

176. Synthèse d'isocarbostyriles et de chloro-1-isoquinoléines

par **F. Eloy** et **A. Deryckere**

Union Carbide European Research Associates, s. a., 95, rue Gatti de Gamond,
Bruxelles 18, Belgique

(6 II 69)

Résumé. A partir d'acides cinnamiques substitués on a préparé les styrylisocyanates correspondants qui, par cyclisation thermique, ont fourni des isocarbostyriles que l'action de l'oxychlorure de phosphore transforme en chloro-1-isoquinoléines. Ce procédé de synthèse s'est montré supérieur aux méthodes connues.

La recherche de nouveaux modes d'accès aux dérivés de l'isoquinoléine se justifie par leur intérêt pharmacodynamique. En effet, leur structure se rencontre dans de nombreux produits naturels et médicaments de synthèse préparés souvent à partir des isocarbostyriles (I) et des chloro-1-isoquinoléines (II).

Dans cette publication nous décrirons une nouvelle méthode de synthèse des isocarbostyriles, notamment de ceux substitués sur le noyau benzénique, et nous la comparerons aux procédés connus.

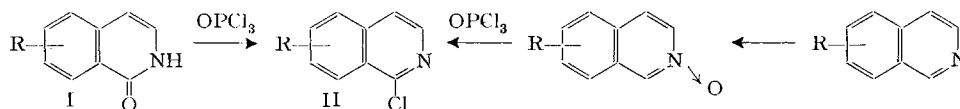
EIDEN & NAGAR [1] ont préparé des isocarbostyriles par cyclisation thermique des N-styryluréthanes substitués en position β par des groupements électronégatifs (méthode A).

A partir des aldéhydes benzoïques, MANSKE & HOLMES [2] [3] ont préparé en huit étapes, par cyclisation de β -phényléthyl-isocyanates en présence d'acides de LEWIS, des dihydro-3,4-isocarbostyriles, déshydrogénés ensuite en isocarbostyriles (méthode B).

On obtient également les dihydro-3,4-isocarbostyriles selon BISCHLER & NAPIERALSKI [4-10] en cyclisant à l'aide du pentoxyde ou de l'oxychlorure de phosphore les carbamates de β -phényléthylamine préparés en cinq étapes au départ d'aldéhydes aromatiques (méthode C).

Des isocarbostyriles ont encore été préparés par traitement des isocoumarines à l'ammoniaque [11-13] (méthode D). Toutefois, la synthèse des isocoumarines part d'acides homophthaliques difficilement accessibles lorsqu'ils sont substitués [14].

Les chloro-1-isoquinoléines sont généralement obtenues par chloration des isocarbostyriles ou des N-oxydes d'isoquinoléines préparés à partir de ces dernières.



Quant aux isoquinoléines, nous rappellerons les méthodes suivantes de leur obtention.

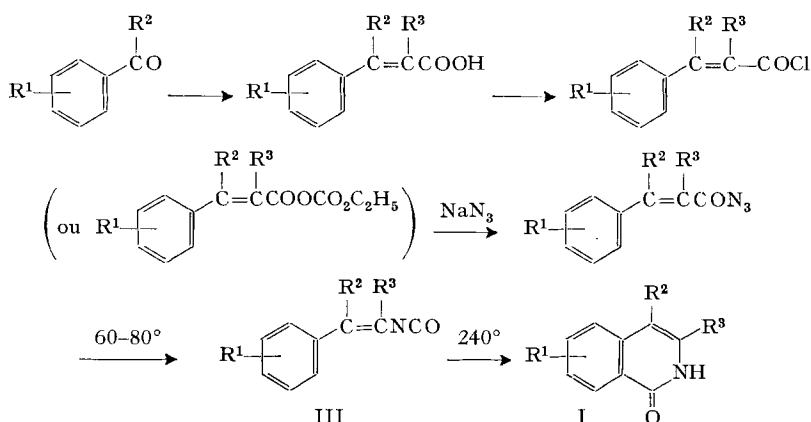
BISCHLER & NAPIERALSKI [10] ont cyclisé des N-formyl- β -phényléthylamines en dihydro-3,4-isoquinoléines, déshydrogénées ensuite catalytiquement (méthode E).

