

The authors are indebted to Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. for a supply of MHB, and also to Smith, Kline and French Laboratories for a donation of SKF 525-A. This work was supported partly by a Grant in aid for Scientific Research provided by the Ministry of Education, to which the authors' thanks are also due.

Summary

An enzyme system in rabbit liver homogenate oxidizes MHB to yield 3-OH-MHB and 3-keto-MHB.

MHB is at first oxidized to 3-OH-MHB by a TPNH-dependent microsomal enzyme system. 3-Keto-MHB are then produced from 3-OH-MHB and both metabolites are interconvertible in the soluble fraction of the liver.

(Received May 18, 1961)

UDC 547.759.07

115. Manabu Fujimoto et Keiko Okabe : Nouvelle Méthode de Synthèse des Dérivés d'Éthano-4,7 Polyhydroisoindoline.*¹

(Laboratoire de Recherches, Shionogi et Cie., S. A.*²)

Nous avons obtenu jusqu'à ici les sels quaternaires d'éthano-4,7 polyhydroisoindoline par le procédé suivant (Schéma 1).

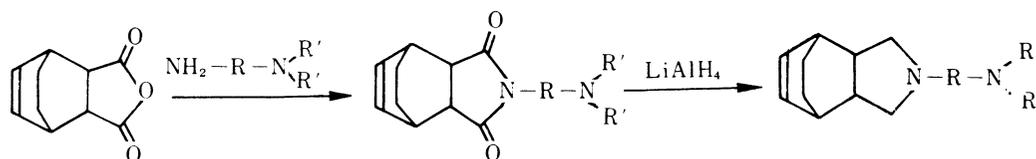


Schéma 1.

Le KK-25-S*³ ou IK-64-S*⁴ est connu comme un remède à l'action ganglioplégique, surtout comme un hypotenseur puissant en genre d'hexaméthonium.²⁾ Cependant dans ce procédé, on doit toujours employer une série de diamines aliphatiques et l'alanate de lithium comme réducteur, et pour cela, il est peu convenable en se plaçant du point de vue économique.

Le but de ce travail est d'étudier les méthodes de la préparation des dérivés d'éthano-4,7 polyhydroisoindoline, incluant les KK-25-S et IK-64-S, à partir de l'éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3 (I) et d' l'éthano-4,7 perhydroisoindolinedione-1,3 (II).

*¹ La nomenclature de ce série comme des dérivés d'éthano-4,7 isoindole se conforme à la description dans "The Ring Index, RRI. 2936 (1960)." Donc notre noyau hétérocyclique se nommer comme l'éthano-4,7 polyhydroisoindoline.

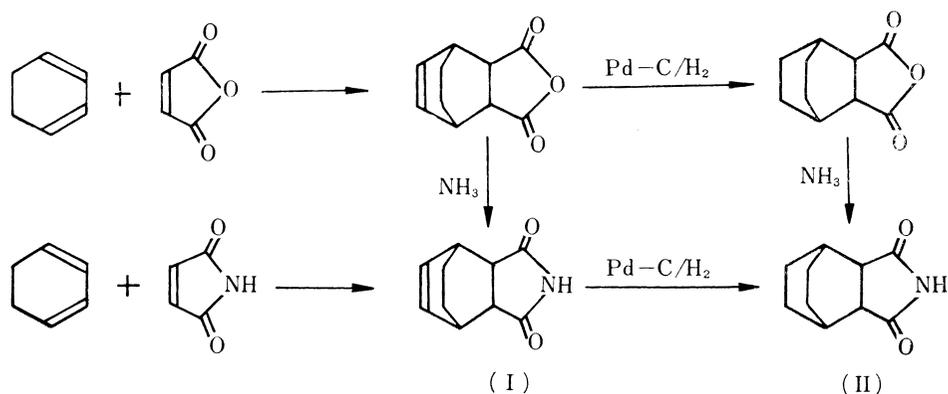
*² 192, Imafuku, Amagasaki, Hyôgo-ken (藤本 学, 岡部 桂子).

*³ Diméthiodure de (diméthylamino-3 propyl)-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindoline.

*⁴ Diméthiodure d'éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a (pyrrolidino-2 éthyl)-2 isoindoline.

1) K. Takeda, *et al.* : Ann. Rept. Shionogi Research Lab., **10**, 1 (1960).

