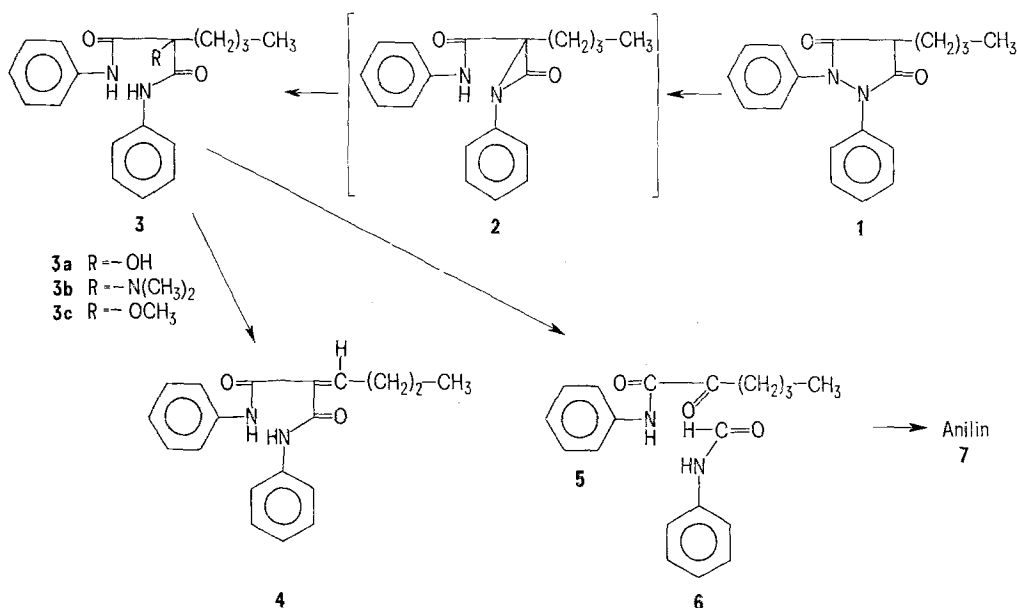




durch Oxydation von Butylmalonsäuredianilid mit Kaliumpermanganat (analog ⁷). Andere arzneilich verwendete Dioxypyrazolidine wie Oxyphenbutazon, Monophenylbutazon, Isoprenozolidin werden im wesentlichen nach dem gleichen Zerfallsmechanismus abgebaut².

Summary. The light-induced fragmentation of 4-n-butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidindione-3,5 is described. In the presence of protonic, nucleophilic agents, the C-N bond of the intermediate aziridinone is split and **3a-c** resp. **4**, **6** and **7** are formed.

J. REISCH, K. G. WEIDMANN und J. TRIEBE⁸

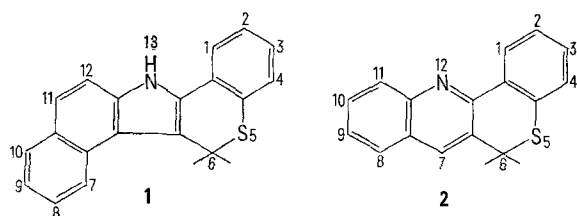
⁷ S. ESKOLA und V. MUOTINEN, Suomen Kemistilehti 20B, 16 (1947); ref. CA 42, 122 (1948).

⁸ Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, D-44 Münster/Westf. (BR Deutschland), und Bundeswehrapotheke Detmold (BR Deutschland), 20. Dezember 1973.

Dérivés trifluorométhylés des [I]benzothiopyrano[4,3-b]indoles et des 6H-[I]benzothiopyrano-[4,3-b]quinoléines

Il y a quelques années nous avons montré que plusieurs benzologues des [I]benzothiopyrano [4,3-b]indoles possédaient une forte activité cancérigène¹. C'est particulièrement le cas du dihydro-6,13[I]benzothiopyrano[4,3-b]benzo[e]indole **1**. Nous avons alors constaté que l'introduction en position 2 de la molécule d'un groupement fortement électronégatif comme un atome de chlore diminuait considérablement l'activité oncogène. Partant de cette observation nous avons cherché à utiliser un substituant plus électronégatif; ainsi, dans un travail récent nous avons étendu nos investigations à différents dérivés fluorés des [I] benzothiopyrano [4,3-b]indoles du type **1** et des 6H[I]benzothiopyrano[4,3-b]quinoléines du type **2**².



