

The mechanism is still ambiguous, however, whenever protoberberine-type compounds, which are easily derived from 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, are transformed to I-type compounds in good yield, this photocyclization should be promised to be the key reaction of synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids.

*School of Pharmacy,
Kitasato University,
Minato-ku, Tokyo*

MASAYUKI ONDA
KYOKO YONEZAWA
KAORU ABE

Received September 5, 1968

[Chem. Pharm. Bull.
17(2) 406-408 (1969)]

UDC 576.8.095.3

Recherches Toxicologiques des Substances Métaboliques du *Fusarium nivale*. II. Effet Antileucémique du Nivalenol et du Dihydronivalenol

Nous avons précédemment publié que nous avons pu isolé une nouvelle substance toxique, le nivalenol, à partir du riz auquel on avait inoculé du *Fusarium nivale* et qui avait été cultivé à 27° pendant 20 jours.

Nous avons d'une part cherché les propriétés toxicologiques de cette substance, d'autre part nous sommes éfforcé d'éclaircir la structure chimique du nivalenol. Au cours de ce travail, nous avons découvert que le dihydronivalenol, substance réduite du nivalenol, avait un effet prononcé contre la leucémie de la souris infectée par la souche L 1210 de la leucémie.

Nous allons décrire les résultats de l'étude de cet antileucémique, son activité inhibitrice sur la synthèse des protéines des réticulocytes du lapin, et les propriétés physico-chimiques du dihydronivalenol.

I). Synthèse, et Propriétés Physico-chimiques du Dihydronivalenol

On a réduit le nivalenol dans l'alcool en présence de Pd noir, comme catalyseur, puis on a cristallisé la substance obtenue avec l'alcool. Le dihydronivalenol a été isolé sous forme de cristaux en aiguilles blancs, F. 245—246° après séchage sur CaCl₂ à 80° pendant 24 hr sous vide.

On n'a pas observé de bandes d'absorption IR à 1680 cm⁻¹, et à 1610 cm⁻¹ que l'on a observé dans le cas du nivalenol, d'autre part il n'y a pas de bandes d'absorption de RMN à 3,4τ, vinyl-protone, on peut en déduire qu'une liaison double carbone-carbone du nivalenol a été complètement réduite.

Il est très curieux d'observer que si l'on a séché le dihydronivalenol sur CaCl₂ à 100° pendant 24 hr sous vide, on peut voir distinctement une bande d'absorption IR à 1700 cm⁻¹. Mais les autres bandes d'absorption n'ont presque pas changé. Si l'on a recristallisé cette substance avec du méthanol, on peut reproduire du dihydronivalenol qui n'a pas de bande d'absorption du carbonyl. Nous avons nommé provisoirement la substance qui n'a pas de bande d'absorption de carbonyl, dihydronivalenol-K (DNK), et l'autre dihydronivalenol-C (DNC). Le poids moléculaire du dihydronivalenol-C (donné par la spectrométrie de masse) est de 314,33. L'analyse élémentaire du dihydronivalenol-C donné, calc: C, 57.31; H, 7.06; O, 35.63, obs: C, 57.08; H, 6.93; O, 35.99. La formule moléculaire du dihydronivalenol-C est C₁₅H₂₂O₇.

II) Activité Biologique

- a) DL_{50} ip. 15 mg/kg ddS souris, mâle.
- b) Effet inhibiteur sur l'activité de synthèse protéique des réticulocytes du lapin.

Selon la méthode que nous avons déjà publié, nous avons mesuré l'effet inhibiteur du dihydronivalenol-K sur l'activité de synthèse protéique des réticulocytes du lapin en le comparant aux effets du nivalenol. Dans le tableau I, nous avons présenté le pourcentage de l'activité de l'incorporation de $1-^{14}C$ -Leu, dans la cellule entière du reticulocyte que nous avons traité avec une dose donnée en $\mu g/ml$ de nivalenol et de dihydronivalenol-K.

TABLEAU I. Incorporation de l'Acide Aminé Radioactif dans
la Cellule de Réticulocyte

| Concentration ($\mu g/ml$) | Dihydronivalenol | Activité Nivalenol |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|
| 0 | 100 | 100 |
| 1 | 86 | 86 |
| 2.5 | 54 | 47 |
| 5 | 29 | 27 |
| 10 | 14 | 10 |
| 20 | 6.5 | 4 |
| 100 | — | — |

Ces résultats nous suggèrent que l'effet inhibiteur du dihydronivalenol sur la synthèse des protéines dans les cellules de réticulocytes est aussi grand que celui du nivalenol.

- c) Effet antileucémique du nivalenol et du dihydronivalenol.

Nous avons examiné l'effet actif de ces substances contre la leucémie de la souris, souche L 1210.

