

ACTION DE L'HYDRAZINE SUR LES 2-DIALCOYLAMINOMÉTHYLPROPÈNENITRILES : SYNTHÈSE DE 2-CYANO-3-DIALCOYLAMINOPROPYLHYDRAZINES

F. YACCOUBI, M. L. EL EFRIT, H. ZANTOUR *

* *Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Campus Universitaire, 1060 Tunis, Tunisie*

(Soumis en avril 1999, accepté en mai 1999)

RESUME: La condensation de l'hydrazine monohydrate sur les 2-dialcoylaminométhylpropènenitriles constitue une nouvelle voie de synthèse originale et régiospécifique pour l'accès à des 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines.

Mots clés: hydrazine, dialcoylaminométhylpropènenitriles.

ABSTRACT: The condensation of hydrazine with 2-dialcoylaminomethylpropenenitriles constitute a highly regiospecific reaction and an original route for synthesis of new 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines.

Keywords: hydrazine, dialcoylaminomethylpropenenitriles.

I. INTRODUCTION

L'examen de la littérature montre que la 2-cyanoéthylhydrazine est un réactif de base très utilisé en synthèse organique pour l'accès à diverses familles d'hétérocycles biologiquement actifs [1-19].

Nous nous proposons dans ce travail de préparer des cyanohydrazines comportant le squelette d'une base de Mannich en vue d'étudier leur réactivité vis-à-vis de substrats biélectrophiles.

Les 2-dialcoylaminométhylpropènenitriles de formule générale $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^2)$ offrent bien, à priori, cette possibilité. Notre objectif est double :

- Vérifier si l'attaque de l'hydrazine sur les acryliques **1** est régiosélective.
- Mettre au point une voie de synthèse d'une série de 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines, réactifs de choix pour l'accès à de nombreux composés hétérocycliques.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. Synthèse des 2-dialcoylaminométhylpropènenitriles

Krawczyk[20] a récemment proposé une nouvelle méthode de synthèse de 2-dialcoylaminométhylpropènenitriles en chauffant, à reflux de benzène, un mélange d'acide cyanacétique, d'amine secondaire et de paraformaldéhyde pris en grand excès. L'eau qui se forme au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un séparateur à eau. Parmi les bases de Mannich, seules la morpholine et la pyrrolidine ont été utilisées.

En utilisant la même méthode, nous avons étendu cette réaction à diverses amines secondaires;

ceci nous a permis de synthétiser aisément une série de 2-dialcoylaminométylpropènenitriles, non décrits dans la littérature avec de bon rendements (Schéma -1).