PICTET & SPENGLER [10] [15] [16] ont cyclisé des N-méthylène- β -phényléthylamines en tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines qui sont ensuite oxydées catalytiquement (méthode F).

Enfin, POMERANZ et FRITSCH [17] [18] obtiennent directement des isoquinoléines par cyclisation d'iminoacétals formés en condensant les aldéhydes aromatiques avec l'aminoacétal (méthode G); toutefois, les rendements sont variables et peu reproductibles.

Les méthodes qui viennent d'être décrites pour la préparation des isocarbostyriles et des chloro-1-isoquinoléines nécessitent de nombreuses étapes dont les rendements sont souvent peu élevés, surtout lorsque les dérivés sont substitués sur le noyau benzénique. Voilà pourquoi nous avons recherché un procédé meilleur de préparation des isocarbostyriles diversement substitués.

Le procédé que nous avons trouvé est représenté par la suite des réactions du schéma suivant:



La cyclisation des styryluréthanes selon EIDEN & NAGAR [1] ne convient qu'aux dérivés activés par des substituants électronégatifs, mais les isocyanates correspondants (III) sont plus réactionnels et forment aisément des isocarbostyriles en l'absence de tout substituant activant. A l'aide de ce procédé nous avons pu obtenir des dérivés de l'isoquinoléine jusqu'alors inaccessibles. La comparaison entre les deux méthodes est illustrée dans le tableau 1.

Tableau 1. Rendement en isocarbostyriles diversement substitués

Produits de départ	Substituants de l'isocarbostyrile				
	Non substitué	(CH ₃ O) ₂ - 6,7	Cl-7	(CH ₃ O) ₃ - 5,6,7	(CH ₃ O) ₃ - 6,7,8
Carbamates	0%	51%	14%	0%	0%
Isocyanates	64%	77%	69%	81%	21%

Contrairement à la méthode de MANSKE & HOLMES [2], qui conduit aux dihydroisocarbostyriles, le nouveau procédé partant des isocyanates de styryle aboutit directement aux isocarbostyriles. De plus, les styrylisocyanates se préparent plus facile-

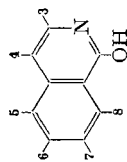


Tableau 2. *Isocarbostyriles*

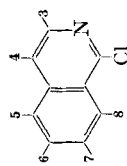
No.	Substituants	Cyclisation des styrylisocyanates (4 étapes)		Procédés connus	Méthode	Nbre. d'étapes	Rendements	Références
		Produits de départ	Produits de départ					
1	H	benzaldéhyde	48,5%	isoquinoléine		1	50%	[9] [20]
2	CH ₃ -4	acétophénone	21,5%	acide phthaloylacétique acide homophthalique		5	< 5%	[21] [22]
3	CH ₃ -5 ^{a)}	<i>o</i> -tolualdéhyde	62%	<i>m</i> -toluidine		12	< 3%	[23]
4	CH ₃ -7	<i>p</i> -tolualdéhyde	56%	anhydride phthalique+		7	12,5%	[24] [25]
5	<i>m</i> -C ₆ H ₄ -3	benzaldéhyde + heptanone	30%	anhydride caproïque				
6	Cl-5 ^{a)}	<i>o</i> -chlorobenzaldéhyde	40%					
7	Cl-7 ^{a)}	<i>p</i> -chlorobenzaldéhyde	43,5%					
8	CH ₃ -3, Cl-7 ^{a)}	<i>p</i> -chlorobenzaldéhyde	35%					
9	CH ₃ O-5	<i>o</i> -méthoxybenzaldéhyde	53%	isoquinoléine		3	18,5%	[16]
10	CH ₃ O-6	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	42%	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	C	5	5%	[9]
11	CH ₃ O-7	<i>p</i> -méthoxybenzaldéhyde	41%	indène	D	11	4%	[11]
12	OCH ₂ O-6, 7 ^{a)}	pipéronal	50%	b)				
13	(CH ₃ O) ₂ -6, 7	vétraldéhyde	48%	vétraldéhyde	C	5	18%	[4]
14	(CH ₃ O) ₃ -5, 6, 7	triméthoxy-2, 3, 4-benzaldéhyde	51,5%	bergéine ^{c)}	D	3	13,8%	[12]
15	(CH ₃ O) ₃ -6, 7, 8 ^{a)}	triméthoxy-3, 4, 5-benzaldéhyde	18%	d)				

a) Nouveau composé.