Un certain nombre de composés de cette dernière famille, dont nous avons décrit la synthèse par ailleurs³

ont présenté un intérêt biologique certain. En effet la molécule de base **2** analogue à la benzo[c]acridine semble être douée d'une activité néoplasique importante⁴ de même que le dérivé fluoré en position 2. Cette activité qui apparaît plus rapidement et avec plus d'intensité dans le cas où l'atome de fluor est fixé sur le sommet 4 semble disparaître totalement dans le cas du composé substitué en 3.

Ces premiers résultats nous ont incités à préparer des dérivés de **1** et **2** porteurs d'autres groupements très électronégatifs fixés particulièrement sur les sommets 3 ou 4 qui semblent jouer un rôle opposé quant à l'activité oncogène en série fluorée; dans cette optique le groupement trifluorométhyle est apparu digne d'intérêt.

La synthèse des trifluorométhyl-8 et trifluorométhyl-7 thiochromanones-4 (respectivement **5a** et **5b**) qui sont

¹ F. ZAJDELA, N. P. BUU-HOI, P. JACQUIGNON, A. CROISY et F. PÉRIN, J. Nat. Cancer Inst. 46, 1257 (1971).

² A. CROISY, P. JACQUIGNON et A. FRAVOLINI, J. het. Chem. 10, sous presse (1973).

³ P. JACQUIGNON, A. CROISY, A. RICCI et D. BALUCANI, Colln. Czech. chim. Commun. 38, 3862 (1973).

⁴ Les essais biologiques de cette série ainsi que ceux des dérivés fluorés correspondants sont actuellement en cours au laboratoire du Dr F. ZAJDELA. Les résultats cités ne sont que partiels.

les matières premières de ce travail a été conduite de la même manière que celle des analogues fluorés⁵ selon le schéma 1: A) Diazotation respective des trifluorométhyl-2 et -3 anilines (0,1 mole) et décomposition du sel de diazonium par le mélange sulfocyanure cuivreux (0,1 M) sulfocyanure de potassium (0,6 M) dissous dans le minimum d'eau, d'abord à -5° puis au bain marie pour achever la réaction (1/2 h). Par entraînement à la vapeur et rectification du distillat sous pression réduite on isole le trifluorométhyl-2 thiocyanatobenzène **3a**, huile jaune pâle $E_{b_{42}} = 103-104^\circ$, Rdt 72% et le trifluorométhyl-3 thiocyanatobenzène **3b**, huile incolore $E_{b_{40}} = 130-132^\circ$, Rdt: 56%.

B) Les composés **3a** et **3b** (0,1 M) dissous dans l'éthanol sont réduits par une solution aqueuse concentrée de monosulfure de sodium ($Na_2S \cdot 9 H_2O \cdot 0,1 M$). Après chauffage au bain marie, le mélange est traité par une solution du sel de sodium de l'acide β -chloropropionique (0,1 M) et maintenu à 80° pendant 1 1/2 h. Après décoloration par le charbon et acidification par l'acide chlorhydrique on isole l'acide [trifluorométhyl-2 phénylthio]- γ propionique **4a**, prismes incolores (ligroïne) F: 86° rdt. = 87% et l'acide [trifluorométhyl-3 phénylthio]- γ propionique **4b**, prismes incolores (hexane) F: 56°, rdt. 72%.