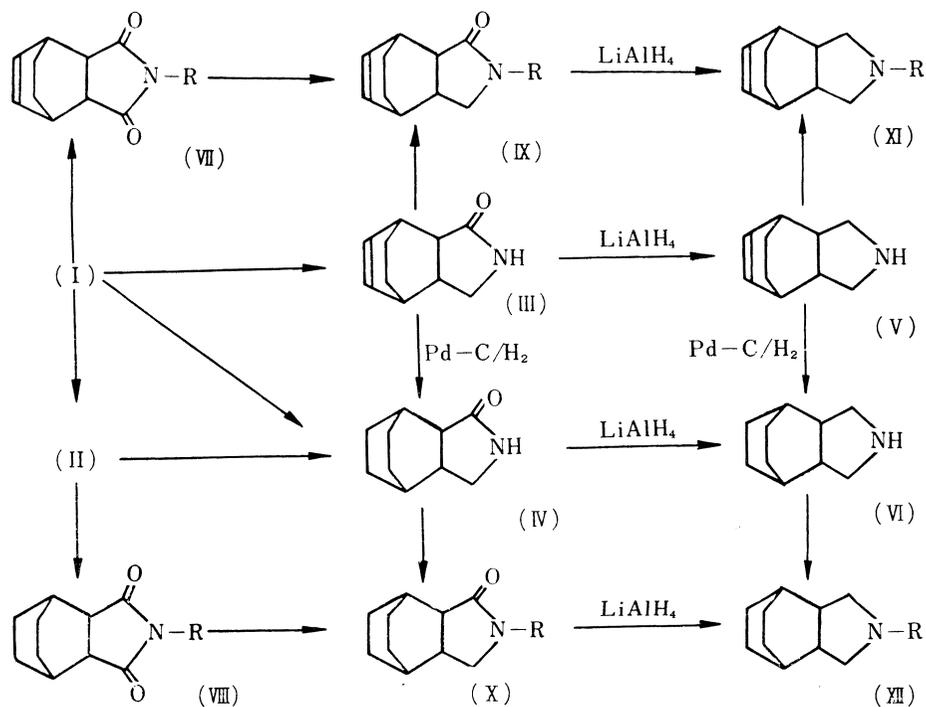
2) T. Minesita, *et al.* : *Ibid.*, **10**, 15 (1960).



Schème 2.

Tout d'abord, l'imide (I) a été préparé selon la réaction de Diels-Alder, entre maléinimide et cyclohexadiène-1,3 en milieu de benzène, avec un rendement de 83%, et de plus (I) a été aussi obtenu quantitativement par l'imidation d'*endo*-anhydride éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique.³⁾ D'autre côté, l'imide (II) a été obtenu par la même imidation d'anhydride éthano-3,6 perhydrophthalique³⁾ ou par la hydrogénation de (I) avec le catalyseur de charbon palladeux en milieu d'acide acétique.

L'élimination de deux oxygènes des imides (I), (II), (VII) et (VIII) peut s'effectuer avec l'alanate de lithium comme nous l'avons déjà décrit dans la note précédente.¹⁾ Cepen-



Schème 3.

3) O. Diels et K. Alder : Ann., 460, 115 (1928); 478, 153 (1930).

tant nous l'avons essayé par réduction soit catalytique avec le catalyseur de chromite selon la méthode d'Adkins, soit électrolytique selon la méthode de Sakurai,⁴⁾ parce qu'il nous a permis de résoudre les problèmes économiques de la préparation. Nous avons pu démontrer que ces procédés de réduction fournissent seulement une série de *dl*-lactames correspondantes : (III), (IV), (IX) ou (X). Par exemple, la transformation de l'imide (I) à la lactame insaturée (III) en milieu de dioxane peut très bien s'effectuer avec un rendement de 98%, dans un autoclave à 310°, sous pression de 260 Kg./cm².

