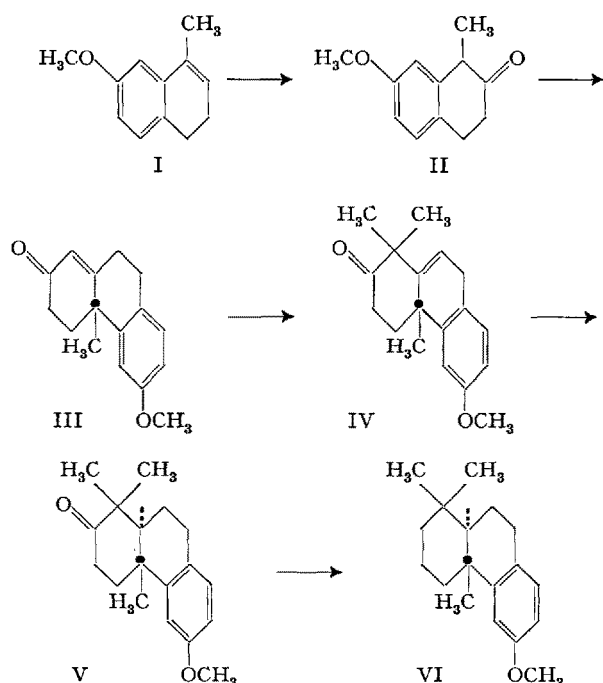


Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Synthetic Investigations in Diterpenoids

For some time we have been carrying out experiments to develop stereospecific syntheses for the diterpenoids. In view of a recent communication by STORK and SCHWLENBERG¹ on the synthesis of *dl*-dehydroabietic acid, we wish to report the results of our own work on the synthesis of *DL*-6-methoxypodocarpane (VI).



1-Methyl-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalene² (I) was oxidized in acetic acid solution with red lead oxide³ and the crude diacetate rearranged in dilute alcoholic sulphuric acid to 1-methyl-7-methoxytetralone-2 (II), b.p. 125–126°/0.8 mm, n_D^{27} 1.5730 (yield 72%) (calculated for $C_{12}H_{14}O_2$: C, 75.8; H, 7.4; found: C, 76.1; H, 7.4), semicarbazone m.p. 191–192° (calculated for $C_{13}H_{17}O_2N_3$: N, 17.0; found: N, 17.2). Condensation of the β -tetralone (II) with 4-diethylaminobutanone-2-methiodide⁴ afforded 6-methoxy-2-keto-4a-methyl-2,3,4,4a,9,10-hexahydrophenanthrene (III), b.p. 115–120° (air-bath)/0.004 mm as a very viscous oil (yield 62%) (calculated for $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79.3; H, 7.5; found: C, 78.84; H, 7.5), 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 241–242° (dec.) (calculated for $C_{13}H_{17}O_2N_3$: C, 62.6; H, 5.3; found: C, 62.9; H, 5.5). This (III) was then methylated with methyl iodide

in the presence of potassium tert-butoxide⁵ to give 1,1-dimethyl-2-keto-6-methoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9-hexahydrophenanthrene (IV), b.p. 120–125° (air-bath)/0.004 mm as a glass (yield 72%). (Calculated for $C_{18}H_{22}O_2$: C, 79.97; H, 8.2; found: C, 79.9; H, 8.2), the 2,4-dinitrophenylhydrazone m.p. 238–240° (dec.) crystallized from acetic acid and contained one molecule of solvent (calculated for $C_{21}H_{26}O_5N_4$, CH_3COOH : N, 10.97; found N, 11.13). Mixed melting point with the 2,4-dinitrophenylhydrazone of the α,β -unsaturated ketone (III) shows 15° depression. Compound IV on hydrogenation with palladium-charcoal (10%) in acetic acid afforded 1,1-dimethyl-2-keto-6-methoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (V), b.p. 180 to 184°/0.8 mm (calculated for $C_{18}H_{24}O_2$: C, 79.4; H, 8.9; found: C, 79.8; H, 8.9); 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 198–199° (calculated for $C_{24}H_{28}O_5N_4$: N, 12.3; found: N, 12.3). The keto group in compound V was reduced by CLEMMESEN'S method to give in good yield 1,1-dimethyl-4a-methyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (*DL*-6-methoxypodocarpane⁶) (VI), b.p. 145–147°/0.8 mm as a colourless mobile oil; n_D^{26} 1.5570 (calculated for $C_{18}H_{26}O$: C, 83.68; H, 10.1; found: C, 83.3; H, 10.2).

