec le chlorure ferrique en solution alcoolique une coloration verte intense, et avec l'acide sulfurique une halochromie jaune vif.

Anal. C₁₈H₂₂O₃ (286.36) calculé: C 75.49; H 7.74%
trouvé: C 75.82; H 7.50%

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Lacassagne, J. F. Duplan et N. P. Buu-Hoï, *Compt. rend.* **238** (1954) 1279; A. Lacassagne, J. F. Duplan et N. P. Buu-Hoï, *Proc. Radiobiology Symp.* Liège, 1954, p. 64.
2. A. Lacassagne, J. F. Duplan et N. P. Buu-Hoï, *J. Nat. Cancer Inst.* **15** (1953) 915.
3. G. O. Schenck, K. Gollnick et O. A. Neumüller, *Ann.* **603** (1957) 46; G. O. Schenck, *Naturwissenschaften* **43** (1956) 71.
4. cf. N. P. Buu-Hoï, *J. Org. Chem.* **18** (1953) 1723; **19** (1954) 1770.

IZVOD

Hidroksiketoni sa zaštitnim djelovanjem prema utjecaju letalnog zračenja

N. P. Buu-Hoï i Denise Lavit

Opisana je priprava nekih viših alifatskih i alicikličkih kiselina iz pirogalola i α -naftola po Nenckijevoj metodi; tako dobiveni o-hidroksi ketoni pokazuju zaštitno djelovanje prema letalnim dozama X-zraka. Osim toga je pokazano, da se Nenckijeva reakcija može primijeniti na 1,6-dihidroksinaftalen, koji s kaprilnom kiselinom daje 1,6-dihidroksi-2-oktanoilnaftalen.

INSTITUT DU RADIUM
UNIVERSITÉ DE PARIS
26, RUE D'ULM, PARIS Ve

Primljeno 4. svibnja 1957.