

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE 6H-[1]BENZOPYRANO[4,3-b]-
QUINOLEINES ET DE 6H-[1]BENZOTHIAPYRANO[4,3-b]-QUINOLEINES

P. JACQUIGNON^a, A. CROISY^a, A. RICCI^b et D. BALUCANI^b

^a Institut de Chimie des Substances Naturelles — C.N.R.S.

91 190 Gif-sur-Yvette, France

^b Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica,

Università degli Studi, Perugia, Italie

Manuscrit reçu le 12 avril 1973

Dans le but de tester l'activité oncogène d'une série d'analogues partiellement aromatiques de benzo[c]acridines, nous avons utilisé la technique de Friedländer modifiée par Kempter (avec le chlorhydrate d'*o*-aminoacétophénone) pour accéder à diverses quinoléines benzopyraniques et benzothiapyraniques méthylées en *para* de l'azote. Nous avons étendu cette modification au chlorhydrate d'*o*-aminobenzaldéhyde, pour aboutir aux homologues inférieurs des produits précédents. Les quatre molécules de base ont été étudiées du point de vue physico chimique, en résonance magnétique nucléaire et en spectrométrie de masse.

Les benzacridines jouent un rôle important dans le domaine de la cancérogénèse chimique, en particulier il a été établi que la configuration des benzo[c]acridines (*I*: R¹ = R² = H) était plus favorable à l'action oncogène que celle des benzo[a]acridines¹⁻³ (*II*). L'introduction d'un groupement méthyle dans la molécule *I* et singulièrement en position 7 (*I*, R¹ = CH₃; R² = H) augmente nettement le pouvoir cancérogène³. L'adjonction d'autres substituants peut également faire évoluer l'intensité du pouvoir biologique. Si l'on greffe par exemple un atome de chlore (*I*; R¹ = CH₃; R² = Cl) on constate une diminution de l'activité néoplasique mais aussi une exaltation de la toxicité; s'il s'agit d'un atome de fluor (*I*; R¹ = CH₃; R² = F) l'index d'Iball* passe de 71 (épithéliomas)¹ et 63 (sarcomes)² (pour *I*: R¹ = CH₃; R² = H) à 62 (épithéliomas) et 38 (sarcomes)⁵. Le remplacement d'un noyau benzénique par un cycle thiophénique (*III*) supprime toute apparition de tumeurs chez les souris traitées⁶.

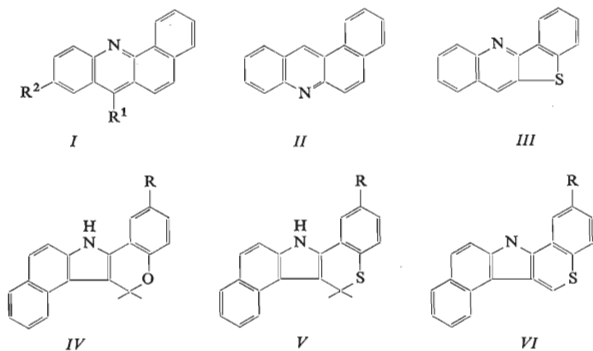
* Index d'Iball⁴.

$$I = \frac{a \times 100}{b \times c} \times 100$$

a Nombre d'animaux porteurs de tumeurs; *b* nombre d'animaux dans l'expérience; *c* temps de latence moyen.

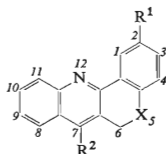
Par ailleurs, nous avons montré les modifications qui peuvent intervenir tant du point de vue physicochimique (R.M.N. spectrométrie de masse) que biologique (cancérogénèse et induction d'enzymes microsomiques) en introduisant un noyau pyranne ou thiapyranne dans des édifices moléculaires du type benzocarbazole et dibenzocarbazole⁷⁻¹¹ (IV, V). Les analogues deshydrogénés de ces produits n'ont pu être isolés que dans le cas des substances soufrées du type V. Les pseudoazulènes de structure générale VI ont également été testés¹¹.