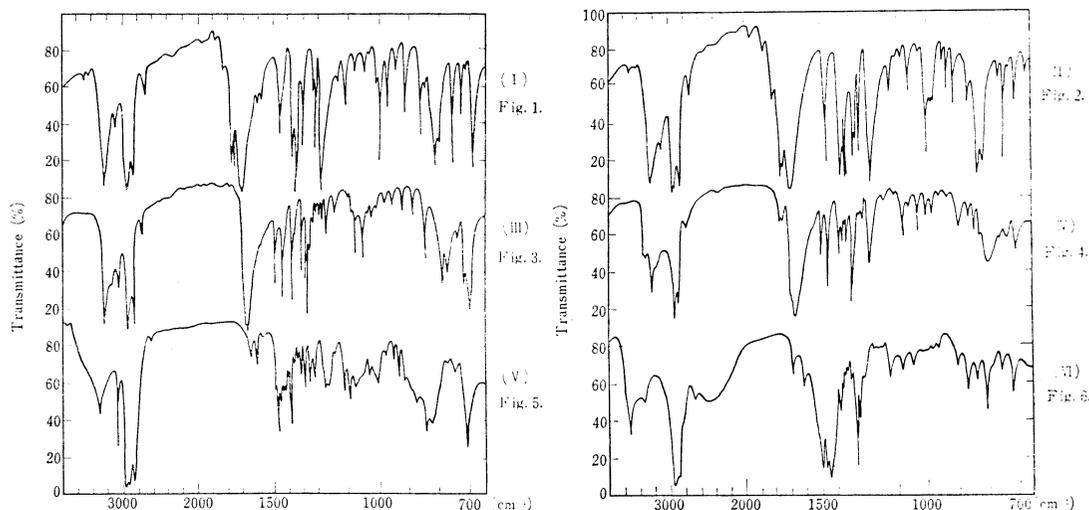


TABLEAU I. Les Propriétés Chimiques des Composés de (I) à (XII)

No. du Composé	Groupe d'Alcoyle	Aspect	Fp. (°C)	Ep./mm.Hg (C)	Dérivé	Fp. du Dérivé
I	-H	plaque	204~205	—	—	—
II	"	"	203~204	—	—	—
III	"	aiguille	161~162	165~166/0.11	—	—
IV	"	"	161~162	173~175/0.18	—	—
V	"	prisme	155~156	85~88/0.2	—	—
VI	"	"	154~155	84~85/0.2	—	—
VII	-Me	plaque	123~124	—	—	—
VII ¹⁾	-(CH ₂) ₂ NMe ₂	aiguille	84~85	—	—	—
VII ¹⁾	-(CH ₂) ₂ NEt ₂	huile	—	123~126/0.005	—	—
VII ¹⁾	-(CH ₂) ₂ N	aiguille	104~106	179~181/0.01	—	—
VII ¹⁾	-(CH ₂) ₃ NMe ₂	"	56~57	140~142/0.01	picrate	164~165
VIII	-(CH ₂) ₂ N	"	67~69	172~175/0.04	—	—
VIII	-(CH ₂) ₃ NMe ₂	huile	—	174~177/0.1	picrate	164~165
IX	-(CH ₂) ₂ N	prisme	74~75	182~184/0.18	—	—
X	"	"	73~75	188~190/0.10	méthiodure	231~233
XI	-Me	huile	—	78~83/0.10	"	239~241
XI ¹⁾	-(CH ₂) ₂ N	prisme	45~48	128~131/0.04	"* ₁	247~248
XI ¹⁾	-(CH ₂) ₃ NMe ₂	"	38~42	112~116/0.05	"* ₃	263~265
XI ¹⁾	-(CH ₂) ₄ NEt ₂	huile	—	152~156/4	"	225~226
XII ¹⁾	-(CH ₂) ₃ NMe ₂	"	—	136~138/0.05	picrate	217~220

4) B. Sakurai : Bull. Chem. Soc. Japan, 10, 312 (1935).

d'hydrogène, pendant 16 hr, opshr., en présence du catalyseur de chromite de zinc.⁵⁾ D'autre part, sous l'action du catalyseur de chromite de cuivre,⁶⁾ on peut obtenir un seul produit comme la lactame saturée, (IV) ou (X), à partir des imides (I) et (II), ou (VII) et (VIII), respectivement, à la température au-dessus de 250°. Par conséquent, lorsqu'on veut obtenir l'amine comme (V), (VI), (XI) ou (XII), il est nécessaire jusqu'ici d'utiliser une molécule équivalente d'alanate de lithium vis-à-vis de la lactame correspondante, (III), (IV), (IX) ou (X). Les spectra infra-rouges de (I) à (VI) en milieu du nujol, peuvent s'expliquer comme de Fig. 1 à Fig. 6.

Or, nous avons confirmé qu'il y a de moyen d'obtenir des dérivés substitués en position-2 d'éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindoline (V) ou d'éthano-4,7 perhydroisoindoline (VI), sous l'action d'agent alcoylant et de carbonate de potassium. L'alcoylation des imides ou des lactames a été aussi exécutée à un haut rendement par la condensation du réactif en présence d'amidure de sodium.

