

## UTILISATION DES MICRO-ONDES DANS LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES AZÉPINIQUES À PARTIR DE L'ISOPHORONE

Y. EL BARKAOUI \*, A. EL LOUZI \*, A. LOUPY \*\*, M. SOUFIAOUI \*, S. FKIH-TETOUANI \*

\* *Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique,  
Université Mohammed V, Faculté des Sciences, Avenue Ibn Battouta, Rabat, BP 1014, Rabat-RP, Maroc*

\*\* *Laboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, CNRS UMR 6615,  
Université Paris-Sud, Bât. 410, 91405 Orsay, France*

(Soumis en octobre 2001, accepté en juin 2002)

**RESUME :** De nouveaux caprolactames et composés apparentés polysubstitués ont été synthétisés par des réarrangements de Beckmann suivis d'additions de Diels-Alder à partir d'oximes de cétones dérivées de l'isophorone. L'activation de ces réactions par rayonnement micro-ondes a été utilisée et comparée aux conditions de chauffage classique. Dans tous les cas l'activation par micro-ondes était plus efficace que le chauffage classique, toutes conditions égales par ailleurs.

**ABSTRACT :** New caprolactams and related compounds were synthesized via Beckmann rearrangements and subsequent Diels-Alder additions starting from ketone oximes of isophorone derivatives. The reactions were activated by microwave irradiation and the results were compared to those obtained under conventional heating. Anyhow, microwave activation was more efficient as compared to conventional heating, every conditions equal elsewhere.

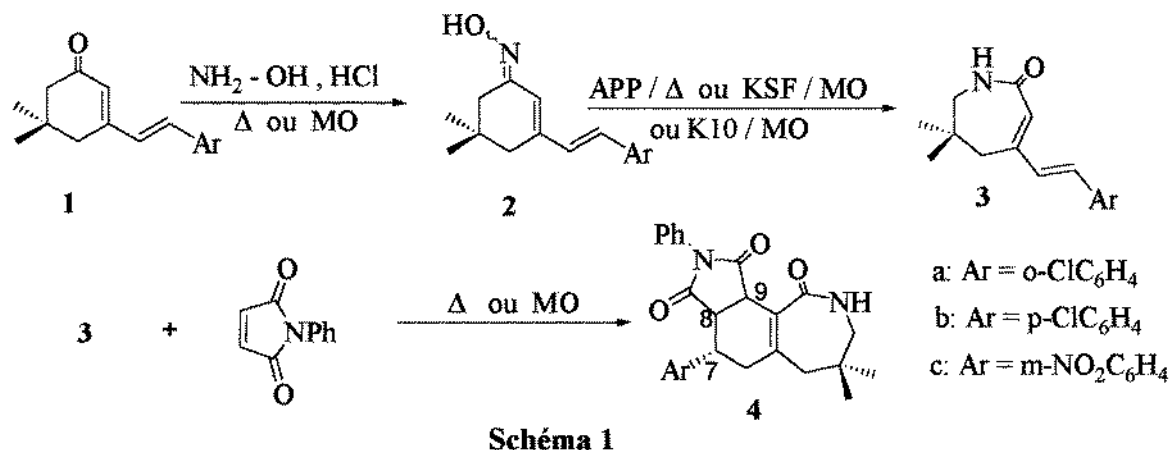
**Mots Clés:** Micro-ondes, isophorone, caprolactames, azépinines, réarrangement de Beckmann, addition de Diels-Alder.

La synthèse des produits organiques sous champ micro-onde a connu un essor considérable ces dernières années et de nombreux travaux sur le sujet sont publiés. L'utilisation de cette nouvelle technique comme moyen d'activation a simplifié les procédés de certaines synthèses tout en les rendant moins polluants et plus économiques en énergie et matières premières[1,2]. Dans le présent travail, nous avons mis à profit les avantages de cette technique pour synthétiser de nouveaux dérivés azépiniques et tétrahydro-benzazépiniques via des réarrangements de Beckmann et des additions de Diels-Alder (Schéma 1).

Le choix de dérivés de l'isophorone comme matière première[3] est dicté par l'intérêt biologique que présentent les hexahydroazépinones substituées en positions 4 et 6[4]. Ces composés sont connus pour leur activité sur le système nerveux central[4-6].

