

Les Hydrazides et Hydroxamates Intramoléculaires. II.¹⁾ Sur la Synthèse des Homologues d'Amino-2 *cis*-Perhydroisoindolinedione-1,3

MASAO ISHIKAWA, MANABU FUJIMOTO, MAKIKO SAKAI, et ATSUKO MATSUMOTO

Laboratoire de Recherche, Shionogi & Cie., S.A.²⁾

(Reçu le 18 Avril, 1967)

Les auteurs ont poursuivi des réactions de cyclisation entre l'anhydride *cis*-perhydrophthalique (I) et de l'hydrazine (libre ou substituée) ou de l'hydrazide carboxylique ou sulfonique. En confirmation de sa structure sur les produits réactionnels, ils ont conclu qu'on peut obtenir, après cette forme de réaction, une système pentagonale telle que l'amino-2 *cis*-perhydroisoindolinedione-1,3, excepté en cas de la cyclisation par de l'hydrazine N,N'-disubstituée.

Dans la note précédente,¹⁾ nous avons décrit une sorte de réaction entre des hydrazines et un anhydride ayant son noyau rigide, soit l'anhydride éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique. On a déjà connu que tous les produits après cette réaction se montrent à leurs structures partielles comme l'hydrazide pentagonal et intramoléculaire, soit comme l'amino (libre ou substitué)-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3.

Or, nous avons l'intention de rendre compte, dans cette note, du résultat des réactions et des produits comme des hydrazides intramoléculaires, en partant d'une matière première telle simple que l'anhydride cyclohexanedicarboxylique-1,2. En fait, l'anhydride *cis*-perhydrophthalique (I) se transforme facilement à son dihydrazide correspondant (II) sous l'action avec deux molécules d'hydrazine, et à l'hydrazide intramoléculaire (III) qui a pris naissance par action de l'hydrazine équimoléculaire. Le chauffage à reflux d'une solution éthanolique de II nous a donné l'hydrazide (III) avec séparation d'une molécule de l'hydrazine. Par contre, une réaction entre III et de l'hydrazine hydratée a fournit II avec un rendement haut (voir le Schéma 1). On s'aperçoit aisément que ce composé (III) doit se conformer à sa structure comme l'amino-2 *cis*-perhydroisoindolinedione-1,3 ou à celle différente comme *cis*-perhydrophthalazinedione-1,4. Parce qu'il se montre son spectre infrarouge³⁾ de ses carbonyles à la région de 1707 et 1787 cm⁻¹, et que le spectre de RMN⁴⁾ est ainsi qu'il suit; δ (ppm): 1.50 et 1.83 (8H, deux multiplets par du butylène), 2.92 (2H, multiplet des deux protons angulaires), on y peut dire qu'il ne doit s'identifier que à la formule (III) en genre d'isoindolinedione. En ce qui concerne le mode de cyclisation pentagonale en N-aminoimidure, il nous paraît qu'il est généralement comparable à celui que nous avons décrit antérieurement.¹⁾ Nous avons réalisé, en effet, un peu des interréactions au profit de confirmation de la structure de III comme on peut le voir suivant:

1) L'anhydride (I) s'a transformé au composé hexagonal comme diméthyl-2,3 *cis*-perhydrophthalazinedione-1,4 (IV) par action de N,N'-diméthylhydrazine; δ (ppm) de IV: 1.64 (8H, multiplet par du butylène), 2.72 (2H, multiplet des deux protons angulaires), 3.23 (6H, singlet de deux méthyles).⁵⁾ D'autre part, I se change facilement à un autre isomer pentagonal (V), soit diméthylamino-2 perhydroisoindolinedione-1,3, après une réaction entre

