

Les Hydrazides et Hydroxamates Intramoléculaires. III.¹⁾ Sur la Synthèse des Homologues d'Hydroxy-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 recherché quelques réactions de cyclisation entre l'anhydride *cis*-perhydrophthalique (I) ou l'anhydride éthano-3,6 *cis*-tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (VII) et de l'hydroxylamine (libre ou substituée). En confirmation de sa structure sur les produits réactionnels, ils ont conclu qu'on peut obtenir, d'après ce genre de réaction, une système pentagonale comme l'hydroxy (libre ou substitué)-2 *cis*-polyhydroisoindolinedione-1,3, excepté en cas de la cyclisation par de l'hydroxylamine N-substituée.

Nous avons mis en évidence, dans les notes précédentes, qu'une réaction entre des hydrazines et des anhydrides *cis*-cyclohexanedicarboxylique-1,2 donne généralement son produit réactionnel comme N-amino (libre ou substitué) imidure correspondant, excepté en cas de la cyclisation par de l'hydrazine N,N'-disubstituée.¹⁾

Dans ce mémoire, nous avons l'intention de rendre compte du résultat des réactions et des produits comme des hydroxamates intramoléculaires, au départ des anhydrides *cis*-perhydrophthalique (I) et l'éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (VII). En fait, l'anhydride (I) se transforme aisément à son hydroxamate en cycle, soit II ou II', sous l'action de l'hydroxylamine, et aux dérivés O-substitués de II, soit les composés de III à VI, après une condensation par des hydroxylamine O-substituées (voir le Schéma 1). On y s'aperçoit que cet hydroxamate tel que II ou II' doit se conformer à sa structure comme l'hydroxy-2 *cis*-perhydroisoindolinedione-1,3 (II) ou à celle différente comme *cis*-perhydro-1*H*-2,3-benzoxazinedione-1,4 (II'). Parce que cette substance-ci se montre son spectre infrarouge sur sa partie de deux carbonyles à la région de 1691 et 1790 cm⁻¹, on y peut dire qu'elle ne doit s'identifier que à la formule de II en genre d'isoindolinedione. En ce qui concerne ce mode de cyclisation pentagonale en N-hydroxyimidure, il nous paraît qu'il est génériquement comparable à celui que nous avons décrit antérieurement en cas du N-aminoimidure.¹⁾ Donc, nous avons réalisé un peu des interréactions dans un but de confirmation de cette structure pentagonale de II ou de son homologue (VIII), soit l'hydroxy-2 éthano-4,7 tétrahydro-3a,4,7,7a isoindolinedione-1,3 comme on peut le voir suivant:

1) L'anhydride éthano-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 *endo-cis*-phtalique (VII) s'a transformé au N-hydroxyimidure correspondant (VIII) par l'action de l'hydroxylamine, et son spectre infrarouge sur ses carbonyles s'a montré, en effet, à 1768 et 1771 cm⁻¹.

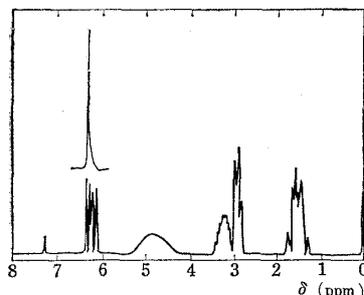


Fig. 1. Spectre de RMN de VIII

l'hydroxyle) et 6.20 (2H, quartet par son vinylène). Voir la Fig. 1.³⁾

Parce que la forme du quartet par son vinylène s'a transformé au singlet aigu après un traitement de découplage vers la position des têtes du pont, soit +183.5 cps, le spectre de RMN de ce N-hydroxyimidure (VIII) s'explique comme le suivant; δ (ppm): 1.52 (4H, multiplet d'éthylène), 2.75 (2H, pseudotriplet des protons angulaires), 3.16 (2H, multiplet par ses deux têtes du pont), 4.77 (1H, pseudosinglet par de

1) Partie II: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16, 618 (1968).