b) Le dérivé dihydrogéné-3, 4 a été synthétisé à partir du pipéronal [8] (4 étapes - 21% - méthode C).

c) Le dérivé dihydrogéné-3, 4 a été synthétisé à partir du triméthoxy-2, 3, 4-benzaldéhyde [3] (7 étapes - 3% - méthode B).

d) Le dérivé dihydrogéné-3, 4 a été synthétisé à partir du triméthoxy-3, 4, 5-benzaldéhyde [2] [5] (4 étapes - 22% - méthode C).

Tableau 3. *Chloro-1-isoquinolines*

No.	Substituants	Cyclisation des styrylisocyanates (5 étapes)		Procédés connus		Méthode	Nbre. d'étapes	Rendements	Références
		Produits de départ	Rendement	Produits de départ	Rendement				
16	H	benzaldéhyde	44%	isoquinoléine		2	45%	[26]	
17	CH ₃ -4 ^a)	acétophénone	19%	b)					
18	CH ₃ -5 ^a)	<i>o</i> -tolualdéhyde	56%	c)					
19	CH ₃ -7 ^a)	<i>p</i> -tolualdéhyde	47%	d)					
20	μ -C ₄ H ₉ -3	benzaldéhyde + heptanone	23%	anhydride phtalique + anhydride caproïque		8	9,5%	[24] [20]	
21	Cl-5	<i>o</i> -chlorobenzaldéhyde	26%	isoquinoléine		5	30%	[16]	
22	Cl-7	<i>p</i> -chlorobenzaldéhyde	32%	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	G	7	28%	[16]	
23	CH ₃ -3, Cl-7 ^a)	<i>p</i> -chlorobenzaldéhyde	26%	<i>m</i> -chlorobenzaldéhyde	G	4	4,3%	[27]	
24	CH ₃ O-5	<i>o</i> -méthoxybenzaldéhyde	23%	c)					
25	CH ₃ O-6	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	31%	isoquinoléine		4	18,5%	[16]	
26	CH ₃ O-7	<i>p</i> -méthoxybenzaldéhyde	30%	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	F	10	18%	[16]	
27	OCH ₃ O-6, 7 ^a)	pipéronal	35%	f)	C	6	3%	[9]	
28	(CH ₃ O) ₂ -6, 7	vétraldéhyde	36%	<i>m</i> -méthoxybenzaldéhyde	G	4	45%	[16] [18]	
29	(CH ₃ O) ₃ -5, 6, 7 ^a)	triméthoxy-2, 3, 4-benzaldéhyde	39%	e)					
				vétraldéhyde	C	6	13,4%	[4]	

a) Nouveau composé.

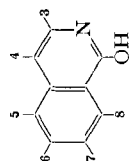
b) La méthyl-4-isoquinoléine et le N-oxyde correspondant ont été obtenus à partir du benzène et de l'allylamine [28] (4 étapes - 29% - méthode E).

c) La méthyl-5-isoquinoléine a été obtenue à partir de l'*o*-xylène [29] (6 étapes - 10% - méthode E).

d) La méthyl-7-isoquinoléine a été obtenue à partir de la méthyl-4-acétophénone [30] (5 étapes - 9% - méthode E).

e) L'isoquinoléine correspondante est inconnue.

f) La méthyl-6,7-isoquinoléine a été obtenue à partir du pipéronal [18] (2 étapes - 23% - méthode G).