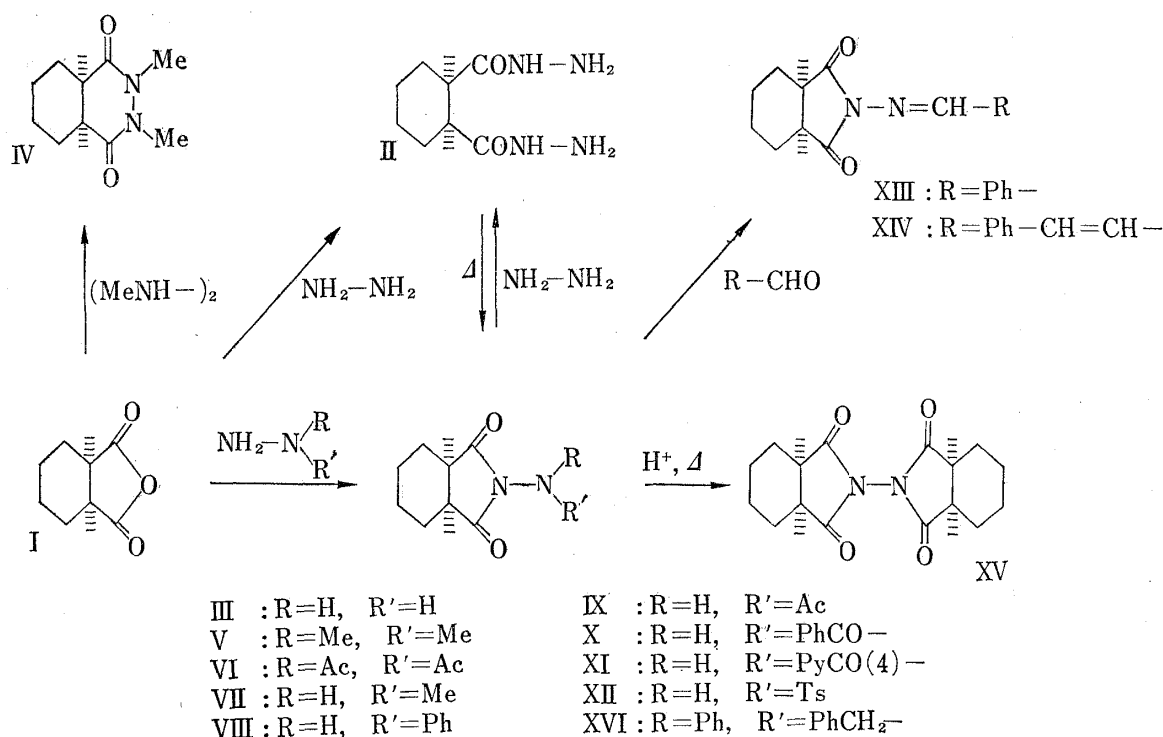
1) Partie I: *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 227 (1968).

2) Situation: *Fukushima-ku, Osaka.*

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

4) Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil de Varian A-60-A (60 Mc) sur des solutions dans du deuterochloroforme additonées de tetraméthylsilane.

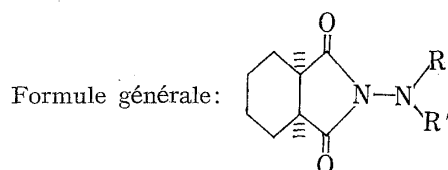
5) Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaires avec correction de température.



Scheme 1

I et de la N,N-diméthylhydrazine. Le spectre de RMN de V; δ (ppm): 1.53 et 1.78 (8H, deux multiplets par du butylène), 2.77 (2H, multiplet des deux protons angulaires), 2.89 (6H, singlet par ses deux méthyles). La méthylation de l'hydrazide (III) ou son homologue mono-méthylé (VII) par du diazométhane n'a donné qu'un seul produit N,N-diméthylé (V) sans aucune formation de celui hexagonal (IV).

2) On peut faire nettement une distinction entre deux spectres infrarouges sur les deux échantillons de IV et V; il y a une seule absorption par ses deux carbonyles de IV; $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1649. Par contre, l'absorption de deux carbonyles de N-diméthylaminoimidure (V) se montre

TABLEAU I. Les Propriétés des Dérivés de *cis*-Amino-2 Perhydroisoindolinedione-1,3

