

Les Hydrazides et Hydroxamates Intramoléculaires. I. Les dérivés d'amino-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3

MASAO ISHIKAWA, MANABU FUJIMOTO, KEIKO OKABE,
et MAKIKO SAKAI

Laboratoire de Recherche, Shionogi & Cie., S.A.¹⁾

(Reçu le 22 Mars, 1967)

Les auteurs ont poursuivi le mode de cyclisation d'un anhydride cycloaliphatique ayant son noyau rigide, soit *endo-cis* anhydride éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (I), par des hydrazines ou hydrazides. Après détermination des produits de cette réaction, ils ont démontré la formation d'une système pentagonale comme l'amino (libre ou substitué)-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3, excepté en cas de la réaction de N,N'-diméthylhydrazine.

Il est bien connu qu'il se forme aisément du dihydroxy-2,6 pyridazine lorsqu'on traite de l'anhydride maléique par de l'hydrazine et que la réaction entre cet hydrazide et de l'ammoniac ne donne plus directement l'imidure maléique correspondant. D'ailleurs, l'anhydride succinique ne donne pas son hydrazide hexagonal par de l'hydrazine, mais il se transforme en son imidure après un traitement par de l'ammoniac. Il nous semble intéressant de rechercher la structure d'hydrazides ou d'hydroxamates intramoléculaires ayant un noyau pentagonal ou hexagonal. Le but de cette série de travail est, en effet, d'étudier des réactions entre de l'hydrazine ou de l'hydroxylamine et des anhydrides de diacide-1,2 cycloaliphatique.

En 1962, nous avons rendu compte d'une méthode modifiée de la synthèse des dérivés d'éthano-4,7 polyhydroisoindoline, en ayant pour objet de la préparation d'un hypotenseur nommé comme KK-25-S ou IK-64-S.²⁾

D'abord, nous proposons, dans cette première note, le résultat sur des produits des réactions entre *endo-cis* anhydride éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (I) et des hydrazines libre et substitués ou des hydrazides des acides carboxyliques et sulfoniques.

La cyclisation entre I et de l'hydrazine hydratée a donné un produit (C₁₀H₁₂O₂N₂, Fp 202—203°, sous un aspect d'aiguilles incolores) avec un rendement quantitatif. On y peut prévoir théoriquement trois espèces de sa structure comme II, II' ou II'' (voir le Schéma 1). Cependant, on peut s'opposer facilement à la présence de la conformation de II'' après l'examen des spectres infrarouge et de RMN de cette substance (voir la partie expérimentale et la Fig. 2). Nous avons fait un effort pour décider la structure vraie de cet hydrazide intramoléculaire, soit celle pentagonale (II) ou hexagonale (II'), comme on peut le voir suivant:

1) Cet hydrazide s'a transformé aisément en l'imidure déjà connu (III)²⁾ par de l'acide nitreux, en bis-imidure correspondant (IV) par du proton en milieu de sa solution aqueuse et en une base de Schiff (V) ou (VI) par un aldéhyde, respectivement.

2) Une réaction entre I et N,N'- ou N,N-diméthylhydrazine a donné un hydrazide diméthylé, (VII) ou (VIII). Ces deux hydrazides se diffèrent l'un l'autre à leurs propriétés physico-chimiques, et le spectre de RMN du composé N,N-diméthylé et hexagonal (VII) (Fig. 6) est évidemment différent au celui de II, III, IV, VI ou VIII en genre de noyau pentagonal comme l'amino-2 isoindolinedione-1,3. En effet, le spectre de RMN de VII

1) Location: Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

2) M. Fujimoto et M. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **14**, 280 (1966).