Nous avons amorcé le présent travail en préparant par la technique de Friedländer^{12,13} une série de benzopyranoquinoléines de structure VII-IX (ref.⁷) dont le squelette de base VII était connu^{14,15}. Pour leur part Cagniant¹⁶ et plus tard Kiang et Mann¹⁷ avaient isolé dans la série soufrée analogue, la benzothiapyranoquinoléine (XIII) par réaction de Pfitzinger entre la thiachromannone-4 (XIX; R = H) et l'isatine tandis que Kempter¹⁸ faisait agir le chlorhydrate d'*o*-aminoacétophénone sur cette même cétone et sur l'analogue oxygéné (XX; R = H) pour isoler XVI et X. Nous avons donc décidé d'étendre ces synthèses à de nouvelles molécules dans un quadruple but: 1) Examiner biologiquement des séries homogènes plaçant en parallèle les isomères oxygénés et soufrés et permettant d'apprécier l'importance sur l'effet cancérogène de la disparition de l'aromaticité sur la région K dans la molécule de benzo[*c*]acridine. 2) Préparer par une procédure non encore appliquée à ces substances (utilisation du chlorhydrate d'*o*-aminobenzaldéhyde) les dérivés de VII et XIII dans lesquels R² = H et R¹ = CH₃ ou Cl et ce, contrairement à la réaction conventionnelle, avec de bons rendements. Etendre aux composés XIX et XX pour lesquels R = CH₃ ou Cl la méthode de condensation avec le chlorhydrate d'*o*-aminoacétophénone pour accéder aux dérivés substitués de X et XVI. 3) Entreprendre, en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire une étude sur les



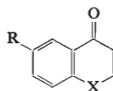
molécules synthétisées. 4) Examiner le comportement de ces substances sous l'impact électronique. Mis à part les composés VII–IX que nous avons décrits précédemment⁷ seuls les dérivés où $R^1 = H$ avaient été signalés dans la littérature^{14–18}.

L'examen comparatif des quatre molécules de base VII, X, XIII et XVI en résonance magnétique nucléaire ne fait pas ressortir de différence fondamentale quant au déplacement chimique des protons aromatiques. Pour ce qui est du noyau quino-oléine, les hydrogènes en position 11 et 7 qui correspondent à H_4 et H_8 de la quino-oléine restent comme chez cette dernière¹⁹ très déblindés. En ce qui concerne, les dérivés méthylés sur le sommet 7, il pouvait y avoir une ambiguïté entre H_8 et H_{11} du fait de la présence du groupement alkyle en *péri* par rapport à H_8 , ce qui a pour effet de déplacer ce dernier vers les champs faibles. Cependant, il a été montré²⁰ que chez la diméthyl-4,7 quino-oléine (XXI) le déplacement de H_8 qui est blindé par un méthyle en *ortho* reste plus fort celui de H_5 pourtant augmenté par l'effet *péri* du radical alkyle en position 4. Il était donc logique d'admettre que pour nos composés δH_{11} soit supérieur à δH_8 . Pour le composé X, ces deux protons sont nettement séparés et il est possible d'évaluer les couplages *ortho* et *meta*. En revanche chez le produit XVI, les signaux attribuables à ces deux hydrogènes se recouvrent partiellement pour donner un multiplet complexe. Le proton H_1 qui est angulaire à l'azote est très fortement déblindé dans tous les cas; cet effet angulaire étant légèrement plus marqué chez les composés soufrés du fait du plus gros volume atomique de cet élément. L'enregistrement des spectres de VII et XIII dans l'acide trifluoroacétique a pour effet de ras-

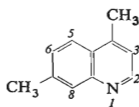


- VII; X = O, $R^1 = R^2 = H$
 VIII; X = O, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$
 IX; X = O, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$
 X; X = O, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$
 XI; X = O, $R^1 = R^2 = CH_3$
 XII; X = O, $R^1 = Cl$, $R^2 = CH_3$

- XIII; X = S, $R^1 = R^2 = H$
 XIV; X = S, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$
 XV; X = S, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$
 XVI; X = S, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$
 XVII; X = S, $R^1 = R^2 = CH_3$
 XVIII; X = S, $R^1 = Cl$, $R^2 = CH_3$