Nr. de composé	Groupe de R	et R'	Fp. (°C) ⁵⁾	IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ des carbonyles ³⁾	Référence
III	H	H	63—65	1707, 1787	Eb _{0.4} : 1540
V	Me	Me	74—75	1717, 1761	de I, III et VII
VI	Ac	Ac	92—94	1702, 1740, 1801	dérivé de I
VII	H	Me	95—96	1701, 1769	dérivé de I et III
VIII	H	Ph	160—161	1715, 1785	dérivé de I
IX	H	Ac	173—175	1703, 1724, 1795	dérivé de III
X	H	PhCO-	134—136	1659, 1722, 1796	dérivé de III
XI	H	4-PyCO-	163—164	1699, 1731, 1799	dérivé de I
XII	H	Ts	121—122	1730, 1796	dérivé de III
XIII	=CH-Ph		87—88	1703, 1767	dérivé de III
XIV	=CH-CH=CH-Ph		132—133	1712, 1783	UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} \text{ m}\mu$ (log ϵ): 228(3.79), 306(4.12)
XVI	Ph	PhCH ₂ -	159—160	1720, 1791	dérivé de I

à 1717 et 1761 cm^{-1} . Par conséquent, on peut conclure ici que ce genre du spectre infrarouge de l'hydrazide intramoléculaire tel que III s'appartenit à la système pentagonale aussi que de V.

3) Une réaction de condensation entre du cinnamaldéhyde et de l'hydrazide (III) nous a fournit une base de Schiff comme cinnamylidèneamino-2 perhydroisoindolinedione-1,3 (XIV). De la même façon que nous avons déjà rencontré, on y peut rejeter une possibilité que la structure de XIV s'altère à celle hexagonale, soit phényl-1 octahydro-5,5a,6,7,8,9,9a,10 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazinedione-5,10, quand on examine par ses spectres infrarouge et de RMN.

4) L'hydrazide (III) ou son dérivé (de V à XII ou XVI) s'a transformé en bis-imidure correspondant (XV), en étant chauffé en présence du proton.

En résumé, on peut constater généralement que cette cyclisation entre l'anhydride *cis*-perhydrophthalique (I) et un hydrazine libre ou substituée donne son dérivé d'un type d'amino-2 (libre ou substitué) *cis*-perhydroisoindolinedione-1,3. Cependant, il y a un autre réaction spéciale entre I et de l'hydrazine N,N'-disubstituée en se formant un autre noyau tel que *cis*-perhydrophthalazinedione-1,4 disubstitué en position de 2 et 3.

Le Tableau I schématise quelques propriétés des substances en genre d'amino (libre ou substitué)-2 *cis*-perhydroisoindolinedione-1,3.

Expérimentale⁵⁾

Procédé Général pour Donner des Hydrazides Pentagonaux à Partir d'Anhydride *cis*-Perhydrophthalique (I)—On introduit lentement, en agitant à 50°, une solution méthanolique de l'hydrazine ou l'hydrazide (libre ou substitué, et selon le cas, préparé par son sel inorganique et du carbonate de potassium anhydre en milieu du méthanol) dans une solution méthanolique de I. La quantité des réactifs est limitée à celle stœchiométrique. On chauffe ce mélange réactionnel à reflux durant 5 hr. Après qu'on évapore du solvant sous une pression réduite, on recristallise des cristaux incolores ayants l'aspect de prismes ou d'aiguilles dans un mélange du chloroforme et du cyclohexane. Rdt.: au-dessus de 90% de la théorie pour la plupart. Les propriétés des produits dans ce genre sont démontrées dans le Tableau I.

Dihydrazide *cis*-Perhydrophthalique (II)—a) Dans une solution méthanolique de l'anhydride (I) (1.54 g/30 ml), on introduit en agitant à 40°, une solution méthanolique de l'hydrazine hydratée (1.10 g/10 ml). Après 1 hr de chauffage à cette température, on refroidit ce mélange réactionnel. On y obtient un solide cristallin qu'on fait filtrer et recristalliser dans de l'éthanol pour donner II sous son aspect d'aiguilles incolores. Fp 215—217° (décomp.). Rdt.: 1.96 g. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$ Calculé: C, 47.98; H, 8.05; N, 27.98. Trouvé: C, 48.06; H, 8.11; N, 27.82.

b) On obtient un résultat identique en traitant dans la même façon de a), mais en employant le N-aminoimidure comme la matière première et de l'hydrazine avec sa quantité stœchiométrique.