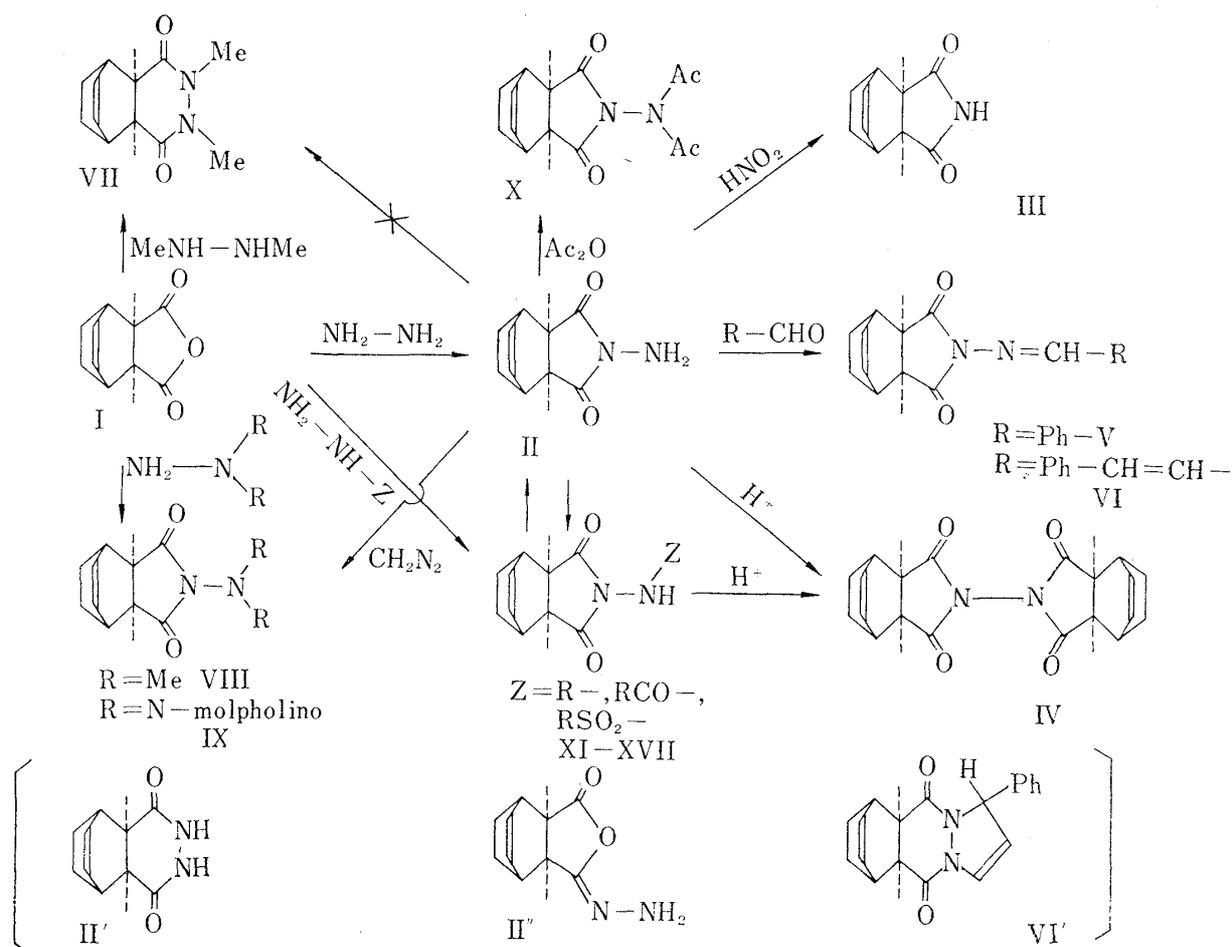
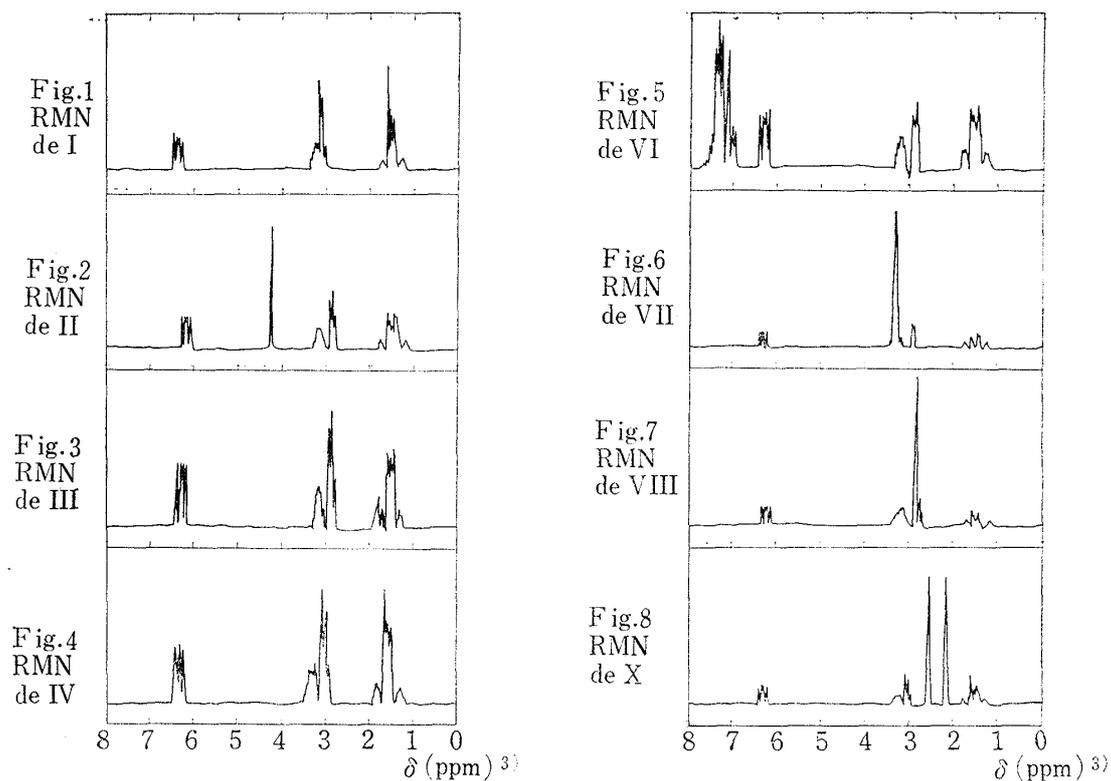