 Tableau 4. Synthèse des isocarbostyriles
(références et rendements)

Substituants	Acides cinnamiques A	Chlorures de cinnamoyle B	Azides cinnamiques C	Styrylisocyanates D	Isocarbostyriles
H	commercial	[31]	[31]	[31]	64% à partir de D [20] 32% à partir de A [21] F 184-185° - 62% à partir de A 62% à partir de A [35]
CH ₃ -4	[32]	-	-	-	-
CH ₃ -5	[33]	-	-	-	F 184-185° - 62% à partir de A
CH ₃ -7	[34]	-	F 65°	Eb. 90°/1 Torr 74% à partir de A	62% à partir de A [35]
n-C ₄ H ₉ -3	[36]	-	-	-	47% à partir de A [24] [25]
Cl-5	[37]	[38]	-	-	F 237° - 68% à partir de B
Cl-7	[39]	[40]	F 84°	Eb. 110°/1 Torr 86% à partir de A	F 235° - 69% à partir de D
CH ₃ -3, Cl-7	[41]	-	F 62°	Eb. 85-90°/0,1 Torr 78% à partir de A	F 284° - 89% à partir de D
CH ₃ O-5	[42]	-	-	-	53% à partir de A [16]
CH ₃ O-6	[43]	-	F 55°	Eb. 120°/3 Torr 95% à partir de B	56% à partir de D [9]
CH ₃ O-7	[43]	[44] [45]	[45]	[45]	62% à partir de D [11]
OCH ₂ O-6,7	[8]	[46]	F 125°	Eb. 130°/1 Torr	F 278°-53,5% à partir de A
(OCH ₂) ₂ -6,7	[47]	-	F 103°	Eb. 130-140°/0,1 Torr 75% à partir de A	76,6% à partir de D [4]
(OCH ₂) ₃ -5,6,7	[8]	-	-	Eb. 140°/0,1 Torr 68% à partir de A	81% à partir de D [12]
(OCH ₂) ₃ -6,7,8	[38]	[38] [48]	F 119°	Eb. 139°/0,1 Torr 59% à partir de A	F 198° - 41% à partir de D

ment que les β -phényléthyl-isocyanates. Les acides cinnamiques dont les premiers dérivent, sont en effet accessibles au départ des aldéhydes ou des cétones aromatiques par condensation selon KNOEVENAGEL, PERKIN, CLAISEN, REFORMATSKI ou WITTIG. Les acides sont transformés en isocyanates selon CURTIUS par l'intermédiaire des azides, qu'on n'isole généralement pas: on les introduit en solution dans le diphenyl-éther bouillant où ils se décomposent en isocyanates qui se cyclisent en isocarbostyriles.

Nous avons isolé certains isocyanates afin de les caractériser par leur spectre infrarouge qui indique la présence du groupe $N=C=O$ par une bande intense à $4,4 \mu$, alors que les azides dont ils dérivent présentent la bande N_3 à $4,6 \mu$.

Pour préparer les azides, on peut passer soit par les chlorures de cinnamoyle, soit par les anhydrides carboxyliques mixtes selon WEINSTOCK [19].

Les chloro-1-isoquinoléines ont été obtenues par traitement des isocarbostyriles à l'oxychlorure de phosphore.

Les tableaux 2 et 3 rassemblent les isocarbostyriles et les chloro-1-isoquinoléines que nous avons préparés, ainsi que des données de la littérature permettant de comparer notre méthode aux autres procédés décrits pour les dérivés connus. Les rendements obtenus à chaque étape sont mentionnés dans le tableau 4.

Comparée aux méthodes connues, la nouvelle voie d'accès aux dérivés de l'isoquinoléine offre l'avantage d'éviter le passage par les phényléthylamines et l'aromatization ultérieure de dérivés polyhydrogénés. Elle a permis la synthèse de composés diversement substitués sur les anneaux benzénique et pyridinique de l'isoquinoléine.

Partie expérimentale. – Les acides cinnamiques ont été préparés selon les données de la littérature. Le tableau 4 contient les références se rapportant aux acides, chlorures d'acides, azides cinnamiques, styrylisocyanates et isocarbostyriles connus.