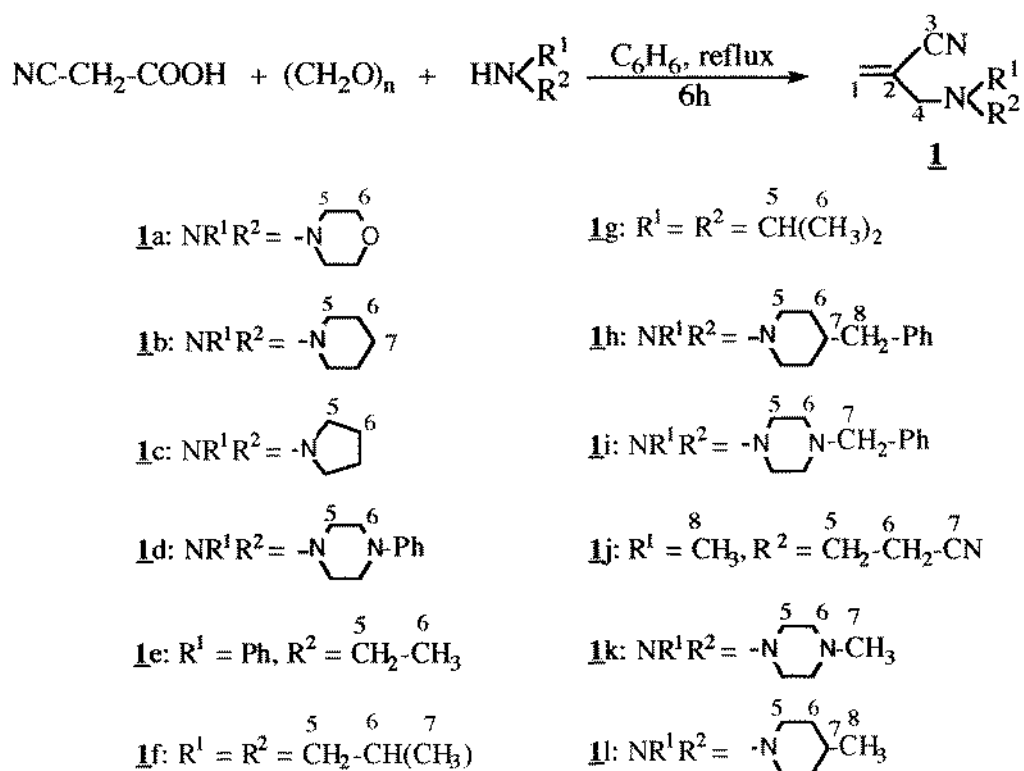
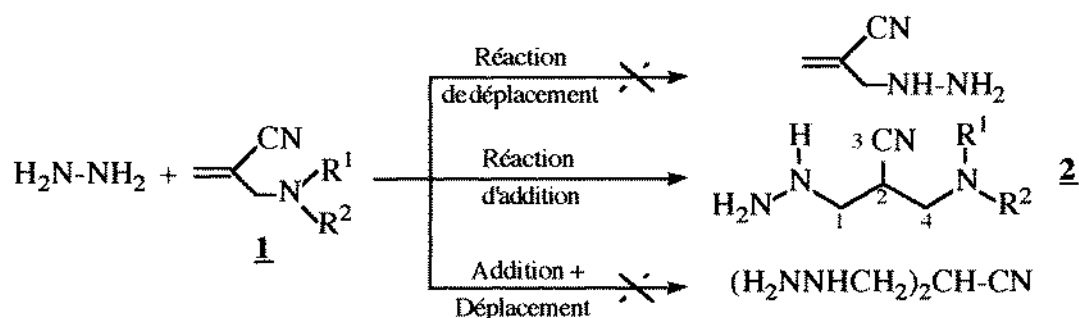


Schéma-1

II.2. Synthèse des 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines

Les 2-dialcoylaminométylpropènenitriles $\underline{\mathbf{1}}$ présentent trois sites électrophiles susceptibles de réagir avec les nucléophiles: le carbone de la fonction nitrile, le carbone du motif $\text{CH}_2=$ et celui portant le groupement aminé.

Lorsqu'ils sont opposés mole à mole à l'hydrazine hydrate, seule la réaction d'addition sur l'insaturation $\text{C}=\text{C}$ a lieu. Les produits obtenus sont des 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines $\underline{\mathbf{2}}$ (Schéma-2).