TABLEAU II. Essai de l'Effet Antileucémique

| Substance | Dose mg/kg/jour | Terme moyen (jours) de survie (Traité/Témoin) | Prolongation relative sur le terme moyen de survie (%) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Nivalenol | 0.75 | 10.3/7.3 | 41 |
| | 1.5 | 12.7/8.0 | 59 |
| Dihydronivalenol-K | 2.0 | 10.8/7.8 | 38 |
| | 3.0 | 12.3/7.5 | 64 |
| | 4.0 | 12.8/7.8 | 64 |
| | 5.0 | 15.5/7.0 | 121 |
| | 6.0 | 15.6/8.0 | 95 |
| Dihydronivalenol-C | 2.0 | 9.8/7.0 | 40 |
| | 3.0 | 11.5/7.3 | 58 |
| | 4.0 | 11.2/7.0 | 60 |
| | 5.0 | 14.8/7.0 | 111 |
| | 6.0 | 17.0/8.0 | 113 |
| Mitomycin-C | 0.5 | 11.2/7.8 | 44 |
| | 0.75 | 12.5/7.8 | 60 |
| | 1.0 | 12.8/7.5 | 71 |
| Sulfate de Vincristine (Oncovin) | 0.1 | 10.8/7.8 | 38 |
| | 0.2 | 12.2/7.8 | 56 |
| | 0.3 | 12.4/7.3 | 70 |
| Cyclophosphamide | 20 | 11.2/7.8 | 44 |
| | 40 | 13.8/7.8 | 77 |
| | 60 | 14.7/7.5 | 96 |

Nous avons inoculé intrapéritonéalement 10^6 cellules de leucémie, souche L 1210, à 6 souris pour chaque groupe—souche BDF₁ ($C_{57}BL/6\varphi \times DBA/2\delta$), femelles qui sont agées de 6—7 semaines.

Le traitement a été commencé 24 hr après l'inoculation de cellules de leucémie, et continué pendant 5 jours, une fois par jour.

Les substances ont été dissoutes dans une solution saline physiologique.

Pour le témoin, nous avons injecté la même volume de solution saline à la souris.

Les résultats sont présenté dans le tableau II.

En résumant nos résultats, le dihydronivalenol est presque aussi puissant que le nivalenol quant à l'inhibition de la synthèse des protéines des réticulocytes, et plus effectif que le nivalenol sur l'activité antileucémique, mais la toxicité aiguë du dihydronivalenol est moins grande que celle du nivalenol.

Nous voulons maintenant continuer nos recherches dans le but de mettre au point le dihydronivalenol comme medicament nouveau contre la leucémie.

*The Institute of Physical and Chemical Research,
Yamato-machi, Kita Adachi-gun,
Saitama*

YASUHIKO SHIRASU
YUKO MORITA
YASUO FUJIMOTO

*Science University of Tokyo,
12 Funagawara-cho, Ichigaya,
Shinjuku, Tokyo*

TAKASHI TATSUNO
YOSHIO UENO

Reçu le 21 Septembre, 1968

[Chem. Pharm. Bull.
17(2) 408—410 (1969)]

UDC 577.17 : 547.296.07

A Total Synthesis of a *dl*-Prostaglandin B₁

The prostaglandins, a family of C₂₀ prostanoid acids and biologically highly active substances having diverse pharmacological properties, have received considerable attention.¹⁾ Recently, total syntheses of prostaglandin B₁,^{2,3)} F_{1α},³⁾ and E₁⁴⁾ have been reported. Now we wish to report the total synthesis of the racemic prostaglandin B₁ in fairly short steps.

The keto acid (1) was prepared according to a slightly modified Bowman's method:⁵⁾ triethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate⁶⁾ was transesterified to the tribenzyl ester with sodium ethoxide as catalyst, and the sodium salt of tribenzyl ester was condensed with the half acid chloride of monoethyl azelaate in refluxing benzene to give the tribenzyl oxoester. Catalytic hydrogenolysis of this ester over 10% Pd-SrCO₃ in ethyl acetate afforded the corresponding oxo tricarboxylic acid and finally decarboxylation of the acid in refluxing ethyl acetate resulted

- 1) S. Bergström, *Science*, **157**, 382 (1967), other references cited herein.
- 2) E. Hardegger, H.D. Schenk, and E. Broger, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2501 (1967).
- 3) K.G. Holden, B. Hwang, K.R. Williams, J. Weinstock, M. Harman, and J.A. Weisbach, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1569; G. Just and Ch. Simonovitch, *ibid.*, **1967**, 2093.
- 4) E.J. Corey, N.H. Andersen, R.M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, and R.E.K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3245 (1968); E.J. Corey, I. Vlattas, N.H. Andersen, and K. Haeding, *ibid.*, **90**, 3247 (1968).
- 5) R.E. Bowman, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 325.
- 6) G.S. Fonken and W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 832 (1952).