---

\* Auteur de correspondance. Tel/ Fax.: +212 37 77 54 40, e-mail: tetouani@fsr.ac.ma



L'oximation des cétones **1** par l'hydroxylamine a été menée au reflux de l'éthanol, sous chauffage classique dans un bain d'huile ou sous irradiation micro-ondes dans un four multimode transformé pour recevoir un réfrigérant. Sous rayonnement micro-ondes le gain en temps, et donc en énergie, est considérable: 4 minutes contre environ 20 heures (Tableau 1). Cette accélération observée peut être expliquée par la combinaison de deux facteurs: d'une part, l'interaction du rayonnement micro-onde avec les molécules d'éthanol permet le transfert rapide d'énergie du solvant vers les réactifs (effet purement thermique), d'autre part, cette énergie ajoutée à celle du rayonnement directement absorbé par les réactifs et par les intermédiaires de réactions facilite le départ de molécules d'eau à partir de l'intermédiaire tétraédrique, étape généralement plus lente dans la réaction d'oximation en milieu basique (Schéma 2). Peu de travaux sur la réaction d'oximation sous micro-ondes sont reportés dans la littérature[7,8] cependant des synthèses analogues sur supports solides et sous irradiation micro-ondes sont décrites (synthèses d'imines)[9]. L'accélération observée dans ces conditions est expliquée par la facilité de départ de molécules d'eau grâce aux micro-ondes[10,11].

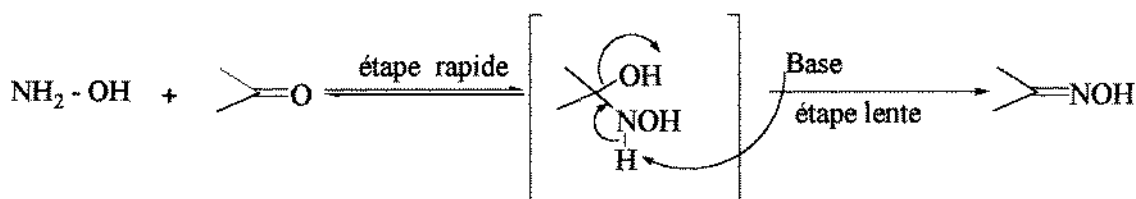


Tableau 1: Résultats expérimentaux de la réaction d'oximation, oximes 2.

produits	Reflux au bain d'huile		Reflux sous micro-ondes		cristaux blancs (CCl <sub>4</sub> ) F°C
	t (heures)	Rdt (%)	t (mn)	Rdt (%)	
<b>2a</b>	18	90	4	99	164-6
<b>2b</b>	16	92	4	98	240-2
<b>2c</b>	24	90	4	99	194-6

Les oximes **2**, obtenues sous forme de deux diastéréoisomères, ont été soumises à une transposition de Beckmann en milieu fortement acide. Des réactions analogues ont été réalisées sur les oximes des 5,5-diméthylcyclohexénones dans l'acide polyphosphorique et ont donné des rendements moyens à faibles[4]. Dans notre cas les rendements sont très bons dans l'APP. Afin d'éviter l'utilisation de cet acide, les réactions ont été réalisées en milieu sec sur supports solides acides et sous irradiation micro-onde. Le couplage des supports et des micro-ondes dans la transposition de Beckmann de quelques oximes est reporté dans la littérature. Les rendements varient selon la nature de l'oxime et le

support utilisé[12-15]. Dans le cas des oximes **2**, des rendements moyens sont obtenus avec KSF sous micro-onde, faibles avec K10 dans les mêmes conditions de température et de temps et aucune réaction n'a lieu avec KSF sous chauffage classique toutes choses égales par ailleurs (Tableau 2). Dans tous les cas, une seule azépinone de structure **3** est obtenue. Selon le mécanisme de la transposition de Beckmann généralement admis, le caprolactame **3** devrait se former aux dépens du seul isomère Z; or les rendements en **3** atteignent les 80%. Le mélange d'oximes stéréoisomères composé initialement d'environ 2/3 de Z et 1/3 de E (ainsi qu'il a été observé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) semble s'être isomérisé dans les conditions de la réaction. Comme ces oximes présentent une forte conjugaison électronique, la liaison 1-2 a un caractère de double liaison, et seule la liaison 5-6 peut migrer sur l'azote ce qui implique l'isomérisation de l'oxime E en Z, opération facilitée en milieu fortement acide. Une telle isomérisation est signalée par d'autres auteurs[ 4,16,17] à propos du réarrangement d'oximes dérivées de cyclohexénones.