Les résultats expérimentaux sur les propriétés des composés de (I) à (XII) sont résumés dans le Tableau I et les méthodes synthétiques sont rassemblées dans les Schémas.

Expérimentale*5

Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3 (I)—Après qu'on a laissé se dissoudre 9.7 g. de maléïnimide dans 100 cc. de benzène sous agitation mécanique, on y introduit goutte à goutte un mélange de cyclohexadiène-1,3 (8.0 g.) et benzène (20 cc.) pendant 1 hr. au-dessus de 5°. Quand on chauffe lentement ce mélange à reflux pendant 2 hr. et ensuite le refroidit, on y obtient un précipité incolore qui peut se séparer par filtration. On concentre ce filtrat, le verse tout dans benzine de pétrole et filtre de nouveau le précipité du même produit. Rdt. : 14.7 g. (83%). Cet imide (I) peut se purifier par recrystallisation dans un mélange de benzène et ligroïne. C₁₀H₁₁O₂N—Calculé : C, 67.78; H, 6.26; N, 7.91. Trouvé : C, 67.98; H, 6.24; N, 7.81.

Ethano-4,7 perhydroisoindolinedione-1,3 (II)—Un mélange de 9.00 g. d'anhydride éthano-3,6 perhydrophthalique³⁾ qui se fond à 185~187°, ammoniacque à 28% (10 cc.) et éthanol (50 cc.), est chauffé à reflux pendant 3 hr. En évaporant le tout *in vacuo*, puis en ajoutant 100 cc. de benzène au résidu, on chauffe cette solution aussi à reflux pendant 2 hr. Après l'élimination du solvant, on recrystallise le résidu comme aiguilles dans un mélange de méthanol et ligroïne. Rdt. : 8.93 g. (99%). C₁₀H₁₃O₂N—Calculé : C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Trouvé : C, 67.09; H, 7.23; N, 7.87.

dl-Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinone-1 (III)—Dans un autoclave en acier inoxydable de contenu de 100 cc., un mélange de (I) (3.0 g.), du catalyseur de chromite de zinc⁵⁾ (1.5 g.), et de dioxane (30 cc.), est hydrogéné sous pression initiale de 130 Kg./cm.² d'hydrogène avec agitation à la température de 310° pendant 16 hr. D'abord la pression dans l'appareil atteint à 260 Kg./cm.², puis elle descend lentement. Après refroidissement on ouvre l'appareil, élimine le catalyseur au filtre, ajoute 2.0 g. de carbonate de potassium à la solution filtrée et ensuite la chauffe au bain-marie pendant 10 min. On élimine de précipité inorganique, et évapore le filtrat sous vide. Il peut se recrystalliser dans ligroïne. Rdt. : 2.7 g. (98%). C₁₀H₁₃ON—Calculé : C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58. Trouvé : C, 73.69; H, 8.02; N, 8.57.

Ethano-4,7 perhydroisoindolinone-1 (IV)—On peut aussi préparer (IV) à partir de (I) avec le catalyseur de chromite de cuivre⁶⁾ comme on peut le voir aux indications de (III) (260°; 227~218 Kg./cm.²; 8 hr.). C₁₀H₁₅ON—Calculé : C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48. Trouvé : C, 72.38; H, 8.90; N, 8.42.

Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindoline (V)—5.0 g. de (III) est dissous avec agitation dans 50 cc. de tétrahydrofurane, et ensuite on laisse réagir 1.2 g. d'alanate de lithium peu à peu, prenant la précaution d'éviter une réaction vigoureuse. Ensuite on chauffe ce mélange à reflux pendant 3 hr., et le refroidit à la température ambiante. On ajoute 1.0 cc. de l'eau goutte à goutte, on filtre du précipité, le lave par benzène, on concentre le mélange du filtrat et de l'extrait sous vide, puis rectifie de l'huile jaune. Rdt. : 4.4 g. (96%). La matière pure de (V) est obtenue par recrystallisation dans ligroïne. C₁₀H₁₅N—Calculé : C, 80.48; H, 10.13; N, 9.39. Trouvé : C, 80.85; H, 9.75; N, 9.43.

*5 Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaire sans correction de température. Nous avons ici démontré une série de chaque exemplaires typiques pour éviter répétition. Encore une fois, référez toujours au Tableau et aux Figures.

5) J. Sauer et H. Adkins : J. Am. Chem. Soc., **59**, 1 (1937).

6) H. Adkins : "Organic Reactions," **VIII**, 9 (1954).