L'un ou l'autre des modes opératoires décrits ici comme exemples de la synthèse de trois isocarbostyriles peut être utilisé pour préparer n'importe quel isocarbostyrile figurant au tableau 2.

Les chloro-1-isoquinoléines ont été préparées par traitement des isocarbostyriles au $POCl_3$, selon des exemples connus [16] [24–26].

Les analyses des isocarbostyriles et des chloro-1-isoquinoléines nouveaux sont données dans le tableau 5.

Méthyl-5-isocarbostyrile. On laisse reposer quelques heures à température ordinaire le mélange de 64,8 g (0,4 mole) d'acide *o*-méthylcinnamique et de 200 ml de chlorure de thionyle, puis on évapore sous pression réduite. Le résidu (chlorure d'acide) est dissous dans 100 ml de dioxanne, et la solution, introduite goutte à goutte dans une suspension refroidie à 0° de 78 g de NaN_3 dans 160 ml d'eau plus 160 ml de dioxanne. Après avoir ajouté 300 ml d'eau, on extrait l'azide du milieu réactionnel par 2 fois 100 ml de diphenyléther. La solution d'azide séchée sur chlorure de calcium, est introduite goutte à goutte dans 300 ml de diphenyléther bouillant. On maintient ensuite l'ébullition encore une heure, on évapore le solvant sous pression réduite et on cristallise le résidu de l'acétone. Rendement: 40 g (62% de la th.) de méthyl-5-isocarbostyrile. F. $184-185^\circ$.

Triméthoxy-5,6,7-isocarbostyrile. Lorsqu'on désire isoler les isocyanates ou les azides intermédiaires, on procède comme dans cet exemple.

Une solution de 120 g (0,5 mole) d'acide triméthoxy-2,3,4-cinnamique et de 60 g de chlorure de thionyle dans 300 ml de benzène est laissé 5 h au repos, puis on évapore sous pression réduite. La solution du résidu dans 250 ml de dioxanne est introduite goutte à goutte dans une suspension refroidie de 100 g d'azide de sodium dans 200 ml d'eau et 200 ml de dioxanne. Ensuite, on verse sur de la glace et on extrait au chlorure de méthylène. La solution organique séchée est évaporée sous pression réduite à 20° , et le résidu, qui est l'azide, est repris par le benzène.

Après ébullition de la solution benzénique jusqu'à cessation de dégagement gazeux, le solvant est évaporé et l'isocyanate formé est distillé sous pression réduite 80 g (68%). Eb. $140^\circ/0,1$ Torr.

La solution de l'isocyanate dans 100 ml de diphényléther est chauffée 1 h $\frac{1}{2}$ à l'ébullition puis évaporée dans le vide. Le résidu fournit par cristallisation dans le benzène 65 g (81%) de triméthoxy-5,6,7-isocarbostyrile. F. 165° [12].

Chloro-5-isocarbostyrile. Dans une solution maintenue à 0° contenant 91,25 g (0,5 mole) d'acide *o*-chlorocinnamique dans 1 l d'acétone, on introduit 60,6 g (0,6 mole) de triéthylamine dissous dans 100 ml d'acétone puis 65,1 g de chloroformiate d'éthyle dissous dans 100 ml du même solvant. Après $\frac{1}{2}$ h d'agitation on introduit par petites portions une solution de 45,5 g (0,7 mole) d'azide de sodium dans le minimum d'eau, on verse le tout sur de la glace et on extrait au chlorure de méthylène. La solution renfermant l'azide organique est séchée sur chlorure de calcium, puis introduite goutte à goutte dans un ballon à distiller renfermant 300 ml de diphényléther bouillant, de telle manière que le chlorure de méthylène distille au fur et à mesure de l'introduction de la solution. Le mélange est encore maintenu une heure à l'ébullition puis évaporé sous vide. Par cristallisation du résidu dans l'acétonitrile on obtient 61,2 g (68%) de chloro-5-isocarbostyrile. F. 235-239°.