C) Par cyclisation de **4a** et **4b** au moyen de l'acide polyphosphorique nous avons facilement isolé la trifluorométhyl-8 thiochromannone-4, **5a**, microprismes jaune pâle (ligroïne), F: 63° rdt. 70%; RMN (60 Mc, $\delta_{tms} = 0$): (Appareil Varian T60 avec le tms comme référence interne, m = multiplet; d = doublet; q = quadruplet). $-CH_2-CH_2-$ multiplet à δ 3,23; H_6 : quadruplet δ 7,35; H_7 : quadruplet δ 7,85 ($J_{6,7} = 8$ Hz; $J_{5,7} = 0,8$ Hz); H_8 q: δ 8,40 ($J_{5,6} =$

9 Hz) et le trifluorométhyl-7 thiochromannone-4, **5b**, microprismes jaunes (hexane) F: 61°; Rdt. 52%; RMN: CH_2-CH_2- : m δ 3,18; H_6 q: δ 7,37; H_8 d: δ 7,54 ($J_{6,8} = 0,8$ Hz) H_5 d: δ 8,21 ($J_{5,6} = 9$ Hz) - Schéma 1.

Les arylhydrazones de **5a** et **5b** sont obtenues avec un rendement quantitatif à partir du mélange de la cétone (0,01 mole) et d'une arylhydrazine (phényl, α -naphtyl et β -naphtylhydrazine-0,01 M) par chauffage à ébullition, sans solvant, pendant 1 min, en présence de quelques gouttes d'acide acétique. La masse cristalline brúnâtre est immédiatement cyclisée en dihydroindole du type **1** par l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité obtenu par dilution à l'eau est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le benzène comme éluant (rdt. 80 à 85%). On isole ainsi les composés **6**, **8** et **10** (a et b).

De même que les indoles du type **1** peuvent être déshydrogénés en pseudoazulènes⁶⁻⁸, les substances **6**, **8** et **10** (a et b - 0,01 M) traitées par une solution alcoolique d'acide picrique (0,05 M) ont fourni les indoles déshydrogénés **7**, **9** et **11** (a et b) sous forme de leur picrate. Ceux-ci sont facilement décomposés et les bases libres purifiées par chromatographie sur gel de silice en éluant au benzène. Le rendement est de l'ordre de 70% dans tous les cas

⁵ A. FRAVOLINI et C. RODRIGUEZ-SALAZAR, *Annali. Chim.* **58**, 1155 (1968).

⁶ N. P. BUU-HOI, A. CROISY, A. RICCI, P. JACQUIGNON et F. PÉRIN, *Chem. Commun.* **1966**, 269.

⁷ N. P. BUU-HOI, A. MARTANI, A. CROISY, P. JACQUIGNON et F. PÉRIN, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 1787.

⁸ N. P. BUU-HOI, P. JACQUIGNON, A. CROISY, A. LOISEAU, F. PÉRIN, A. RICCI et A. MARTANI, *J. chem. Soc. (C)* **1969**, 1422.