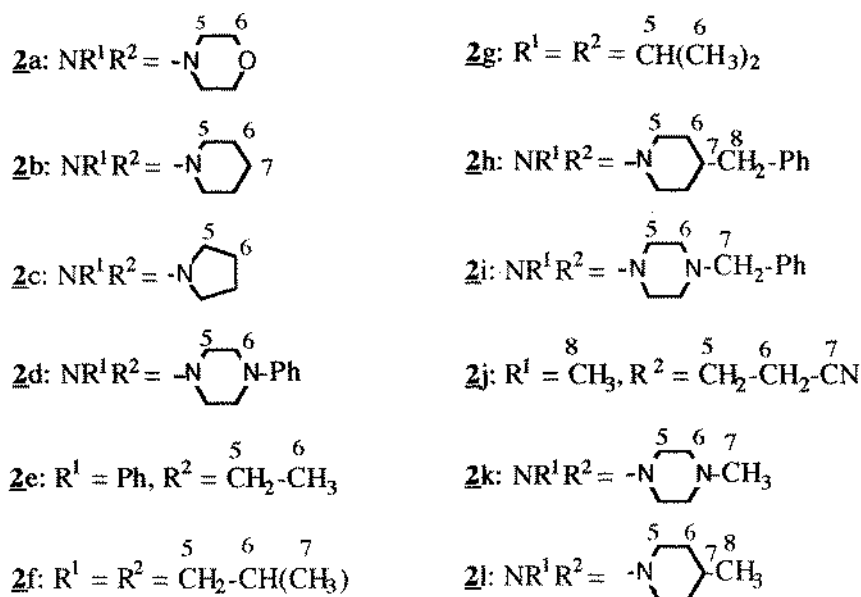
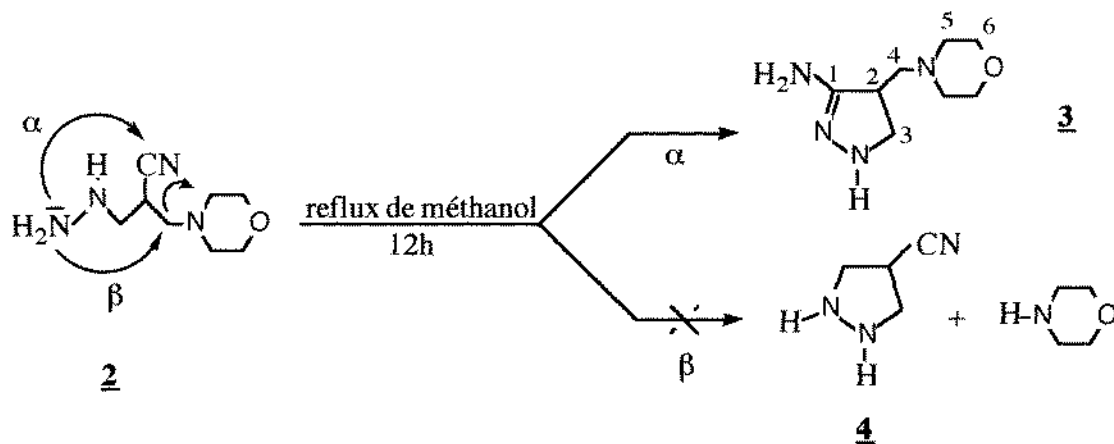


Schéma-2

Expérimentalement, la réaction est menée à une température comprise entre 30 et 45°C sous agitation. Le temps de contact entre les réactants (TR) dépend essentiellement de la nature du groupement aminé. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Les rendements sont quantitatifs.

Les composés 2 sont stables à température ambiante, mais chauffés pendant 12 heures à reflux de méthanol, ils se cyclisent en aminopyrazoles 3 selon la voie α au dépend de la voie β , théoriquement possible. Une telle cyclisation a déjà été observée avec la 2-cyanoéthylhydrazine[21].



Ces hydrazines fonctionnelles ont été identifiées par spectroscopie IR et de RMN du 1H et du ^{13}C . En particulier, les spectres de RMN du proton confirment l'addition de l'hydrazine sur la double liaison carbone-carbone et la présence des deux types de protons mobiles du motif NH_2-NH dans la région du déplacement chimique comprise entre 3 et 6 ppm.

III. PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. Appareillage:

Les spectres IR ont été réalisés dans le chloroforme sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon

1000 PC dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} dans le domaine $4000 - 600\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le CDCl_3 sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne. Pour la RMN du ^1H , les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet.

Les températures de fusion données en $^\circ\text{C}$ ont été déterminées par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

III.2. Synthèse des 2-dialcoylaminométhylpropènitriles:

On porte à reflux de benzène un mélange de 0,3 mole d'acide cyanacétique, 0,72 mole de paraformaldéhyde et 0,3 mole d'amine secondaire. L'eau qui se forme est éliminée à l'aide d'un séparateur à eau. On distille ensuite le solvant. Le résidu est traité avec 150 ml de chloroforme puis lavé avec 20 ml d'eau. Après extraction, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et le chloroforme évaporé. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite.

1a: $E_b5 = 98$. Rdt % = 88. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2227$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1625$. RMN ^1H : 6.02(s, 1H); 5.95(s, 1H); 3.71(m, 4H); 3.12(s, 2H); 2.47(m, 4H). RMN ^{13}C : C_1 120.0; C_2 132.2; C_3 117.7; C_4 60.7; C_5 52.6; C_6 66.3.