Amino-2 *cis*-Perhydroisoindolinedione-1,3 (III) à Partir du Dihydrazide (II)—Après qu'on chauffe à reflux pendant 3 hr une solution de II (2.00 g), du benzène (100 ml) et du méthyléthylcétone (50 ml), on évapore les solvants sous la pression ordinaire. On recristallise deux fois ce résidu dans un mélange du chloroforme et du cyclohexane. L'échantillon pur s'identifie au même composé dérivé d'une réaction entre I et de l'hydrazine hydratée. Rdt.: 1.65 g. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ Calculé: C, 57.13; H, 7.19; N, 16.66. Trouvé: C, 57.11; H, 7.25; N, 16.52. Voir le Tableau I.

Diméthyl-2,3 *cis*-Perhydrophthalazinedione-1,4 (IV)—De l'hydrochlorate de N,N'-diméthylhydrazine (1.33 g) est ajouté sous agitation mécanique à un mélange de la potasse carbonatée anhydre (2.0 g) et du méthanol (50 ml) à la température ambiante. Après filtration du chlorure de potassium, on ajoute ce filtrat sur une solution méthanolique de l'anhydride (I) (1.54 g/30 ml). Cette solution totale est chauffée à reflux durant 6 hr. Après évaporation du solvant, le résidu est cristallisé en milieu du benzène. On y peut obtenir des aiguilles incolores comme N,N'-diméthylhydrazide (IV) fondant à 120—121°, $\text{Ep}_{0.3}$: 132—135°. Rdt.: 1.51 g. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ Calculé: C, 61.20; H, 8.22; N, 14.28. Trouvé: C, 61.48; H, 8.32; N, 14.16. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1649 (ses deux carbonyles).

Diméthylamino-2 *cis*-Perhydroisoindolinedione-1,3 (V) à Partir du N-Aminoimidure (III) ou Son Dérivé Monométhylé (VII)—On dissout sous agitation III ou VII 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 et le réactif en excès et du benzène. On cristallise le résidu dans un mélange du chloroforme et du benzène. Rdt.: au-dessus de 95%. Cet échantillon s'identifie à la même substance dérivée d'une réaction entre I et de la N,N'-diméthylhydrazine. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ Calculé: C, 61.20; H, 8.23; N, 14.20. Trouvé: C, 61.39; H, 8.23; N, 14.28. Voir le Tableau I.

Acylation de N-Aminoimidure (III)—Après un traitement habituel par de l'anhydride carboxylique ou du chlorure d'acide sulfonique sur III, ce radical d'acyle ne se greffe qu'en position d'azote de l'amine primaire. Concernant les produits de ce genre, voir le Schéma 1 et le Tableau I.

La Base de Schiff, Soit XIII ou XIV, au Départ de L'hydrazide (III)—Lorsqu'on ajoute à 100° goutte à goutte, 1/100 mol d'un aldéhyde aromatique, soit benz- ou cinnam-aldéhyde, à un mélange de III (1.68 g) et de la pyridine (20 ml), il y a une réaction de déshydratation. Après qu'on chauffe à reflux ce mélange réactionnel pendant 1 hr, et ensuite évapore le solvant sous une pression diminuée, on recristallise deux fois le résidu cristallin dans du benzène. Rdt.: au-dessus de 90% de la théorie. Voir le Tableau I.

Bis-(Dioxo-1,3 *cis*-Perhydroisoindolyl-2) (XV)—On chauffe à reflux pendant 3 hr une solution de 1/100 mol de III ou de son homologue, soit V à XIV, dans 100 ml de l'acide sulfurique à 2%. Après refroidissement on extrait ce mélange par du chloroforme (3 × 50 ml). On traite cet extrait chloroformique par un mélange du sulfate de magnésium et de carbonate de potassium anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu cristallin qu'on fait recristalliser dans un mélange du chloroforme et du cyclohexane. Ce bis-imidure (XV) se montre à son aspect d'aiguilles incolores, en se fondant à 174—175°. $C_{16}H_{20}O_4N_2$. Calculé: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.21. Trouvé: C, 63.00; H, 6.72; N, 9.03.

Reconnaissance Nous tenons à exprimer ici notre remerciement sincère au Dr. K. Takeda, Directeur de notre laboratoire pour ses conseils précieux et directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyse de notre laboratoire. Nous remercions vivement pour les chers membres de l'Etablissement dans l'exécution de ce travail.