2) Situation: Fukushima-ku, Osaka.

2) La méthylation par du diazométhane sur le N-hydroxyimidure, II ou VIII, a donné un seul produit comme le N-méthoxyimidure correspondant. En fait, celui-ci s'identifie au même composé, soit III ou IX dérivé d'après une réaction entre l'anhydride, I ou VII, et de l'hydroxylamine O-méthylée (voir les Schémas 1 et 2), sans aucune formation d'un dérivé autre N-méthylé en genre de II'. De la même façon de méthylation, quelques composés comme N-acyloxyimidure tel que de IV à VI et de X à XII, ont préparés par l'acylation du N-hydroxyimidure et, d'autre part, aussi par une condensation entre l'anhydride et de l'hydroxylamine O-acylée.

3) Nous avons mis en évidence qu'il y a un autre genre de réaction entre l'anhydride (VII) et un hydroxylamine N-substituée qui n'a fournit que l'imidure N-substitué correspondant avec un rendement relativement bas, mais sans aucune transformation en produit comme polyhydro-1*H*-2,3-benzoxazinedione-1,4 substitué en position de l'azote. De plus, cet imidure N-substitué tel que XIII, XIV, XVII ou XVIII a été préparé avec succès et

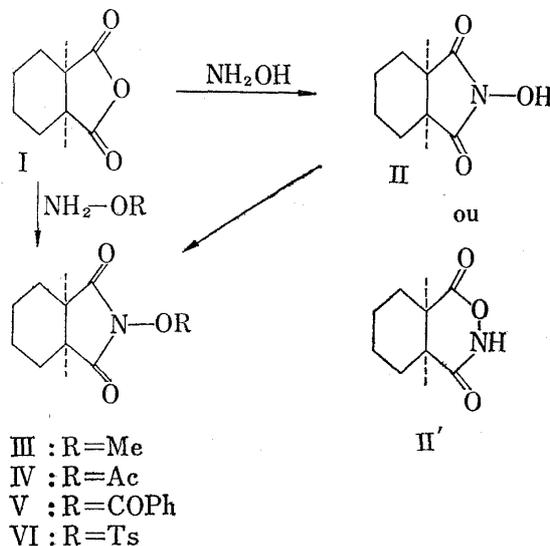


Schéma 1

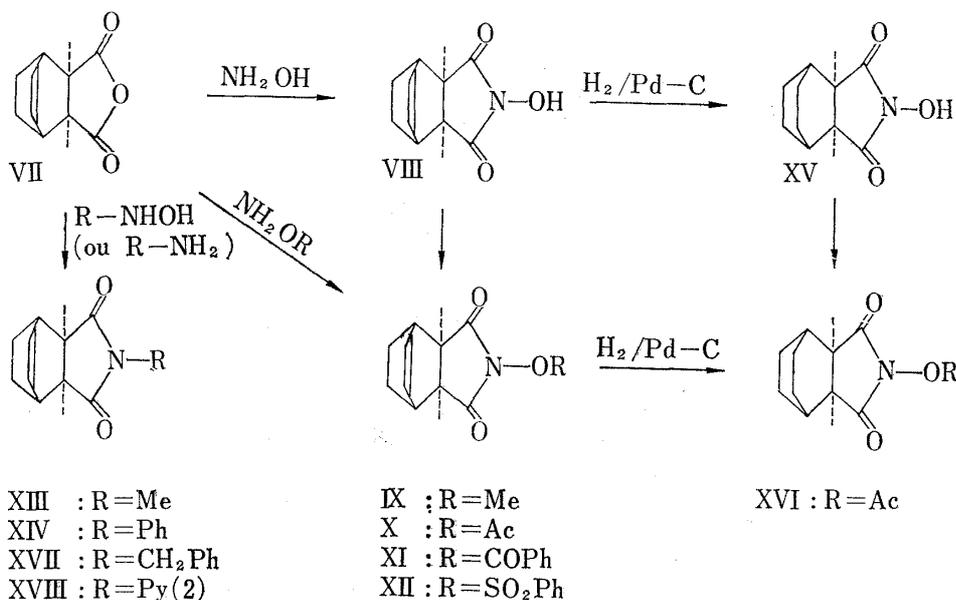


Schéma 2

avec un rendement quantitatif d'après un traitement par l'amine primaire correspondante sur l'anhydride (VII). Donc, il est raisonnable d'admettre ici qu'une part de ce réactif d'hydroxylamine N-substituée peut jouer un autre rôle comme une sorte de réducteur pour l'intermédiaire dans cette réaction de cyclisation.