1b: $E_b5 = 91$. Rdt % = 80. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2226$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 5.52(s, 1H); 5.41(s, 1H); 2.68(s, 2H); 2.13(m, 4H); 1.40(m, 4H); 1.27(m, 2H). RMN ^{13}C : C_1 121.7; C_2 131.2; C_3 118.3; C_4 61.5; C_5 54.1; C_6 26.1; C_7 24.4.

1c: $E_b5 = 67$. Rdt % = 76. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2223$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1623$. RMN ^1H : 5.54(s, 1H); 5.49(s, 1H); 2.88(s, 2H); 2.28(m, 4H); 1.57(m, 4H). RMN ^{13}C : C_1 122.3; C_2 131.2; C_3 118.3; C_4 58.5; C_5 53.6; C_6 23.8.

1d: $F = 81$. Rdt % = 90. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2223$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1625$. RMN ^1H : 7.20(s, 5H); 5.41(s, 1H); 5.32(m, 1H); 2.80(m, 4H); 2.56(s, 2H); 2.17(m, 4H). RMN ^{13}C : C_1 121.5; C_2 131.9; C_3 118.6; C_4 62.7; C_5 54.3; C_6 53.2; C_{arom} . 128-130.

1e: $E_b5 = 150$. Rdt % = 89. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2225$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 7.23(s, 5H); 5.92(s, 1H); 5.78(m, 1H); 3.98(s, 2H); 3.35(q, 2H, $J = 7,10\text{Hz}$); 1.17(t, 3H, $J = 7,10\text{Hz}$). RMN ^{13}C : C_1 122.5; C_2 130.1; C_3 119.6; C_4 52.7; C_5 44.9; C_6 11.9; C_{arom} . 112-129.

1f: $E_b5 = 85$. Rdt % = 56. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2227$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 5.46(s, 1H); 5.36(s, 1H);

2.79(s, 2H); 2.13(d, 4H, $J = 6,93\text{Hz}$); 1.66(m, 2H); 0.85(d, 12H, $J = 6,9\text{Hz}$). RMN ^{13}C : C₁ 123.0; C₂ 130.5; C₃ 118.4; C₄ 58.4; C₅ 63.2; C₆ 26.6; C₇ 21.0.

1g: Eb₅ = 105. Rdt % = 68. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2228$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1625$. RMN ^1H : 5.69(s, 1H); 5.62(s, 1H); 3.59(m, 2H); 2.92(s, 2H); 0.85(d, 12H, $J = 6,89\text{Hz}$). RMN ^{13}C : C₁ 122.8; C₂ 131.0; C₃ 118.3; C₄ 57.9; C₅ 58.3; C₆ 21.4.

1h: Eb₅ = 155. Rdt % = 86. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2226$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1626$. RMN ^1H : 6.97(s, 5H); 6.04(s, 1H); 5.89(m, 1H); 2.90(d, 2H, $J = 6,74\text{Hz}$); 2.61(s, 2H); 2.48(m, 4H); 2.15(m, 4H); 1.35(m, 1H). RMN ^{13}C : C₁ 121.7; C₂ 140.8; C₃ 118.3; C₄ 61.0; C₅ 53.4; C₆ 32.3; C₇ 37.9; C₈ 43.3; C_{arom.} 126-131.

1i: F = 42. Rdt % = 92. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2226$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 7.19(s, 5H); 5.35(s, 1H); 5.18(m, 1H); 3.30(s, 2H); 2.55(s, 2H); 2.27(m, 4H); 2.15(m, 4H). RMN ^{13}C : C₁ 121.8; C₂ 139.0; C₃ 118.1; C₄ 63.0; C₅ 52.4; C₆ 53.0; C₇ 60.7; C_{arom.} 127-130.

1j: Eb₅ = 66. Rdt % = 78. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2251$ et 2226 ; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1625$. RMN ^1H : 5.61(s, 1H); 5.51(s, 1H); 2.73(s, 2H); 2.25(m, 2H); 1.99(m, 2H); 1.92(s, 3H). RMN ^{13}C : C₁ 120.7; C₂ 132.2; C₃ 118.9; C₄ 59.3; C₅ 51.9; C₆ 40.6; C₇ 118.2; C₈ 15.8.