Ethano-4,7 perhydroisoindoline (VI)—Par l'agitation sous l'atmosphère d'hydrogène, un mélange d'amine (V), catalyseur de charbon palladeux à 10% et de l'acide acétique est hydrogéné ordinairement. Le rendement est quantitatif. $C_{10}H_{17}N$ —Calculé : C, 79.40; H, 11.34; N, 9.26. Trouvé : C, 79.15; H, 11.30; N, 8.88.

Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a substitué-2 isoindolinedione-1,3 (VII)—D'abord on ajoute de la poudre fine d'amidure de sodium (0.8 g.) à une solution de (I) (3.54 g.) dans le toluène (60 cc.) avec précaution. On chauffe ce mélange à reflux pendant 1 hr., et lorsqu'il n'y a plus de dégagement d'ammoniac, on y introduit lentement 1.3 g. de sulfate de diméthyle, et on continue à chauffer encore 2 hr. Après refroidissement, on filtre la partie insoluble et la lave par acétone. Ce filtrat est évaporé et le résidu est recristallisé dans du benzène de pétrole. Rdt. : 3.42 g. (90%). $C_{11}H_{15}O_2N$ (méthyle-2)—Calculé : C, 69.09; H, 6.85; N, 7.33. Trouvé : C, 69.12; H, 7.00; N, 7.53.

Ethano-4,7 substitué-2 perhydroisoindolinedione-1,3 (VIII)—En partant de l'imide (II) et d'une halogénoalcoylamine tertiaire, on peut préparer le (VIII) selon les indications de (VII). $C_{16}H_{24}O_2N_2$ (pyrrolidino-2 éthyle)—Calculé : C, 69.53; H, 8.75; N, 10.14. Trouvé : C, 69.20; H, 8.52; N, 10.24. $C_{15}H_{24}O_2N_2$ (diméthylamino-3 propyle)—Calculé : C, 68.15; H, 9.15; N, 10.60. Trouvé : C, 68.07; H, 8.86; N, 10.56.

dl-Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a (pyrrolidino-2 éthyl)-2 isoindolinone-1 (IX)—3.0 g. de (VII) dissous dans 30 cc. d'acide sulfurique à 20% comme un liquide cathodique, est introduit dans un bécher 200 cc. La cathode constituée par l'amalgame de zinc¹⁾ est placée au fond de ce vase. Au centre du bécher, on y place une diaphragme cylindrique en porcelaine non émaillée qu'on remplit toujours par le même acide (chambre d'anode). L'anode est constituée par PbO_2 en canon. L'intensité de courant électrique doit être tenue à 11 amp., soit environ 100 amp./dm.², pendant 6 hr. A la fin d'électrolyse, on alcalinise de l'eau cathodique avec de carbonate de sodium, et extrait de l'huile obtenue par du chloroforme. Desséché, le solvant évaporé, rectifié sous pression diminuée, et cristallisé dans ligroïne, l'extrait s'est transformé aux cristaux incolores. $C_{16}H_{24}ON_2$ —Calculé : C, 73.80; H, 9.29; N, 10.76. Trouvé : C, 73.63; H, 8.98; N, 10.79.

Ethano-4,7 (pyrrolidino-2 éthyl)-2 perhydroisoindolinone-1 (X)—L'alcoylation de la lactame (IV) est effectuée de préférence en présence d'amidure de sodium, par du chloro-1 pyrrolidino-2 éthane. Le rendement est au-dessus de 90%. $C_{16}H_{16}ON_2$ —Calculé : C, 73.24; H, 9.99; N, 10.68. Trouvé : C, 73.33; H, 10.18; N, 10.73.

Ethano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a substituée-2 isoindoline (XI)—Le procédé général d'alcoylation de l'amine (V) est le suivant : A une solution de (V) dans du benzène, on ajoute 1 mol. équivalente de l'ester d'acide *p*-toluènesulfonique (ou de halogénoalcano) qui est dans le milieu du même solvant, en présence de carbonate de potassium et du petite quantité d'iodure de potassium. On chauffe ce mélange au bain-marie. Lavé par de l'eau, desséché sur du carbonate de potassium, et rectifié sous une pression diminuée, ce mélange donne un produit comme (XI). $C_{11}H_{17}N$ (méthyle-2)—Calculé : C, 80.92; H, 10.50; N, 8.58. Trouvé : C, 81.00; H, 10.73; N, 8.35.