Schéma 1

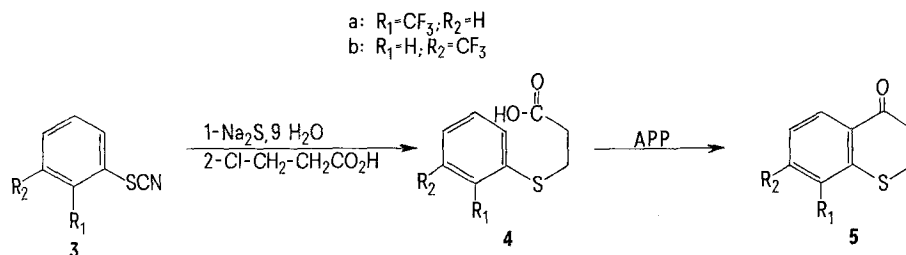


Schéma 2

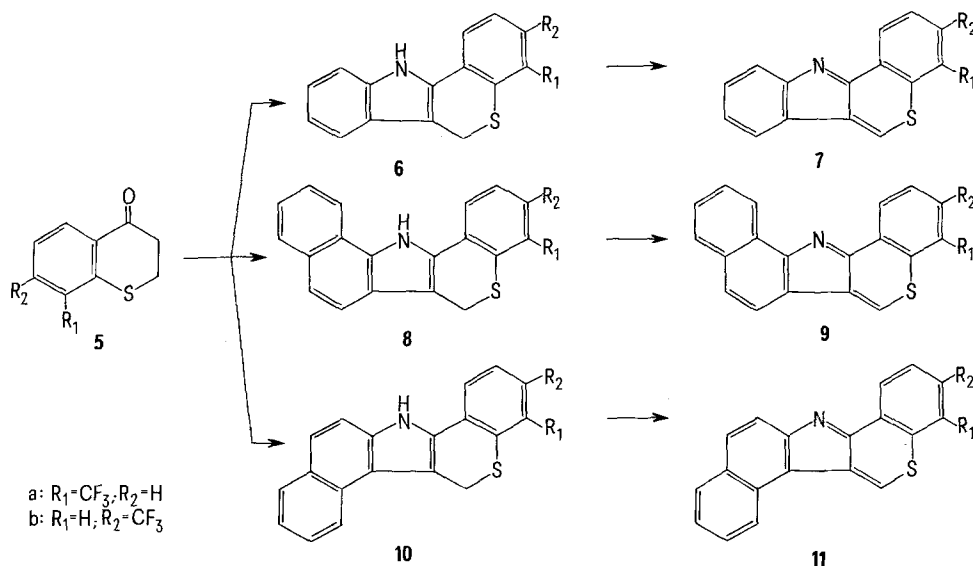
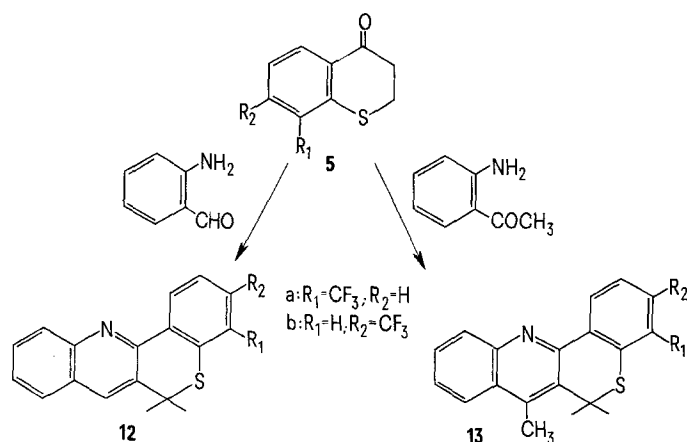


Tableau I. Dérivés de la trifluorométhyl-8 thiochromannone-4 (**5a**)

Composés	Forme cristalline (solvant de cristallisation)	F
Trifluorométhyl-4 dihydro-6,11[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]indole 6a	Paillettes incolores (cyclohexane)	148°
Trifluorométhyl-4[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]indole 7a	Aiguilles orangées (cyclohexane)	185°
Monopicate de 7a	Microcristaux orangés (éthanol)	270°
Trifluorométhyl-4 dihydro-6,13[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 8a	Prismes incolores (cyclohexane, benzène, 1:1)	213°
Trifluorométhyl-4[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 9a	Microcristaux rouges (benzène)	223°
Hempicate de 9a	Microcristaux brun orangé (éthanol)	230°
Trifluorométhyl-4 dihydro-6,13[I]benzothiopyrano [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 10a	Prismes jaune pâle (éthanol)	192°
Trifluorométhyl-4[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 11a	Aiguilles rouges (acétone)	217°
Monopicate de 11a	Aiguilles jaune brun (éthanol)	320°
6 <i>H</i> trifluorométhyl-4[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]quinoléine 12a	Aiguilles incolores (méthanol)	145°
6 <i>H</i> trifluorométhyl-4 méthyl-7[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]quinoléine 13a	Prismes incolores (éthanol)	148°
Monopicate de 13a	Aiguilles jaunes (méthanol)	175°