Our thanks are due to Professor D. K. BANERJEE for his interest and encouragement during the course of this investigation.

K. RAMAN and P. N. RAO⁷

Department of Organic Chemistry, Indian Institute of Science, Bangalore, India, August 6, 1956.

Zusammenfassung

Die Synthese von 1,1-Dimethyl-4a-methyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren (*DL*-6-Methoxypodocarpan) aus 1-Methyl-7-methoxytetralon-2 wird beschrieben.

⁵ G. COOLEY, B. ELLIS, and V. PETROW, J. chem. Soc. 1955, 2998.

⁶ Cf. W. P. CAMPBELL and D. TODD, J. Amer. chem. Soc. 64, 928 (1942).

⁷ Present address: Division of Organic Chemistry, National Chemical Laboratory of India, Poona-8, India.

¹ G. STORK and W. J. SCHWLENBERG, J. Amer. chem. Soc. 78, 250 (1956).

² P. C. MITTER and S. DE, J. Ind. chem. Soc. 16, 35 (1939).

³ Cf. F. W. NEWHALL, A. S. HARRIS, H. W. FREDERICK, L. E. JOHNSTON, W. J. RICHTER, E. WALTON, N. A. WILSON, and K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 77, 5646 (1955).

⁴ J. W. CORNFORTH and R. ROBINSON, J. chem. Soc. 1949, 1855.

Concentrations of Organic Acids in Animal Tissues*

Insofar as we know there is no summary in the literature of the concentrations of organic acids in animal tissues. Such data are, therefore, presented below.

The references in Table I guide the reader to the appropriate footnote which presents the meaning of the value given. In Table II are shown the sources of the

* Supported in part by a research grant from the National Cancer Institute, National Institutes of Health, U. S. Public Health Service.

Les auteurs ont réuni en 2 tableaux les données de la littérature sur le degré de concentration des acides organiques dans les tissus animaux.

Table II. — Correlating data coordinates of Table I with data sources

Data coordinates	Reference	Data coordinate	Reference
1 B	1	17 F	4
1 C	2	18 F	5
1 D	3	18–20 B	5
2–3 B	3	18 D, E	5
2 F	4		
3, 4 F	5	19 F	5
4 B	5	20–21 F	10
4–7 C	6	22–24 B	5
5 D, E	5	22, 23 E	13
5, 6 B	15	22 F	2
7 B	16	23 F	11
8–9 C	7	24 D, E, F	5
10 E	5	25 F	5
11, 12 E	13	26, 27 F	10
13, 14, 15 B	5	28 F	5
13 E	5	29 E	12
13 F	4	30–32 B	5
13, 14, 15 F	5	33–35 E	12
14 D	9	36–37 E	14
15 D	5	38 E	12
16 F	5	39 E	13

¹ Wm. M. GIVIVI and C. M. GREEN, J. Pharmacol. 73, 441 (1945).

² A. L. LIGHTMAN, J. biol. Chem. 120, 35 (1937).

³ P. HANDLER and W. J. DANN, J. biol. Chem. 145, 145 (1942).

⁴ L. M. MARSHALL, J. M. ORTEN, and A. H. SMITH, J. biol. Chem. 179, 1127 (1949).

⁵ C. E. FROHMAN, J. M. ORTEN, and A. H. SMITH, J. biol. Chem. 193, 277 (1951).

⁶ R. A. IZZO and A. D. MORENZI, Pubbl. Centro Invest. Fisiol. 8, 163 (1944).

⁷ E. M. BOYD, J. biol. Chem. 115, 37 (1936).

⁸ H. H. TAUSKY and E. SHORR, J. biol. Chem. 169, 103 (1947).

⁹ S. F. KERR and MUSA GHANTUS, J. biol. Chem. 117, 217 (1937).

¹⁰ L. M. MARSHALL, F. FRIEDBERG, and W. A. DACOSTA, J. biol. Chem. 188, 97 (1951).

¹¹ C. E. FROHMAN and J. M. ORTEN, J. biol. Chem. 205, 717 (1953).

¹² T. THUNBERG, Physiol. Rev. 33, 1 (1953).

¹³ F. DICKENS, Biochem. J. 35, 1011 (1941).

¹⁴ I. ZIPKIN and F. KRUSEN, J. Dental Research 29, 498 (1952).

¹⁵ D. CAVALLINI, N. FRONTALI, and G. TOSCHI, Nature 164, 792 (1949).