- XIX; X = S
 XX; X = O



XXI

sembler les protons aromatiques en un large massif complexe et de déblinder d'avantage l'hydrogène en 7 sans différence notable entre les deux composés. Enfin il faut souligner la très nette différence entre le déplacement chimique des CH₂ liés à un atome de soufre et celui des CH₂ liés à un atome d'oxygène. Ce fait que nous avons déjà signalé⁷ chez les indoles dérivés de la chromanone (XX; R = H) est attribuable à la très forte électronégativité de cet élément²¹. Les différentes valeurs relevées sur les spectres de nos produits sont collationnées dans le tableau I.

Du point de vue de la fragmentation sous l'impact électronique, le processus principal de décomposition est la perte d'un radical H• qui conduit aux cations pyry-

TABLEAU I
Résonance magnétique nucléaire

Composé	Solvent	CH ₃	CH ₂	H ₁	H ₇	H ₁₁	H ₈	Autres
VII	CDCl ₃	—	319 d $J_{\text{CH}_2,7} \approx 1$	509 m $J_{1,2} \approx 7,5$ $J_{1,3} \approx 2$	468 m $J_{7,\text{CH}_2} \approx 1$ $J_{7,11} \approx 0,5$	488 m	—	414 à 465
VII	CF ₃ COOH	—	333 d	—	524 se	—	—	424 à 505
XIII	CDCl ₃	—	247 s	515 m	473 s	487 m	—	436 à 478
XIII	CF ₃ COOH	—	253 s	—	523 s	—	—	434 à 502
X	CDCl ₃	143 s	313 s	498 m $J_{1,2} \approx 7$ $J_{1,3} \approx 2$	—	475 m $J_{11,10} \approx 7$ $J_{11,9} \approx 2$	462 m $J_{8,9} \approx 8$ $J_{8,10} \approx 2$	402 à 468
XVI	CDCl ₃	165 s	251 s	517 m	—	484 m	—	431 à 472

δ en Herz (TMS = 0), m multiplet, s singulet, se singulet élargi, d doublet.

TABLEAU II
L'intensité relative réelle des ions moléculaires

Composé	Intensité relative réelle					% du Flux ionique total
	M ⁺	M + 1 ⁺	M + 2 ⁺	M ⁺⁺	M + 1 ⁺⁺	
VII	78,78	22,52	1,5	21	3,2	36,23
X	80,03	15,12	1,5	16,5	4	27,05
XIII	73,92	14,13	5	10	2,5	32,42
XVI	87,30	16,09	6,5	17	4	28,70

TABLEAU III

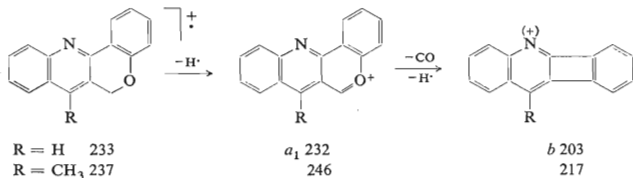
Les intensités relatives des ions provenant de l'électrolyse

m	VII	X	XIII	XVI	Structure supposée
265				6,5	
264				22,5	
263				100	m/e (XVI)
262				64,5	a_2 (R = CH ₃ ; XVI)
261				9	
260				10,5	
—					
251			5	—	
250			20	4,5	
249		1,5	92,5	14,5	m/e (XIII)
248		17	100	70	a_2 (R = H; XIII et XVI)
247		99	27	13,5	m/e (X)
246		100	4	—	a_1 (R = CH ₃ ; X)
245		2	—	—	
—					
235	1,5	—	—	—	
234	24,2	—	—	—	
233	96,6	10	—	—	m/e (VII)
232	100	55	—	—	a_1 (R = H; VII et X)
231	—	—	—	5	
230	—	—	—	17	d (R = CH ₃)
229	—	—	—	7	
228	—	—	—	6,5	
—					
218	—	8	—	—	
217	—	18	5	4	b (R = CH ₃)
216	—	8	13	5	d (R = H)
215	—	—	2,5	—	
214	—	—	2,5	—	
—					
205	3,2	—	—	—	
204	12,6	6	5	2,5	
203	9,5	5	3	2,5	b (R = H)
202	2,6	—	—	3	
201	1	—	—	—	
—					
191	—	1	—	—	
190	—	1	—	—	
189	—	2	—	—	
—					
178	1,5	—	—	—	
177	2,6	1,5	—	—	
176	4,7	2	—	—	
—					