On a réussi à l'hydrogénation pour le vinylène chez VIII ou X, sans scission de sa liaison de N-O, et ensuite, à la préparation des composés perhydrogénés (XV) et (XVI). Le Tableau I schématise quelques propriétés de ces dérivés d'un type d'hydroxy (libre ou substitué)-2 *cis*-polyhydroisindolinedione-1,3.

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.

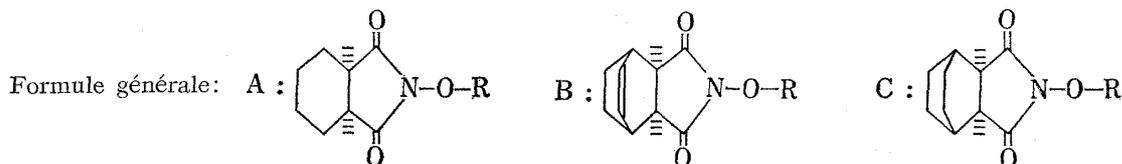
En résumé, on peut dire ici généralement que la cyclisation entre un anhydride *cis*-cyclohexanedicarboxylique-1,2 et de l'hydroxylamine libre ou O-substituée donne son dérivé en genre d'hydroxyimide (libre ou O-substitué). Cependant, il y a un autre réaction spéciale entre l'anhydride (VII) et de l'hydroxylamine N-substituée en se formant l'autre genre de produit comme l'imidure N-substitué correspondant.

Expérimentale^{4,5)}

Procédé Général pour Donner les Hydroxamates Pentagonaux à Partir d'Anhydride *cis*-Perhydrophthalique (I) ou d'Anhydride Éthano-3,6 endo-*cis*-tétrahydro-1,2,3,6 Phtalique (VII)—On introduit goutte à goutte, en agitant à 55°, une solution méthanolique de l'hydroxylamine (libre ou O-substituée, et selon le cas, préparée par son sel et du carbonate de potassium anhydre en milieu du méthanol) sur une solution méthanolique de I ou VII. La quantité des réactifs est limitée à celle stœchiométrique. On chauffe ce mélange total à reflux durant 3 hr. Après qu'on évapore du solvant sous une pression réduite, on recristallise le résidu comme des cristaux incolores dans un mélange du chloroforme et du benzène. Rdt.: au-dessus de 85% de la théorie pour la plupart. Les propriétés de ces produits sont démontrées dans le Tableau I.

N-Méthoxyimide (III) ou (IX) à Partir du N-Hydroxyimide (II) ou (VIII)—On dissout, sous agitation mécanique, II ou VIII dans une solution du diazométhane (au-dessus de deux fois de la quantité stœchiométrique) et de l'éther diisopropylique (20 fois volume). Après une nuit de repos à la température ambiante, on évapore le solvant et le réactif en excès au bain-marie. On cristallise le résidu dans un mélange du chloroforme et du cyclohexane. Rdt.: au-dessus de 90%. L'échantillon pur de III ou IX s'identifie à la même substance dérivée d'une réaction entre I ou VII et de l'O-méthylhydroxylamine. Voir le Tableau I.