(Diméthylamino-3 propyl)-2 éthano-4,7 perhydroisoindoline (XII)—En opérant comme dans l'exemple de (V), mais en partant de la lactame (X) qui est substituée par le groupe de (diméthylamino-3 propyle)-2, on obtient de l'huile incolore comme (XII). $C_{15}H_{28}N_2$ —Calculé : C, 76.21; H, 11.94; N, 11.85. Trouvé : C, 76.28; H, 12.00; N, 11.94.

Nous tenons à exprimer ici notre remerciements sincères au Dr. K. Takeda, le Directeur de notre laboratoire, et Dr. K. Kitahônoki pour leurs conseils précieux et leurs directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyses des Etablissements. Nous remercions vivement pour leur collaboration dans l'exécution de ce travail.

Résumé

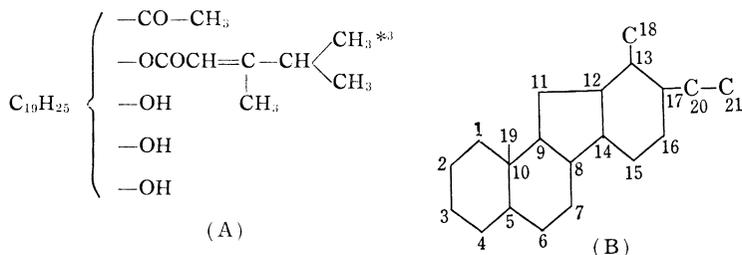
Nous avons confirmé qu'il y a de quelques moyens d'obtenir de l'éthano-4,7 polyhydro substituée-2 isoindoline, à partir de l'éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3. Les méthodes de la synthèse se constituent d'une série de combinaisons de l'alcoylation en position-2, de la hydrogénation d'un groupe insaturé, et de l'élimination de deux oxygènes des imides.

(Reçu le 18 Mai, 1961)

**116. Hiroshi Mitsuhashi and Yuzuru Shimizu : Studies on
the Constituents of Asclepiadaceae Plants. IV.¹⁾
The Structure of Cynanchogenin. (3).^{*2}**

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, School of Medicine, Hokkaido University^{*1)}

It was already shown that the partial structure of cynanchogenin (I) might be represented in the form of (A),²⁾ and C-nor-D-homopregnane skeleton (B) was postulated for the structure by the selenium dehydrogenation in the previous paper.^{1,3)}



The position of the ketone group, which is supposed to be present as $\text{CH}_3\text{CO}-$, is presumably at C-20, since any other appropriate interpretation could not be made. This assumption gives better coincidence with the data obtained.

One of the acetylable hydroxyl groups in deacylcynanchogenin (II) would be restricted to C-3 from a possible analogy of this modified steroid to standard one, and it was proved by the coupling at the position of the double bond to form Δ^4 -3-ketone compound (XI).

Deacylcynanchogenin (II) consumed two moles of lead tetraacetate rapidly^{*4} at room temperature to give the compound (III), m.p. 172~175°, which was formulated as $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ from the elemental analysis. It reduces the Tollen's reagent, T. T. C. strongly, suggesting a presence of aldehyde group.

It is soluble in sodium hydroxide solution, but is not an enol compound, because it does not provide any characteristic ultraviolet absorption or color reaction.

Consuming one mole of lead tetraacetate, deacylcynanchogenin acetate (IV) was rapidly oxidized to seco-triketo-compound (V), m.p. 148~152°, having the formula of $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$. It also reduces the Tollen's reagent and alkaline tetrazolium strongly. The oxidation of (IV) with chromium trioxide in acetic acid gave the compound which was proved to be identical with the product (V). The preparation of the same compound with lead tetraacetate and chromium trioxide indicates a cleavage of a vicinal tertiary diol group, taken place during the oxidation and the reducing character could be attributed to the presence of an α -ketol acetate group.

^{*1} Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Sapporo, Hokkaido (三橋 博, 清水 譲).

^{*2} A part of this work was reported at the 4th Hokkaido Local Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, September 26, 1959, and published in this Bulletin, 7, 949 (1959).

^{*3} The carbon skeleton of this acid is just the same as the side chain of ergostane, splitted at C_{20} - C_{22} , which presents biogenetic interests in this acid and C_{21} steroid.

^{*4} The compound (II) consumes periodic acid very slowly. The slowness might be due to the sterical problem.

1) Part III : This Bulletin, 8, 738 (1960).

2) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu : *Ibid.*, 8, 318 (1960).

3) *Idem* : *Ibid.*, 7, 749 (1959).