TABLEAU III

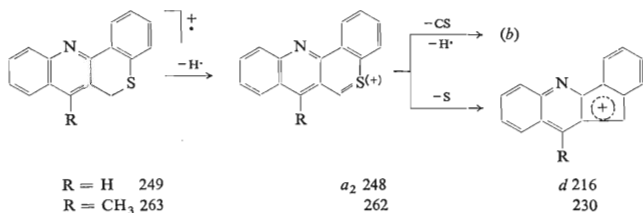
m	VII	X	XIII	XVI	Structure supposée
132	—	—	—	4	
131,5	—	—	—	17	m^{++} (XVI)
131	—	—	—	3	
130,5	—	—	—	8	
130	—	—	—	7,5	
—					
125	—	—	2,5	—	
124,5	—	—	10	—	m^{++} (XIII)
124	—	4	2	2,5	
123,5	—	16,5	6	6	m^{++} (X)
123	—	4,5	—	—	
122,5	—	6	—	—	
122	—	1	—	—	
117	3,2	—	—	—	
116,5	21	—	—	—	m^{++} (VII)
116	4,5	—	—	—	
—					
109,5	—	3	—	—	
109	—	4,5	—	—	
108,5	—	13	7,5	—	b^{++} (R = CH ₃)
108	—	1,5	—	—	
107,5	—	3,5	—	—	
—					
105,5	—	—	—	6	
105	—	—	—	9	
104,5	—	—	—	4	
104	—	—	—	5	
—					
102,5	3,2	—	—	—	
102	13,6	5	5	6	
101,5	3,5	—	—	—	b^{++} (R = H)
101	5,3	3	—	4	
—					
95,5	—	9	—	—	
94,5	—	3	—	—	
—					
89	6,8	3,5	2,5	—	
88	7,4	3	3,5	—	
—					
77	3,2	4,5	<1	4	
76	4,7	1,5	<1	—	C ₆ H ₄ ⁺
75	5,2	3	2	—	C ₆ H ₃ ⁺
74	2	—	—	—	
—					
63	7	3	4	2	C ₅ H ₃ ⁺

lium (a_1) ou thiapyrylium (a_2) qui dans trois des quatre spectres étudiés (composé VII, X et XIII) sont les pics de base. Ainsi que nous l'avons déjà signalé⁷ le cation pyrylium pour sa part se fragmente à son tour par perte successive de CO et H• pour conduire à l'ion *o*-phénylène quinoléine (b), schéma 1. En revanche, les cations thia-



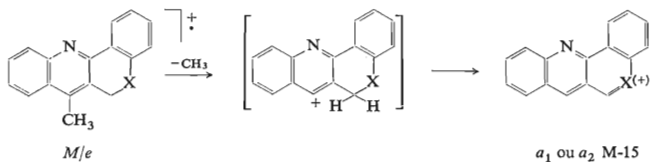
SCHEMA 1

pyrylium, s'ils donnent également naissance à une faible proportion d'ions du type (b) par perte de CS et H• se dégradent essentiellement par départ de l'hétéroatome de soufre pour conduire aux ions du type (d), schéma 2. Pour les composés X et XVI, le



SCHEMA 2

radical méthyle ne modifie pas le mécanisme de la dégradation, tout au plus, son départ peut favoriser la formation d'ions du type (a_1) ou (a_2) dérivant des homologues inférieurs (schéma 3). Comme chez la plupart des composés azotés on relève égale-