Tableau 5. *Analyses centésimales*

Substances	Substituants	F°	Solvant de cristallisation	% calculés			% trouvés		
				C	H	N	C	H	N
Isocarbostyriles	CH ₃ -5	184-185°	acétone	75,42	5,70	8,80	75,23	5,62	8,81
	Cl-5	237°	acétonitrile	60,20	3,34	7,80	60,27	3,61	7,86
	Cl-7	243°	<i>n</i> -butanol	60,20	3,34	7,80	59,94	3,28	8,22
	CH ₃ -3, Cl-7	284°	<i>n</i> -butanol	62,00	4,13	7,23	62,46	4,09	7,21
	OCH ₂ O-6,7	278°	pyridine	63,50	3,70	7,40	63,86	3,80	7,61
	(OCH ₃) ₃ -6,7,8	198°	benzène	61,23	5,52	5,96	61,25	5,67	6,10
Chloro-1-isocouinoléines	CH ₃ -4		Eb. 116°/0,5 Torr	67,60	4,50	7,88	67,05	4,42	8,21
	CH ₃ -5	106°	éthanol/éther de pét	67,60	4,50	7,88	67,48	4,55	7,98
	CH ₃ -7	35- 37°	Eb. 112°/0,2 Torr	67,60	4,50	7,88	67,64	4,60	7,67
	CH ₃ -3, Cl-7	100-102°	Eb. 124°/0,1 Torr	56,60	3,30	6,60	56,46	3,42	6,48
	OCH ₂ O-6,7	185-186°	hexane	57,80	2,88	6,75	57,47	2,86	6,57
	(OCH ₃) ₃ -5,6,7	75- 76°	Eb. 135°/0,1 Torr	56,90	4,73	5,52	57,04	4,69	5,63

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. EIDEN & B. NAGAR, Arch. Pharm. 297, 488 (1964).
 [2] R. MANSKE & H. HOLMES, J. Amer. chem. Soc. 67, 95 (1945).
 [3] R. MANSKE, A. LEGINGHAM & H. HOLMES, Canad. J. Res. 23B, 100 (1945).
 [4] E. ANDERSON, J. WILSON & G. ULLYOT, J. Amer. pharmaceut. Soc. 41, 643 (1952).
 [5] A. BROSSI, F. SCHENKER & W. LEIMGRUBER, Helv. 47, 2089 (1964).
 [6] A. DORNOW & G. PETSCH, Arch. Pharm. 284, 160 (1951); 285, 323 (1952); T. GOVINDACHARI & B. DEY, *ibid.* 277, 177 (1931); W. WIEGREBE, *ibid.*, 297, 362 (1964); S. KARABY, J. org. Chemistry 27, 3720 (1962).
 [7] B. DEY & R. PARISKSHIT, Proc. Natl. Inst. Sci. India 11, 37 (1945) [Chem. Abstr. 42, 3406 (1948)].
 [8] K. SLOTTA & H. HELLER, Ber. deutsch. Chem. Ges. 63, 3029 (1930).
 [9] R. ENGL & L. INGRAHAM, J. org. Chemistry 26, 4933 (1961).
 [10] W. WHALEY & T. GOVINDACHARI, Organic Reactions, Vol. VI, p. 74 et 151; R. ADAMS, J. WILEY & Sons, New York 1951.
 [11] H. UNGNADE, D. NIGHTINGALE et H. FRENCH, J. org. Chemistry, 10, 533 (1945).
 [12] A. TSCHITSCHIBABIN et coll., Liebigs Ann. Chem. 469, 93 (1929).
 [13] P. FRITSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 419 (1893); R. HAWORTH, H. PINDRED & P. JEFFERIES, J. chem. Soc. 1954, 3617; H. DESAI & R. USGAONKAR, J. indian chem. Soc. 41, 821 (1964).