Tableau 2 : Résultats de la réaction de transposition de Beckmann, produits **3**.

Produits	APP.(BH)	KSF, (MO)	K10, (MO)	KSF (BH)	F°C cristaux jaunes (EtOH)
	135°C, 30mn	140°C, 30 mn	140°C, 30 mn	140°C, 30 mn	
<b>3a</b>	80%	45%	20%	0%	146-8
<b>3b</b>	78%	40%	22%	0%	181-3
<b>3c</b>	82%	50%	26%	0%	208-10

Les hexahydroazépine-2-ones, préparées présentent un double intérêt: d'une part elles sont susceptibles de posséder une activité sur le système nerveux central[4-6], d'autre part, elles constituent des précurseurs de dérivés tétrahydrobenzazépiniques polysubstitués via des réactions de Diels-Alder. Les réactions ont été menées sans résultat dans diverses conditions expérimentales: reflux du xylène ou du toluène en milieu neutre ou acide, imprégnation des réactifs sur supports solides acides (KSF et K10) puis activation par micro-ondes. Seule la fusion des réactifs par chauffage classique ou par micro-ondes a conduit aux hétérocycles **4** (Tableau 3). L'utilisation des micro-ondes a permis de doubler les rendements à la même température et en des temps trois fois plus courts. A priori, les réactions de Diels-Alder étant des cycloadditions concertées, ne devraient pas être sujettes à des effets spécifiques des micro-ondes. Cependant plusieurs exemples de ces réactions, difficiles à réaliser, ont montré des comportements différents sous micro-ondes par rapport au chauffage classique (accélération et nette amélioration des rendements), mais aucune explication n'a été fournie quant aux effets des micro-ondes[18-20]. Des réactions de Diels-Alder entre des vinylpyrazoles, diènes semicycliques non symétriques et le phénylpropiolate d'éthyle ont pu être réalisées sous micro-ondes en absence de solvant, mais les effets non purement thermiques des micro-ondes n'ont pas été mis en évidence, les auteurs concluent à une synergie entre l'irradiation micro-onde et les conditions de réactions[21]. Les diènes semi-cycliques **3** n'étant pas symétriques, il s'ensuit une polarisation de l'état initial EI qui se répercute sur la nature de l'état de transition ET et le mécanisme de cycloaddition pourrait ne pas être synchrone et tendrait vers un mécanisme polaire qui serait favorisé par les micro-ondes.

Les produits **4**, fortement fonctionnalisés, sont obtenus sous forme d'un seul stéréoisomère où le groupement aryle est en position anti par rapport au cycle maléimide, les valeurs des constantes de couplage  $J_{\text{H}7\text{H}8}$  (5.5 - 6.0 Hz) et  $J_{\text{H}8\text{H}9}$  (8.5 - 9.0 Hz) sont en faveur de cette stéréochimie.

Tous les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle) Leurs structures sont confirmées par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR, SM et par analyse élémentaire.

Tableau 3: Résultats de la réaction de Diels-Alder, produits **4**.

Produits	BH, 90°C, 30mn	MO, 650W, 90°C, 10mn	F°C (EtOH)
<b>4a</b>	40%	80%	162-4
<b>4b</b>	45%	84%	172-4
<b>4c</b>	42%	82%	165-7

En conclusion, nous avons décrit de nouvelles conditions de préparation de dérivés polyhydrobenzazépiniques polyfonctionnalisés par cycloaddition de Diels-Alder entre le N-Phénylmaléimide comme diénophile et des diènes semicycliques caprolactamiques obtenus eux mêmes à partir de l'isophorone. L'activation des réactions par micro-ondes s'est avérée propre et efficace en absence de solvant et de supports.

## PARTIE EXPERIMENTALE.

**Composé 2:** *Chauffage classique:* 8 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 10 ml d'eau sont mis dans un ballon contenant 4,4 mmoles de **2** et 30 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après évaporation à sec des solvants sous pression réduite, un solide blanc est récupéré, puis recristallisé dans CCl<sub>4</sub>.