1k: Eb₅ = 112. Rdt % = 75. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2227$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 5.45(s, 1H); 5.32(s, 1H); 2.63(s, 2H); 2.46(m, 4H); 2.40(m, 4H); 2.10(s, 3H). RMN ^{13}C : C₁ 121.5; C₂ 132.2; C₃ 118.3; C₄ 62.7; C₅ 52.7; C₆ 53.9; C₇ 16.1.

1l: Eb₅ = 95. Rdt % = 78. IR: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2225$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1624$. RMN ^1H : 5.94(s, 1H); 5.79(s, 1H); 2.61(s, 2H); 2.42(m, 4H); 2.17(m, 4H); 1.23(m, 1H); 1.12(d, 3H, $J = 7,09\text{Hz}$). RMN ^{13}C : C₁ 121.3; C₂ 132.1; C₃ 118.2; C₄ 59.1; C₅ 38.4; C₆ 27.5; C₇ 53.9; C₈ 12.1.

III.3. Synthèse des 2-cyano-3-dialcoylaminopropylhydrazines:

Dans un ballon tricol muni d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, contenant un équivalent d'hydrazine monohydrate, on ajoute goutte à goutte un équivalent de 2-dialcoylaminométhylpropène nitrile à une température comprise entre 30 et 45 °C. La réaction est terminée au bout de 4 à 12 heures d'agitation. Le mélange réactionnel est traité avec 100 ml de chloroforme, séché sur du sulfate de magnésium puis filtré. On chasse le solvant à l'évaporateur rotatif. On récupère un liquide huileux que l'on identifie aux hydrazines **2**.

La purification de ces composés est réalisée par filtration sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le chloroforme.

2a: Visqueux; Rdt % = 97. TR = 4 heures. IR: ν_{NH} = 3321-3468; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1643. RMN ^1H : 5.20(NH₂); 3.70(m, 4H); 3.67(NH); 3.11(m, 1H); 2.99(d, 2H, J = 6,88Hz); 2.61(s, 2H); 2.54(m, 4H). RMN ^{13}C : C₁ 56,7; C₂ 53,5; C₃ 120,7; C₄ 53,7; C₅ 53,0; C₆ 66,1.

2b: Visqueux; Rdt % = 97. TR = 4 heures. IR: ν_{NH} = 3353 -3470; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2242; δ_{NH_2} = 1640. RMN ^1H : 4.60 (NH₂); 3.20(NH); 3.33(d, 2H, J = 7,03Hz); 2.92(m, 1H); 2.61(s, 2H); 2.30(m, 4H); 1.51(m, 4H); 1.15(m, 2H). RMN ^{13}C : C₁ 56,8; C₂ 55,6; C₃ 118,4; C₄ 56,8; C₅ 54,1; C₆ 26,2; C₇ 24,9.

2c: Visqueux; Rdt % = 97. TR = 4 heures. IR: ν_{NH} = 3295-3467; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1640. RMN ^1H : 5.13(NH₂); 4.31(NH); 3.25(m, 1H); 2.67(d, 2H, J = 7,05Hz); 2.56(m, 4H); 2.49(s, 2H); 1.90(m, 4H). RMN ^{13}C : C₁ 57,9; C₂ 52,7; C₃ 118,4; C₄ 56,8; C₅ 53,7; C₆ 24,8.

2d: Visqueux; Rdt % = 94. TR = 12 heures. F°C = 76. IR: ν_{NH} = 3327-3467; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2242; δ_{NH_2} = 1632. RMN ^1H : 7.20(m, 5H); 4.10(NH₂); 3.61(m, 1H); 3.35(NH); 3.30(d, 2H, J = 7,11Hz); 2.65(s, 2H); 2.28(m, 4H); 2.16(m, 4H). RMN ^{13}C : C₁ 58,3; C₂ 53,2; C₃ 118,6; C₄ 55,1; C₅ 51,6; C₆ 53,0; C_{arom} 127 - 132.