Schéma 1



a été démontré comme le suivant: δ (ppm)—1.50 (4H, multiplet d'éthylène), 2.92 (2H, doublet des protons angulaires), 3.24 (6H, singlet de méthyles), 3.32 (2H, multiplet des têtes du pont) et 6.29 (2H, quartet de vinylène). Par contre, celui de VIII a été ainsi de suite: δ (ppm)—1.48 (4H, multiplet d'éthylène), 2.75 (2H, doublet des protons angulaires), 2.80 (6H, singlet de méthyles), 3.15 (2H, multiplet des têtes du pont) et 6.21 (2H, quartet de vinylène) (voir les Fig. 6 et 7).³⁾

De plus, l'absorption infrarouge pour deux carbonyles de ce composé (VII), soit phthalazinedione-1,4, se montre dans une région de 1635 cm^{-1} , mais celle en cas d'isoindolinedione-1,3 doit se diviser en deux parties au-dessus de 1710 cm^{-1} environ.

3) La diméthylation de l'hydrazide (II) par du diazométhane n'a donné qu'un seul produit N,N-diméthylé (VIII) sans aucune formation de la substance hexagonale (VII).

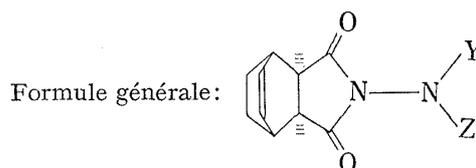
4) Si la structure de l'hydrazide (II) pouvait se substituer à son isomère sous forme hexagonale de II', la base de Schiff dérivée du cinnamaldéhyde devrait être décrite à la formule de VI'. Cependant, la valeur de RMN pour son proton isolé se montre à 7.26 δ (ppm). Cette position est présente à plus bas champ magnétique que par considération pour la structure de VI'. En effet, il nous semble que cette base doit se conformer à la formule de VI, soit un dérivé cinnamylidèneamino-2 de II.

5) On peut considérer que la configuration de dérivé diacétylé de II, soit X, se soumet aussi à la série d'amino-2 isoindolinedione-1,3 (voir la Fig. 8). D'autre côté, l'hydrolyse alcaline du dérivé acétylé (XIV) ne donne qu'un seul produit comme II.

Donc, il est possible de conclure que l'hydrazide intramoléculaire (II) n'existe que sous une seule forme d'amino-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3.

Les substances N-substituées, XI—XVIII, en position d'amine primaire de II ont été préparées au départ de l'anhydride (I) sous l'action de réactif comme des hydrazines N-substituées, ou des hydrazides carboxyliques ou sulfoniques; ou à partir de l'hydrazide (II) par l'alkylation ou acylation. On a réussi à préparer un composé, soit amino-2 éthano-4,7 perhydroisoindolinedione (XVIII), par l'hydrogénation catalytique de II avec un catalyseur