Schéma 3

Tableau II. Dérivés de la trifluorométhyl-7 thiochromannone-4 (**5b**)

Composés	Forme cristalline (solvant de cristallisation)	F
Trifluorométhyl-3 dihydro-6,11[I]benzothiopyrano [4,3- <i>b</i>]indole 6b	Aiguilles incolores (cyclohexane)	175°
Trifluorométhyl-3[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]indole 7b	Aiguilles orangées (cyclohexane)	172°
Monopicate de 7b	Paillettes jaunes (éthanol)	230°
Trifluorométhyl-3 dihydro-6,13[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 8b	Paillettes incolores (cyclohexane, benzène, 1:1)	194°
Trifluorométhyl-3[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 9b	Paillettes rouges (cyclohexane, benzène, 1:1)	228°
Sesquipicate de 9b	Paillettes brun rouge (éthanol)	300°
Trifluorométhyl-3 dihydro-6,13[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 10b	Aiguilles incolores (cyclohexane, benzène, 1:1)	200°
Trifluorométhyl-3[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 11b	Aiguilles rouges (acétone)	252°
Monopicate de 11b	Microcristaux orangés (éthanol)	285°
6 <i>H</i> trifluorométhyl-3[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]quinoléine 12b	Aiguilles jaune pâle (méthanol)	145°
6 <i>H</i> trifluorométhyl-3 méthyl-7[I]benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]quinoléine 13b	Aiguilles incolores (méthanol)	128°
Sesquipicate de 13b	Aiguilles jaunes (éthanol)	198°

sauf pour celui du composé **11b** dans lequel, malgré un temps de réaction prolongé et une quantité double d'acide picrique il n'a pu dépasser 25%. – Schéma 2.

Par ailleurs, les cétones **5a** et **5b** (0,015 M) ont été condensées selon la technique de Friedlaender modifiée par KEMPTER et al.^{9,3} soit avec le chlorhydrate d'ortho-aminobenzaldéhyde¹⁰ soit avec le chlorhydrate d'ortho-aminoacétophénone (0,01 M) à 140° pendant 1/2 h. La décomposition du mélange réactionnel par l'ammoniaque diluée et la purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (élution au benzène) permet d'accéder aux quinoléines **12a** et **12b** (rdt. 60%) et aux quinoléines **13a** et **13b** (rdt. 75%) – Schéma 3.

Les constantes physiques des hétérocycles azotés obtenus dans ce travail sont collationnées dans les Tableaux I et II. Les différentes substances décrites dans ces Tableaux font d'ores et déjà l'objet d'une étude quant à leur éventuelle activité sarcomogène chez la souris par voie sous cutanée¹¹; les résultats de ces expérimentations biologiques seront rapportés par ailleurs.

Summary. Some fluoro derivatives of [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles and 6H[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinolines have shown carcinogenic activities in regard to the fluorine position; we thought it interesting to prepare some trifluoromethyl analogs of these compounds to study the biological activities and to compare with other

compounds of the same family. In the present work, we report the synthesis of 7-trifluoromethyl and 8-trifluoromethyl [1]thiochroman-4-one and some [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles and quinolines substituted in 3 or 4 position which have been obtained from these two ketones.

P. JACQUIGNON, A. FRAVOLINI, A. FERON et A. CROISY

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif sur Yvette (France);

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi, Perugia (Italie), et Laboratoire de Chimie Macromoléculaire et de Catalyse Organique, Domaine Universitaire du Sart-Tillman, 1B-4000-Liège (Belgique), 19 novembre 1973

⁹ G. KEMPTER et S. HIRSCHBERG, *Chem. Ber.* **98**, 419 (1965).

¹⁰ L. I. SMITH et J. W. OPIE, *Org. Synth. Coll.* **3**, 56 (1955).

¹¹ Unité de Physiologie Cellulaire de l'INSERM-Institut du Radium, Faculté des Sciences, Bat. 110-91-ORSAY (Dr. F. E. ZAJDELA).