- [14] J. SRIVASTAVA & D. CHAUDHURY, *J. org. Chemistry* **27**, 4337 (1962); N. K. BOSE & D. CHAUDHURY, *Tetrahedron* **20**, 49 (1964); A. KAMAL, A. ROBERTSON & E. TITTENSOR, *J. chem. Soc.* **1950**, 3375.
- [15] J. S. BUCK, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 1769 (1934).
- [16] R. ROBINSON, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1939 (1947).
- [17] W. GENSLER, *Organic Reactions*, Vol. VI, p. 191, R. ADAMS, J. Wiley & Sons, New York 1951; E. SCHLITTLER & J. MÜLLER, *Helv.* **31**, 914 (1948); F. DOPP & W. McEWEN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3773 (1957); H. GIBSON, F. DOPP & A. CATALA, *J. heterocyclic Chemistry* **7**, 251 (1964).
- [18] P. FRITSCH, *Liebigs Ann. Chem.* **286**, 1 (1895).
- [19] J. WEINSTOCK, *J. org. Chemistry* **26**, 3511 (1961).
- [20] A. TSCHITSCHIBABIN & A. KURSAKOVA, *Ж* **62**, 1211 (1930) [*Chem. Abstr.* **25**, 2727 (1931)].
- [21] D. DIJKSMAN & G. NEWBOLD, *J. chem. Soc.* **1951**, 1213.
- [22] G. JONES, *J. chem. Soc.* **1960**, 1896.
- [23] W. FINDEKLEE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **38**, 3542 (1905).
- [24] G. ULLYOT, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 542 (1948).
- [25] J. WILSON, E. ANDERSON & G. ULLYOT, *J. org. Chemistry* **16**, 800 (1951).
- [26] S. GABRIEL & J. COLMAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **33**, 980 (1900).
- [27] R. MANSKE & M. KULTA, *Canad. J. Res.* **27B**, 161 (1949).
- [28] M. ROBISON & B. ROBISON, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3443 (1958).
- [29] E. SPÄTH, F. BERGER & W. KUNTARA, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 134 (1930).
- [30] V. RODINOV, E. ALEKSEVA & G. VLEDUTS, *Zhur. Obshchei Khim* **27**, 734 (1957); [*Chem. Abstr.* **51**, 16474¹ (1957)].
- [31] W. JONES & J. MASON, *J. Amer. chem. Soc.* **49**, 2528 (1927).
- [32] S. LINDENBAUM, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **50**, 1271 (1917).
- [33] J. CYMERMAN-CRAIG, B. MOORE & E. RITCHEE, *Austr. J. Chemistry* **12**, 447 (1954).
- [34] DUTT, *J. indian chem. Soc.* **7**, 299 (1924).
- [35] J. ULLYOT (SMITH, KLINE & FRENCH) *Brevet USA* 2612503, Sept. 30, 1952 [*Chem. Abstr.* **47**, 8779h (1953)].
- [36] M. T. BOGERT & D. DAVIDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 334 (1932).
- [37] K. ROSENMUND, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **56**, 1481 (1923).
- [38] T. OSTACHOWSKA, *Dissertationes pharmaceut.* **70**, 7 (1958) [*Chem. Abstr.* **52**, 20221¹ (1958)].
- [39] *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, 733 (1963).
- [40] E. ANDREWS, M. VAN CAMPEN & E. SCHUMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4003 (1953).
- [41] D. HAMER, *J. chem. Soc.* **1964**, 1847.
- [42] J. KLEIN & E. BERGMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3452 (1957).
- [43] M. SULZBACHER, *J. appl. Chemistry* **7**, 95 (1951), [*Chem. Abstr.* **45**, 10212¹ (1951)].
- [44] E. PUSCARU *et al.*, *Farmacia (Bucarest)* **9**, 345 (1961) [*Chem. Abstr.* **56**, 7312^g (1962)].
- [45] K. OKUMA, K. ANZAI & S. SUZUKI, *J. Antibiotics (Japan) A*, **15**, 123 (1962), [*Chem. Abstr.* **58**, 1384¹ (1963)].
- [46] K. FREUDENBERG & E. FISCHER, *Chem. Ber.* **89**, 1230 (1956).
- [47] E. C. HORNING, J. KOO & G. WALKER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5826 (1951).
- [48] C. TOURO & G. DI PACO, *Boll. chim. farmaceut.* **98**, 646 (1959) [*Chem. Abstr.* **54**, 9929^d (1960)].
-