SCHEMA 3

ment le présence d'ions provenant de la perte de HCN à partir de divers fragments ainsi que des ions résiduels caractéristiques des molécules hétérocycliques aromatiques du type $C_6H_4^+$ (m/e 76); $C_6H_3^+$ (m/e 75); $C_5H_3^+$ (63). Bien que le caractère aromatique de ces molécules soit moins marqué que celui des pseudoazulènes du type VI (ref.²²) les ions doublement chargés sont relativement importants. Afin de comparer la stabilité de ces produits sous l'impact électronique nous avons dû calculer le pourcentage du flux ionique total attribuable aux pics moléculaires et aux ions doublement chargés correspondant. Pour ce faire nous avons dû tenir compte de l'intensité relative des ions isotopiques $a_1 + 1$ $a_2 + 1$ pour les m/e et des ions isotopiques $a_1 + 2$ ou $a_2 + 2$ pour les $m + 1/e$.*

Le tableau II donne l'intensité relative réelle des différents ions moléculaires pour les composés étudiés ainsi que la participation globale de ces derniers au flux ionique total. Il en ressort qu'il n'y a pas de différence de stabilité importante entre les molécules soufrées et oxygénées. Mais, il apparaît nettement que l'introduction d'un radical méthyle en *para* de l'azote augmente considérablement la fragilité de ces molécules. Dans le tableau III sont rapportées les intensités relatives des ions provenant de l'électrolyse des composés VII, X, XIII et XVI. Seul le spectre du composé VII a permis de relever des pics métastables et ce pour les transitions $m \rightarrow a_1$ (calculé 231,004; trouvé 231) $a_1 \rightarrow a_1 - CO$ (calculé 179,91; trouvé 179,5).

En résumé, ce travail nous a permis de faire de larges comparaisons entre le comportement d'isomères soufrés et oxygénés tant en R.M.N. qu'en spectrométrie de masse. Cette seconde méthode a mis à jour quelques différences importantes entre le comportement des deux séries. L'examen des propriétés biologiques et plus particulièrement la recherche d'un éventuel pouvoir oncogène et d'ores est déjà en cours** et fera l'objet d'une communication ultérieure.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Maquenne et ne sont pas corrigés. Les spectres de masse ont été déterminés sur un appareil AEI MS₉ à 70 eV en utilisant la technique d'introduction directe des échantillons. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 à 60 Mc avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

* Pour un composé $C_mH_nN_oO_pS_q$ l'intensité relative des ions isotopiques moléculaires peut être calculée par

$$(P + 1) \% = 1,08 (mC) + 0,016 (nH) + 0,36 (oN) + 0,04 (pO) + 0,78 (qS)$$

$$(P + 2) \% = \frac{(1,08 mC)^2}{200} + 0,20 (pO) + 4,39 (qS)$$

** Laboratoire F. Zajdela, Unité 22 I. N. S. E. R. M., 91 Orsay, France.

Chlorhydrate d'*o*-aminobenzaldéhyde

L'*o*-aminobenzaldéhyde²³ est repris dans l'éther anhydre et le chlorhydrate est précipité par quelques millilitres d'éther saturé d'acide chlorhydrique gazeux. La résine obtenue est décantée triturée avec un peu d'eau et séchée à l'étuve (80°C) pendant 10 heures; F = 228°–230°C. Pour un dimère²⁴ C₁₄H₁₂N₂O.HCl (260,7): calculé 10,75% N; trouvé 10,54% N.

Synthèse des quinoléines

Un mélange de 0,015 mole de cétone et de 0,01 mole de chlorhydrate d'*o*-aminoacétophène (ou d'*o*-aminobenzaldéhyde) est porté à 140°C pendant 1/2 heure. Après refroidissement, le mélange est traité à l'ammoniaque diluée et extrait au chloroforme. La phase organique est traitée plusieurs fois par une solution alcaline diluée puis séchée sur CaCl₂. Après évaporation du CHCl₃, le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant au benzène. Le rendement en quinoléine est environ de 60% avec l'*o*-aminobenzaldéhyde et de 75% avec l'*o*-aminoacétophène.

La 6H [1]benzopyrano[4,3-*b*]quinoléines (VII) et ses dérivés méthyl-2 (VIII) et chloro-2 (IX) ainsi que leur picrate ont donné des analyses centésimales satisfaisantes et des constantes physiques identiques à celles obtenues lors de la synthèse de ces produits par la méthode habituelle de Friedlaender⁷.