2e: Visqueux; Rdt % = 94. TR = 6 heures. IR: ν_{NH} = 3325-3462; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1635. RMN ^1H : 7.1 (s, 5H); 4.20(NH₂); 3.40(q, 2H, J = 6,98Hz); 3.05(NH); 2.90(m, 1H); 2.35(d, 2H, J = 6,96Hz); 2.26(s, 2H); 1.20(t, 3H, J = 7,01Hz). RMN ^{13}C : C₁ 57,1; C₂ 56,9; C₃ 118,1; C₄ 43,3; C₅ 53,4; C₆ 27,9; C_{arom} 128 - 133,6.

2f: Visqueux; Rdt % = 94. TR = 4 heures. IR: ν_{NH} = 3330-3470; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2244; δ_{NH_2} = 1638. RMN ^1H : 5.55(NH₂); 3.29(m, 1H); 3.21(NH); 2.43(d, 2H, J = 7,05Hz); 2.32(s, 2H); 2.10(d, 4H, J = 7,10Hz); 1.70(m, 2H); 0.85(d, 12H, j = 6,89Hz). RMN ^{13}C : C₁ 58,1; C₂ 56,0; C₃ 119,0; C₄ 54,2; C₅ 52,6; C₆ 58,4; C₇ 20,2.

2g: Visqueux; Rdt % = 94. TR = 4 heures. IR: ν_{NH} = 3329-3469; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2242; δ_{NH_2} = 1637. RMN ^1H : 5.62 (NH₂); 3.67(m, 2H); 3.34(NH); 3.30(m, 1H); 2.52(d, 2H, J = 7,08Hz); 2.35(s, 2H); 0.86(d, 12H, j = 6,90Hz). RMN ^{13}C : C₁ 58,0; C₂ 58,9; C₃ 119,6; C₄ 54,9; C₅ 52,7; C₆ 11,9.

2h: Visqueux; Rdt % = 96. TR = 8 heures. IR: ν_{NH} = 3325 - 3465; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2242; δ_{NH_2} = 1640.

RMN ^1H : 7.13 (s, 5H); 5.23(NH₂); 3.50(NH); 2.93(m, 1H); 2.70(d, 2H, J = 7,12Hz); 2.49(d, 2H, J = 6,98Hz); 2.32(s, 2H); 2.25(m, 4H); 1.30(m, 5H). RMN ^{13}C : C₁ 56,8; C₂ 58,1; C₃ 121,6; C₄ 57,2 ; C₅ 53,5; C₆ 46,1; C₇ 53,2; C₈ 18,9; C_{arom} 128 - 131.

2i: Visqueux; Rdt % = 96. TR = 8 heures. IR: ν_{NH} = 3325 - 3469; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1639. RMN ^1H : 7.18 (m, 2H); 4.70(NH₂); 3.86(NH); 3.67(m, 1H); 3.31(s, 2H); 3.21(d, 2H, J = 7,05Hz); 2.60(s, 2H); 2.29(m, 4H); 2.12(m, 4H). RMN ^{13}C : C₁ 57,1; C₂ 56,1; C₃ 119,0; C₄ 58,1; C₅ 53,2; C₆ 53,9; C₇ 59,0; C_{arom} 128 - 131,7.

2j: Visqueux; Rdt % = 95. TR = 6 heures. IR: ν_{NH} = 3304 - 3466; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2244; δ_{NH_2} = 1641. RMN ^1H : 4.80(NH₂); 3.30(NH); 2.99(m, 1H); 2.20(m, 2H); 2.15(t, 2H, J = 7,11Hz); 2.12(d, 2H, J = 7,05Hz); 2.06(t, 2H, J = 7,10Hz); 1.77(s, 3H). RMN ^{13}C : C₁ 59,3; C₂ 58,8; C₃ 119,0; C₄ 54,1; C₅ 53,7; C₆ 52; C₇ 40,6; C₈ 118,2.

2k: Visqueux. Rdt % = 93. TR = 6 heures. IR: ν_{NH} = 3464 - 3298; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1635. RMN ^1H : 4.80(NH₂); 3.31(NH); 2.60(m, 2H); 2.26(m, 4H); 2.20(m, 4H); 1,98(s, 3H). RMN ^{13}C : C₁ 57,8; C₂ 52,6; C₃ 118,6; C₄ 55,2; C₅ 51,7; C₆ 51,3; C₇ 22,3.

