

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 Dihydrónivalenol

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 efforcé d'éclaircir la structure chimique du nivalenol. Au cours de ce travail, nous avons découvert que le dihydrónivalenol, 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 dihydrónivalenol.

### I) Synthèse, et Propriétés Physico-chimiques du Dihydrónivalenol

On a réduit le nivalenol dans l'alcool en présence de Pd noir, comme catalysateur, puis on a cristallisé la substance obtenue avec l'alcool. Le dihydrónivalenol a été isolé sous forme de cristaux en aiguilles blancs, F. 245—246° après séchage sur CaCl<sub>2</sub> à 80° pendant 24 hr sous vide.

On n'a pas observé de bandes d'absorption IR à 1680 cm<sup>-1</sup>, et à 1610 cm<sup>-1</sup> que l'on a observe dans le cas du nivalenol, d'autre part il n'y a pas de bandes d'absorption de RMN a 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 dihydrónivalenol sur CaCl<sub>2</sub> à 100° pendant 24 hr sous vide, on peut voir distinctement une bande d'absorption IR à 1700 cm<sup>-1</sup>. Mais les autres bandes d'absorption n'ont presque pas changé. Si l'on a récrystallisé cette substance avec du méthanol, on peut reproduire du dihydrónivalenol 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, dihydrónivalenol-K (DNK), et l'autre dihydrónivalenol-C (DNC). Le poids moléculaire du dihydrónivalenol-C (donné par la spectrométrie de masse) est de 314,33. L'analyse élémentaire du dihydrónivalenol-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 dihydrónivalenol-C est C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>.

## 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 réticulocyte que nous avons traitée avec une dose donnée en  $\mu g/ml$  de nivalenol et de dihydronivalenol-K.

TABLEAU I. Incorporation de l'Acide Aminé Radioactif dans le 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 suggère 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 BDF<sub>1</sub> (C<sub>57</sub>BL/6♀ × DBA/2♂), femelles qui sont âgées 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 présentés 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 médicament nouveau contre la leucémie.

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

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

YASUHIKO SHIRASU  
YUKO MORITA  
YASUO FUJIMOTO

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 B<sub>1</sub>

The prostaglandins, a family of C<sub>20</sub> prostanoid acids and biologically highly active substances having diverse pharmacological properties, have received considerable attention.<sup>1)</sup> Recently, total syntheses of prostaglandin B<sub>1</sub>,<sup>2,3)</sup> F<sub>1α</sub>,<sup>3)</sup> and E<sub>1</sub><sup>4)</sup> have been reported. Now we wish to report the total synthesis of the racemic prostaglandin B<sub>1</sub> in fairly short steps.

The keto acid (1) was prepared according to a slightly modified Bowman's method;<sup>5)</sup> triethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate<sup>6)</sup> 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-SrCO<sub>3</sub> 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).