6H Méthyl-7-[1]benzopyrano [4,3-*b*]quinoléine (X): Aiguilles (cyclohexane), F = 112°C. Litt.¹⁸ 111°–112°C. Pour C₁₇H₁₃NO (247,3) calculé: 82,56% C, 5,30% H, 5,60% N; trouvé: 82,48% C, 5,49% H, 5,73% N. Picrate: Paillettes jaunes, F = 220°–221°C. Pour C₂₃H₁₆N₄O₈ (476,4) calculé 11,76% N; trouvé 11,69% N.

6H Diméthyl-2,7 [1]benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine (XI): Aiguilles, F = 169°–170°C (cyclohexane). Pour C₁₈H₁₅NO (261,3) calculé: 82,73% C, 5,78% H, 5,36% N; trouvé: 82,86% C, 5,91% H, 5,62% N. Picrate: Aiguilles jaunes, F = 225°C (éthanol). Pour C₂₄H₁₈N₄O₈ (490,4) calculé: 11,43% N; trouvé: 11,49% N.

6H Chloro-2-méthyl-7 [1]benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine (XII): Aiguilles, F = 159°C (cyclohexane). Pour C₁₇H₁₂ClNO (281,7) calculé: 72,48% C, 4,30% H, 4,97% N; trouvé 72,47% C, 4,52% H, 5,07% N. Picrate: Paillettes jaunes, F = 198°–199°C (éthanol). Pour C₂₃H₁₅ClN₄O₈ (510,8) calculé: 10,97% N; trouvé: 11,32% N.

6H [1]Benzothiopyrano[3,4-*b*]quinoléine (XIII): Aiguilles, F = 102°C (méthanol). Litt.¹⁶ 99°C; litt.¹⁷ 101°–102°C. Pour C₁₆H₁₁NS (249,3) calculé: 77,07% C, 4,45% H, 5,62% N; trouvé: 77,14% C, 4,64% H, 5,60% N. Picrate: Aiguilles orangées, F = 210°–211°C (éthanol); litt.¹⁶ 195°C. Pour C₂₂H₁₄N₄O₇S (478,4) calculé: 11,71% N; trouvé: 11,91% N.

6H Méthyl-2 [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinoléine (XIV): Paillettes, F = 111°C (méthanol). Pour C₁₇H₁₃NS (263,3) calculé: 77,53% C, 4,97% H, 5,32% N; trouvé: 77,30% C, 4,94% H, 5,60% N. Picrate: Cristaux jaunes, F = 225°–228°C (éthanol). Pour C₂₃H₁₆N₄O₇S (492,4): calculé 11,38% N, trouvé 11,20% N.

6H Chloro-2 [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinoléine (XV): Paillettes, F = 132°C (méthanol dilué). Pour C₁₆H₁₀ClNS (238,8): calculé 67,75% C, 3,53% H, 4,92% N; trouvé 67,47% C, 3,75% H, 4,81% N. Picrate: Aiguilles jaune orangé, F = 204°–205° (éthanol). Pour C₂₂H₁₃ClN₄O₇S (512,9) calculé: 10,90% N; trouvé: 10,94% N.

6H Méthyl-7 [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinoléine (XVI): Prismes jaune, F = 153°C (méthanol). Litt.¹⁸ 152–153°C. Pour C₁₇H₁₃NS (263,3) calculé: 77,53% C, 4,97% H, 5,32% N; trouvé: 77,49% C, 4,81% H, 5,36% N. Picrate: Aiguilles jaunes, F = 230°–232°C (éthanol). Pour C₂₃H₁₆N₄O₇S (492,5) calculé: 11,38% N; trouvé: 11,58% N.

6*H* Diméthyl-2,7 [1]benzothiapyrano[4,3-*b*]quinoléine (XVII): Prismes, $F = 124^{\circ}\text{C}$ (méthanol). Pour $\text{C}_{18}\text{N}_{15}\text{NS}$ (277,4) calculé: 77,94% C, 5,45% H, 5,05% N; trouvé: 77,75% C, 5,64% H, 4,95% N. *Picrate*: Aiguilles orangées, $F = 246^{\circ}-247^{\circ}\text{C}$ (éthanol). Pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ (506,5) calculé: 11,06% N; trouvé: 11,30% N.