2l: Visqueux. Rdt % = 90. TR = 6 heures. IR: ν_{NH} = 3472 - 3343; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2243; δ_{NH_2} = 1640. RMN ^1H : 2,51(NH₂); 3.16(NH); 2.61(m, 2H); 2.28(m, 4H); 1,28(m, 5H); 1,12(d, 3H). RMN ^{13}C : C₁ 56,3; C₂ 55,4; C₃ 118,6; C₄ 56,8; C₅ 54,2; C₆ 26,3; C₇ 50,1; C₈ 23,7.

3: F = 98. Rdt % = 74. TR = 12 heures. IR: ν_{NH_2} = 3328, δ_{NH_2} = 1638, $\nu_{\text{C=N}}$ = 1601. RMN ^1H : 3,82(m, 4H); 2,27(m, 4H); 2,56(d, 2H, J = 6,89Hz); 2,67(m,2H); 3,92(m, 1H); 4,31(NH); 6,73(NH₂). RMN ^{13}C : C₁ 144,8; C₂ 46,2; C₃ 57,1; C₄ 56,3; C₅ 57,1; C₆ 63,2.

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] M.H. Elnagdy. *Tetrahedron* **1976**, 30, 2791.
- [2] M.H. Elnagdy, S.M. Fahmy, E. M. Zayed, M.A.H. Ilias. *Z. Naturforsch.* **1976**, 31b, 795.
- [3] M.M.M. Sallam, M.H. Elnagdy. *Z. Naturforsch.* **1976**, 33, 989.
- [4] R. Schoenbeck, E. Kloimstein, R. Wörther, R. Reich. *Austrian* 333,774. *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 171483q.
- [5] J.L. Peglion, R. Pastor, C. Emile, R. Aime. *Bull. Soc. Chim. France.* **1980**, 309, 15.
- [6] F. Mauver, R. Schroder, B.H. Homeyer. *Ger. Offen* 2, 912, 494. *Chem. Abstr.* **1981**, 94, 121523x.
- [7] R.J.J. Dorgan, J. Parrick, C.R. Hardy. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1980**, 4, 938 - 42.

- [8] M.H. Elnagdy, E.M. Zayed., K.M.A. El Sayed, S.A. Ghazlan. *Monatsh. Chem.* **1981**, *112* (2), 245.
- [9] T.M. Bare. *Eur. Pat. Appl. EP 96,995. Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 174823u.
- [10] T.M. Bare, J.B.Jr. Campbell, A.F. Heald. *Eur. Pat. Appl. EP 94,175. Chem. Abstr.* **1983**, *100*, 121059t.
- [11] A.A. El-Agamey, S.O. Abdallah, M.R.H. El Moghayar. *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*(12), 1413-19
- [12] M.R.H. El Moghayar, A.H.H. El Ghandour. *Monatsh. Chem.* **1986**, *117*(2), 201-204.
- [13] M. Baba, H. Suzuki, N. Tanaka. *Jpn. Kohai Tokkyo Koho Jp 61 78,762. Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 195896j.
- [14] E.H. Attia, G.H. Elgemeie, Y.R. Ibraheim, M.H. Elnagdy. *Liebig Ann. Chem.* **1988**, *8*, 819-22.
- [15] T.B. Bare, C.D. Maclaren, J.B. Campbell, J.W. Firor, J.F. Resch, C. P. Walters, A.I. Salama, B.A. Meiners, J.B. Patel. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*(12), 2561-73.
- [16] F. Mazouz, S. Gueddar, C. Burstein, D. Mansuy, R. Milcent. *J. Med.Chem.* **1993**, *36*(9), 1157-67.
- [17] R. Milcent, G. Barbier, S. Capelle, J.P. Calteou. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*(2), 319.
- [18] S. Bernard, C. Paillat, T. Oddos, M. Seman, R. Milcent. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*(6), 471-82.
- [19] E.F. Rothgery, K.O. Knollmueller, S.A. Manke, F.W. Migliaro. *Olin Corp. U.S.U. 5*, 433802. *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 174398j.
- [20] H. Krawczyk. *Synthetic Commun.* **1995**, *25*(21), 3357.
- [21] H. Dorn, G. Hilgetag, A. Zubek. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3368.