TABLEAU I. Les propriétés des homologues d'hydroxy-2 *cis*-Perhydroisindoline dione-1,3



Nr. de composé	genre	R	Fp. (°C) ⁵⁾	IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm ⁻¹ des carbonyles ⁴⁾	Référence
II	A	H	112—113	1691, 1790	d'aiguilles incolores
III	A	Me	42—43	1725, 1788	Ep _{0.01} : 105—107°
IV	A	Ac	84—85	1725, 1786, 1814	de prismes incolores
V	A	Bz	97—98	1741, 1765, 1799	de prismes incolores
VI	A	Ts	99—100	1744, 1802	de prismes incolores
VIII	B	H	163—164	1678, 1771	Fig. 1
IX	B	Me	125—126	1725, 1780	de prismes incolores
X	B	Ac	147—148	1728, 1783, 1813	d'aiguilles incolores
XI	B	Bz	190—191	1735, 1769, 1798	d'aiguilles incolores
XII	B	PhSO ₂	154—155	1748, 1804	de prismes incolores
XV	C	H	167—168	1677, 1771	d'aiguilles incolores
XVI	C	Ac	200—201	1725, 1781, 1815	d'aiguilles incolores

Acylation du N-Hydroxyimide (II) ou (VIII)—Après un traitement habituel par un anhydride carboxylique ou un chlorure d'acide sulfonique sur II ou VIII, le radical d'acyle ne se greffe qu'en position d'oxygène de son hydroxyle. Concernant ces produits dans la série, voir les Schèmes 1 et 2 et le Tableau I.

Produits Substitués en Position de 2 d'Éthano-4,7 Tétrahydro-3a,4,7,7a Isoindolinedione-1,3—a) On obtient un résultat identique en traitant une même façon du procédé général susdit, mais en employant un hydroxylamine N-substituée comme le réactif au lieu de celui O-substitué. Rdt.: au-dessus de 45%. Nous avons préparé deux composés N-substitués comme on peut le voir suivant:

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

5) Tous les points de fusion ont été pris au tubes capillaires avec correction de température. Tous les produits de I à XVIII ont été déterminés par le microanalyse élémentaire de C-H et N.

Méthyl-2 (XIII)—Aspect de plaques incolores. Fp. 123—124°. Cette substance s'identifie à son échantillon authentique.⁶⁾

Phényl-2 (XIV)—Aspect des plaques incolores. Fp. 202—203°. $C_{16}H_{15}O_2N$ Calculé: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Trouvé: C, 75.87; H, 5.96; N, 5.66. IR ν_{\max}^{Nujol} cm^{-1} : 1704 et 1772 (sur ses deux carbonyles).

b) Par une cyclisation ordinaire entre de l'anhydride (VII) et de l'amine primaire correspondante,⁶⁾ le produit comme XIII, XIV, XVII ou XVIII est donné avec un rendement quantitatif. Ces substances de XIII et XIV s'identifient aux échantillons susdits à a).

Benzyl-2 (XVII)—Aspect des prismes incolores. Fp. 134—135°. $C_{17}H_{17}O_2N$ Calculé: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.21. Trouvé: C, 76.69; H, 6.59; N, 5.24. IR ν_{\max}^{Nujol} cm^{-1} : 1701 et 1766 (sur ses deux carbonyles).

(Pyridyl-2)-2 (XVIII)—Aspect des aiguilles incolores. Fp. 183—184°. $C_{15}H_{14}O_2N_2$ Calculé: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02. Trouvé: C, 70.97; H, 5.81; N, 10.87. IR ν_{\max}^{Nujol} cm^{-1} : 1718 et 1773 (sur ses deux carbonyles).

Hydroxy (libre ou Acétylé)-2 Éthano-4,7 *cis*-Perhydroisindolinedione-1,3, soit XV ou XVI, au Moyen de la Réduction Catalytique—Par l'agitation mécanique sous l'atmosphère d'hydrogène à 1.05 Kg/cm², un mélange de VIII ou X, du catalyseur de charbon palladeux à 10% et du méthanol est hydrogéné ordinairement. Après filtration du catalyseur, on évapore le solvant de ce filtrat et ensuite gagne ici le produit comme on peut le voir dans le Tableau I tel que XV ou XVI.

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'établissement dans l'exécution de ce travail.

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