¹⁶ T. E. FRIEDEMANN and G. E. HAUGEN, J. biol. Chem. 147, 415 (1943).

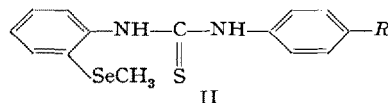
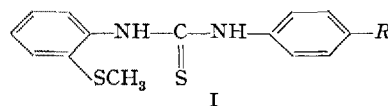
Activité tuberculostatique de thiourées ortho- et méta-substituées

On sait¹ que les thiourées constituent une famille chimique particulièrement favorable à des études concernant les relations entre la structure moléculaire et l'activité tuberculostatique. Des travaux déjà nombreux publiés sur ce sujet², on peut tirer la conclusion que les thiourées les plus actives sont les *thiocarbanilides* possédant deux substituants de dimensions convenables placés sur les positions 4 et 4'; par exemple, le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide présente une forte activité

in-vitro et *in-vivo*³. Nous avons eu toutefois l'occasion de signaler qu'il existe des thiocarbanilides portant des substituants en d'autres positions, et qui, néanmoins, possèdent une activité tuberculostatique notable⁴. Dans le présent travail, nous indiquons une série de nouveaux thiocarbanilides, qui bien que substitués en position *ortho* ou *méta*, sont dotés d'un pouvoir tuberculostatique important. L'activité a été déterminée sur *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (souche H37 RVD) poussant sur milieu de culture de Dubos, l'inoculat étant constitué par une dose de 0,01 mg de bacilles humides pour 5 cm³, et la substance à essayer étant ajoutée en solution dans le diéthylèneglycol; les lectures sont faites par opacité, selon une technique déjà décrite dans ce recueil⁴.

Dans ces conditions, les thiocarbanilides *ortho*-substitués suivants, correspondant aux formules générales I et II, se sont montrés actifs à la concentration de 10⁻⁵ (10γ/cm³):

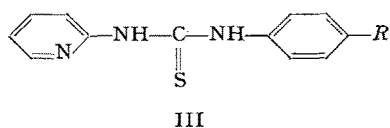
2-méthylthio-4'-*n*-propylthiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-butylthiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isopropoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-butoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isobutoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isoamyloxythiocarbanilide;



2-méthylsélénio-4'-*n*-butylthiocarbanilide,
2-méthylsélénio-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
2-méthylsélénio-4'-isopropoxythiocarbanilide,
2-méthylsélénio-4'-*n*-butoxythiocarbanilide,
2-méthylsélénio-4'-isobutoxythiocarbanilide et
2-méthylsélénio-4'-isoamyloxythiocarbanilide⁵.

Ces résultats sont à rapprocher de l'inactivité, constatée dans les mêmes conditions expérimentales, chez les composés I et II dans la formule desquels R = H, F, Cl, Br, CH₃ et OC₂H₅; ils montrent une fois de plus l'importance de la longueur de la chaîne des substituants. De même, les α- et β-N-naphtyl-N'-o-méthylthiophénylthiourées et les α- et β-N-naphtyl-N'-o-méthylséléniothiophénylthiourées sont inactives à la concentration de 10⁻⁵. Un groupe de thiourées assimilables à des thiocarbanilides *ortho*-substitués est constitué par les 2-pyridylthiourées (III) et les 2-thiazolylthiourées (IV); les termes suivants sont actifs à la concentration de 10⁻⁵:

N-*p*-chlorophényl-N'-2-pyridylthiourée (III; R = Cl),
N-*p*-fluorophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = F),
N-*p*-chlorophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = Cl),
N-*p*-bromophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = Br).



¹ Voir la monographie de D. C. SCHROEDER, Chem. Reviews 55, 181 (1955).

² R. L. MAYER, P. C. EISMAN et E. A. KONOPKA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 82, 779 (1953). — N. P. BUU-HOI et N. D. XUONG, (v. Acad. Sci. 237, 498 (1953). — P. C. EISMAN, E. A. KONOPKA, R. L. MAYER et al., Amer. Rev. Tuberc. 70, 121, 130 (1954).

³ J. M. GAZAVE, N. P. BUU-HOI, J. PILLOT et N. D. XUONG, C. r. Acad. Sci. 241, 1525 (1955).

⁴ N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG, N. H. NAM, J. M. GAZAVE, J. PILLOT et L. SCHEMBRI, Exper. 11, 97 (1955).

⁵ Cf. N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG et N. H. NAM, J. chem. Soc. 1955, 1573.