TABLEAU I. Les propriétés des homologues d'amino-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3



| Nr du composé | Groupe de Y et Z | | Origine | Formule moléculaire | Aspect des cristaux incolores | Fp (°C) ⁴⁾ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} des carbonyles ⁵⁾ | Fp (°C) du sel ⁴⁾ | Référence |
|---------------|------------------|------------------------|---------|--|-------------------------------|-----------------------|--|------------------------------|-----------|
| II | H | H | I | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ | aiguilles | 202—203 | 1713, 1781 | HCl: 266—268 | Fig. 2 |
| V | =CH- | Ph | II | $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ | aiguilles | 173—174 | 1709, 1767 | | |
| VI | =CH- | CH=CHPh | II | $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ | aiguilles | 188—189 | 1712, 1781 | | Fig. 5 |
| VIII | Me | Me | I | $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ | prismes | 145—146 | 1711, 1774 | | Fig. 7 |
| IX | N- | morpholino | I | $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ | aiguilles | 164—165 | 1710, 1771 | | |
| X | Ac | Ac | II | $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$ | aiguilles | 174—175 | 1732, 1740, 1785 | | Fig. 8 |
| XI | H | Me | I et II | $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ | aiguilles | 119—120 | 1708, 1763 | HCl: 149—150 | |
| XII | H | CH_2Ph | I | $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ | aiguilles | 112—113 | | HCl: 226—228 | |
| XIII | H | Ph | I | $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ | plaques | 173—174 | 1723, 1781 | | |
| XIV | H | Ac | I et II | $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ | prismes | 228—229 | 1704, 1721, 1785 | | |
| XV | H | CO-Ph | II | $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ | prismes | 205—206 | 1672, 1735, 1793 | | |
| XVI | H | CO-Py(4) | I | $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ | aiguilles | 237—238 | 1691, 1725 1798 | | |
| XVII | H | Ts | I et II | $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ | aiguilles | 223—235 | 1732, 1793 | | |

3) Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil de Varian A-60-A (60 Mc.) sur des solutions dans du deutérochloroforme additionnées de tétraméthylsilane.

de charbon palladeux (5%) en milieu de l'éthanol, sans aucun changement du groupe d'amine primaire.

Le Tableau I schématise quelques propriétés de tous les composés en genre d'amino (libre ou substitué)-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3.

Expérimentale^{4,5)}

Procédé Général pour Donner des Hydrazides Pentagonales à partir d'endo-cis Anhydride Éthano-3,6 Tétrahydro-1,2,3,6 Phtalique (I)—On introduit, en agitant à 50°, une solution méthanolique de l'hydrazine libre ou substituée (selon le cas, préparée par son sel et du carbonate de potassium anhydre en milieu du méthanol) dans une solution méthanolique de I. La quantité des réactifs est contrôlée à celle stœchiométrique. On chauffe ce mélange réactionnel à reflux pendant 5 hr. Après qu'on évapore du méthanol sous une pression diminuée, on cristallise le résidu dans un mélange du benzène et de l'acétone. Rdt.: au-dessus de 90% de la théorie pour la plupart. Les propriétés des produits de ce genre sont montrées dans le Tableau I.

endo-cis Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (III)—Dans une solution de l'anhydride libre (II) (1.92 g), de l'acide chlorhydrique de 35% (5 ml) et de l'eau distillée (100 ml), on introduit goutte à goutte en agitant à 20°, une solution aqueuse de nitrite de sodium (0.75 g/10 ml). Après une nuit de repos, on achève cette réaction en chauffant à 50° durant 1 hr. Après refroidissement, on extrait cette solution par cinq fois du chloroforme. De l'extrait déshydraté sur du sulfate de sodium anhydre et évaporé à siccité, on obtient un solide cristallin qu'on fait recristalliser dans un mélange du benzène et du cyclohexane pour donner l'imidure pur (III) sous une forme de plaques incolores. Fp 204—205°. Rdt.: 1.29 g. II s'identifie par ses propriétés à l'échantillon authentique de III²⁾ (Fig. 3).

Bis-(Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Dioxo-1,3 Isoindolyle-2) (IV)—On chauffe à reflux une solution de II (1.92 g), (ou de XI, XII, etc.), de l'acide sulfurique concentré (2 ml) et de l'eau (100 ml) durant 3 hr. Après refroidissement, on extrait ce mélange réactionnel par du chloroforme (3 × 30 ml). On traite cet extrait chloroformique par un mélange du sulfate de magnésium anhydre et du carbonate de potassium anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu cristallin qu'on fait recristalliser en milieu d'un mélange du chloroforme et du cyclohexane. L'échantillon pur de IV se montre à son point de fusion à 370—373° (décomp.), en ayant son aspect d'aiguilles incolores. Rdt.: 1.72 g. C₂₀H₂₀O₄N₂—Calculé: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95. Trouvé: C, 68.05; H, 5.82; N, 7.89. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1788 (C=O), 1739 (C=O). Son spectre de RMN: voir la Fig. 4.