¹² Remerciements. Nous remercions vivement le SEITA (Mrs IZARD et LEDEZ) pour une bourse accordée à l'un de nous (A.C.) ainsi que l'INSERM (Dr. Pr. C. BURG) pour son aide financière (P.J.) No. CRAT 734412 AU.

A Hitherto Undescribed Pigment Found in Human Urinary Uric Acid Stones

An accidental observation in urinary stone analysis led to systematic studies of a peculiar pigment. When, in June 1971, I analyzed in a routine way a powdered part of a pea-sized, brickred stone with boiling hydrochloric acid, the stone material remained undissolved, but the fluid was stained pink. Obviously I was dealing with a uric acid stone, because it dissolved completely in boiling alkali. But now the color of the alkaline fluid was amber-yellow. Renewed acidification produced again the former pink coloration and, at the same time, precipitation of large, beautifully pink stained crystals of uric acid (KLEEGERG¹). I then believed that this dye was uroresin, for two reasons: 1. its excellent solubility in amyl alcohol and 2. the above described color-change dependent on the pH of the medium (KLEEGERG, WARSKI and SHALITIN²). Later studies proved this assumption to be wrong. The new analytical approach will be reported here.

Material and methods. The urinary human stones were obtained from various sources. Parts of 18 pure uric acid calculi and of 150 calcium oxalate phosphate stones (whose chemical composition had been determined by routine qualitative analysis) were powdered and boiled with 2-3 ml of an 8% sodium hydroxide solution for at least 1 min, cooled to room temperature and acidified with 3 ml of a 10% hydrochloric acid. Those specimens which produced a distinct yellow color in the alkaline fluid and, which after acidification caused a pink stain, were taken as suitable for further examination. Of the 168 calculi, only 4 uric acid stones showed the desired reaction. Two small concretions were discarded. The remaining two (2.5 g and 2.3 g respectively) were used as the material for the following procedure, which follows essentially a method by KUENZLE³.

The 2 calculi weighing together 4800 mg were powdered and twice extracted with boiling methanol for 10 min. After cooling the resulting deep yellow fluid was rapidly filtered twice under reduced pressure, and then the

combined filtrates evaporated to dryness in a vacuum rotation evaporator at 38°-40°C. The residue was dissolved in a mixture of 20 ml ethanol-methanol (1:1) at room temperature, filtered and again dried in a vacuum rotation evaporator.

The powdered stone residue from the methanol extraction was re-extracted with absolute ethanol in an identical procedure. The 2 dried orange-yellow residues from the methanol and ethanol solutions were each dissolved in 2 ml of warm absolute ethanol and subjected to thin layer chromatography (TLC) on silica-gel glass plates (E. Merck, 0.25 mm; No. F 254). The eluent was a mixture of chloroform-acetone-ethanol (2:1:1). According to the method of KUENZLE³ the plates were run for 2 h, dried and re-run for further 1½ h.

A very light violet line 1 mm broad appeared at the top of both plates as well as a very faint pink broader zone without definite borders; both bands were discarded. The main chromatographic fraction was a 3 cm broad orange-yellow band. It was removed from the 2 plates and separately extracted with about 30 ml methanol-ethanol (1:1) for several hours at room temperature, using a magnetic stirrer. The fluids were twice filtered under reduced pressure and finally concentrated to about 5 ml in a vacuum rotation evaporator. These deep yellow fluids were used for chemical spot tests and physical examinations. The chemical spot tests were made on filter paper with concentrated mineral acids and glacial acetic acid. Tests were also performed for bilirubin with Fouchet's reagent and with iodine solution; for urobilinogen with Ehrlich's aldehyde reagent and for urobilin with Schlesinger's zinc-azetate reagent.

¹ J. KLEEGERG, *Urologie A.* **11**, 321 (1972).

² J. KLEEGERG, E. WARSKI and J. SHALITIN, Part III, M. Sc. Thesis of ESTHER WARSKI, Israel Institute of Technology, Haifa (1972).

³ C. C. KUENZLE, personal communication.