6*H* Chloro-2-méthyl-7 [1]benzothiapyrano[4,3-*b*]quinoléine (XVIII): Aiguilles, $F = 164^{\circ}$ to 165°C (cyclohexane). Pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNS}$ (297,8) calculé: 68,55% C, 4,05% H, 4,71% N; trouvé: 68,33% C, 4,09% H, 4,79% N. *Picrate*: Paillettes jaune orangé, $F = 214^{\circ}-215^{\circ}\text{C}$ (éthanol). Pour $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ (526,9) calculé: 10,63% N; trouvé: 10,75% N.

Nous remercions le Service de Recherche du S.E.I.T.A. (Messieurs Izard et Ledez) pour une bourse accordée à l'un de nous (A.C.) et l'I.N.S.E.R.M. (Professeur C. Burg) pour son aide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacassagne A., Buu-Hoi N. P., Lecocq J., Rudali G.: *Bull. Cancer* 33, 48 (1946); 34, 22 (1947).
2. Zajdela F., Buu-Hoi N. P., Jacquignon P.: *Acta Unio Intern. contra Cancrum* XV, 723 (1959).
3. Lacassagne A., Buu-Hoi N. P., Rudali G.: *Brit. J. Exptl. Pathol.* 26, 5 (1945).
4. Iball J.: *Am. J. Cancer* 35, 188 (1939).
5. Zajdela F., Buu-Hoi N. P.: *Acta Intern. contra Cancrum* XI, 736 (1955).
6. Lacassagne A., Buu-Hoi N. P., Zajdela F., Klemm L. H., Ricci A., Hoeflinger J. P.: *European J. Cancer* 4, 219 (1968).
7. Buu-Hoi N. P., Croisy A., Jacquignon P., Hien D. P., Martani A., Ricci A.: *J. Chem. Soc. Perkin I* 1972, 1266.
8. Buu-Hoi N. P., Croisy A., Ricci A., Jacquignon P., Perin F.: *Chem. Comm.* 1966, 269.
9. Buu-Hoi N. P., Martani A., Croisy A., Jacquignon P., Perin F.: *J. Chem. Soc. C* 1966, 1787.
10. Buu-Hoi N. P., Jacquignon P., Croisy A., Loiseau A., Perin F., Ricci A., Martani A.: *J. Chem. Soc. C* 1969, 1422.
11. Zajdela F., Buu-Hoi N. P., Jacquignon P., Croisy A., Perin F.: *J. Natl. Cancer Inst.* 46, 1257 (1971).
12. Friedlaender P.: *Ber.* 15, 2572 (1882).
13. Friedlaender P., Goehring C. F.: *Ber.* 16, 1833 (1883).
14. Pfeiffer P., Bank G. Von: *J. Prakt. Chem.* 151, 312 (1938).
15. Harradence R. H., Hughes G. K., Lions F.: *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales* 72, 273 (1939).
16. Cagniant P., Deluzarche A.: *Compt. Rend.* 223, 808 (1946).
17. Kiang A. K., Mann F. G.: *J. Chem. Soc.* 1951, 1909.
18. Kempter G., Hirschberg S.: *Ber.* 98, 419 (1965).
19. Van der Donckt E., Martin R. M., Geerts-Evrard F.: *Tetrahedron* 20, 1495 (1964).
20. Pople J. A., Schneider W. G., Bernstein H. J.: *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, p. 269. McGraw Hill, New York 1959.
21. Bovey F. A.: *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, p. 22. Academic Press, New York 1969.
22. Buu-Hoi N. P., Croisy A., Jacquignon P., Martani A., Ricci A.: *J. Heterocycl.* 7, 931 (1970).
23. Smith L. I., Opie J. W.: *Org. Syn. Coll. III*, 56 (1955).
24. Friedlaender P., Goehring C. F.: *Ber.* 17, 456 (1884).