Benzylidèneamino-2 Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (V)—On obtient un résultat identique en traitant dans la même façon de VI, en employant du benzaldéhyde au lieu du cinnamaldéhyde. Ce produit: voir le Tableau I.

Cinnamylidèneamino-2 Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (VI)—Lorsqu'on ajoute à 100° du cinnamaldéhyde (1.32 g) à un mélange de II (1.92 g) et de la pyridine (20 ml), il y a une réaction exothermique de déshydratation. Après on chauffe à reflux ce mélange durant 1 hr, et ensuite évapore ce solvant sous une pression réduite, on recristallise deux fois le résidu en milieu du benzène. Rdt.: 2.88 g. Voir le Tableau I et la Fig. 5.

endo-cis Diméthyl-2,3 Éthano-5,8 Octahydro-1,2,3,4,4a,5,8,8a Phthalazinedione-1,4 (VII)—L'hydrochlorate de N,N'-diméthylhydrazine (1.33 g) est ajouté sous agitation à un mélange du carbonate de potassium anhydre (2.0 g) et du méthanol (50 ml) à la température ambiante. Après filtration de ce mélange, on verse ce filtrat sur une solution méthanolique de I (1.78 g/30 ml). Cette solution totale est chauffée à reflux au bain-marie durant 8 hr. Après évaporation du solvant, le résidu dérivé de ce mélange est cristallisé en milieu du benzène. On y peut obtenir des aiguilles incolores comme le produit (VII). Rdt.: 1.95 g. Fp 114—115°. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1635 (C=O). RMN: voir la Fig. 6. C₁₂H₁₆O₂N₂—Calculé: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72. Trouvé: C, 65.16; H, 7.38; N, 12.52.

Diméthylamino-2 Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (VIII) à partir de II—On dissout lentement l'hydrazide (II) dans une solution de l'éther diisopropylique (20 fois volume) et du diazométhane (au-dessus de trois fois de la quantité stœchiométrique). Après une nuit de repos à la température ambiante, on évapore ce solvant au bain-marie. On recristallise le résidu dans un mélange du chloroforme et du benzène. Rdt.: quantitatif. L'échantillon pur s'identifie au même composé dérivé de la réaction entre I et de la N,N'-diméthylhydrazine. C₁₂H₁₆O₂N₂—Calculé: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72. Trouvé: C, 65.22; H, 7.41; N, 12.67. Voir le Tableau I et la Fig. 7.

Diacétylamino-2 Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (X)—On chauffe à reflux pendant 1 hr, une solution de II dans dix fois volume de l'anhydride acétique. En distillant ce réactif excessif

4) Tous les points de fusion ont été mesurés dans des tubes capillaires avec correction de température.

5) Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre de JASCO IR-S.

à une pression diminuée, on fait cristalliser le résidu en milieu du benzène. Rdt.: au-dessus de 90% de la théorie de diacétylation. Voir le Tableau I et la Fig. 8.

II à partir d'Acétylamino-2 Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3 (XIV)—On chauffe à l'ébullition un mélange réactionnel de l'acétate (XIV) (234 mg), de l'hydroxyde de sodium (50 mg) et de l'eau (10 ml). Après 2 hr de reflux, on extrait ce mélange à froid par du chloroforme. Cet extrait chloroformique donne un produit après un traitement traditionnel. Rdt.: 128 mg. Cette substance s'identifie parfaitement à l'échantillon authentique de II.

Amino-2 Éthano-4,7 Perhydroisoindolinedione-1,3 (XVIII)—Par l'agitation sous l'atmosphère d'hydrogène de 1.30 atm, un mélange d'hydrazide (II) (1.92 g), catalyseur du charbon palladeux à 10% (0.1 g) et du méthanol (60 ml) est hydrogéné ordinairement. Après évaporation de solvant, on obtient un produit comme XVIII avec un rendement quantitatif. Il se fond à 123—124° en ayant sa forme d'aiguilles incolores. $C_{10}H_{14}O_2N_2$ —Calculé: C, 61.83; H, 7.27; N, 14.42. Trouvé: C, 61.95; H, 7.20; N, 14.42.

Remerciement Nous tenons à exprimer ici notre remerciement sincère au Dr. K. Takeda, Directeur de notre laboratoire, pour ses conseils précieux et direction bienveillante. Les analyses ont été exécutées au Service de Micronalyse de notre laboratoire. Nous remercions vivement pour les chers membres de l'Établissement dans l'exécution de ce travail.