*Activation micro-onde:* Un mélange similaire au précédent, placé dans un bêcher de 50 ml, est soumis aux irradiations micro-ondes pendant 4 mn dans un four multimode ( puissance maximale : 650W) percé du haut pour laisser passer un réfrigérant. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est traité comme précédemment.

**2:** Cristaux blancs. IR (KBr):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3200-3300 (OH), 1610-1635 (C=N), 945-960 (N-O). **2a:** F 164-166°C. anal. calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOCl: C, 69.69; H, 6.53; N, 5.08; tr.: C, 69.61; H, 6.48; N, 4.97. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz):  $\delta$  ppm, J Hz: 1.08 (s, 6H, H-7, H-8), 2.22, 2.31 (2s, 2H, H-6), 2.38, 2.50 (2s, 2H, H-4), 6.28 (s, 1H, H-2), 6.87, 6.93 (2d, J=14.0, H-a, H-b), 7.2-7.6(m, H-ar). RMN<sup>13</sup>C (E+Z): 28.3, 28.7 (C-7, C-8), 30.3, 31.4 (C-5), 35.6, 38.6 (C-4), 39.6, 41.5 (C-6), 128.7, 129.0 (C-a), 129.8 (C-2), 134.8, 135.0 (C-b), 142.0, 144.6 (C-3), 155.2 (C-1), 116.8-133.4 (9pics, C-ar). **2b:** F 240-242 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (s, 6H, H-7, H-8), 2.20, 2.28 (2s, 2H, H-6), 2.32, 2.48 (2s, 2H, H-4), 6.28 (s, 1H, H-2), 6.62, 6.72 (2d, J=14.2, H-a, H-b), 6.8-7.3(m, H-ar), 8.22 (s, 1H, OH). RMN<sup>13</sup>C (E+Z): 28.2, 28.7 (C-7, C-8), 30.3, 31.3 (C-5), 35.5, 38.6 (C-4), 39.6, 41.5 (C-6), 131.4, 131.6 (C-a), 133.5 (C-2), 135.3, 135.5 (C-b), 141.7, 144.3 (C-3), 154.3, 157.5 (C-1), 116.2-139.0 (8pics, C-ar). **2c:** F 194-196°C. anal. calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.13; H, 6.29; N, 9.79; tr.: C, 67.04; H, 6.21; N, 9.71. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (s, 6H, H-7, H-8), 2.30 (s, 2H, H-6), 2.50 (s, 2H, H-4), 6.32 (s, 1H, H-2), 6.72, (2d, J=14.0, H-a, H-b), 7.5-7.8(m, H-ar), 8.30 (s, 1H, OH). RMN<sup>13</sup>C (E+Z): 28.2, 28.7 (C-7, C-8), 30.3, 29.7 (C-5), 38.5, 39.7 (C-4), 44.4 (C-6), 128.7, 129.6 (C-a), 132.1 (C-2), 133.6, 133.8 (C-b), 138.8, 141.0 (C-3), 157.5, (C-1), 117.5-148.7 (8pics, C-ar).

**Composé 3:** *Chauffage classique:* 2 mmoles de **2** et 10 g d'APP sont chauffés à 135°C sous agitation pendant 30 mn. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau froide tout en agitant jusqu'à disparition de la viscosité, puis extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml), les phases organiques séchées, filtrées et concentrées. Le solide jaune récupéré est recristallisé dans l'éthanol.

*Activation micro-onde:* 2 g de K10 ou KSF sont ajoutés sous agitation à une solution de 2 mmoles de **2** dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le solvant est évaporé et le mélange solide obtenu est irradié sous champ micro-onde ensuite versé dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et laissé sous agitation pendant 15 mn et filtré sur florisil. Le filtrat est concentré et le solide récupéré est chromatographié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 8/2) et recristallisé dans l'éthanol.

**3:** cristaux jaunes. IR (KBr):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3260-3280 (NH), 1660-1670 (C=O). **3a:** F 146-148°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz):  $\delta$  ppm 1.01, 1.03 (2s, 6H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 2H, H-5), 2.90 (d, J=8.0, 2H, H-7), 6.00 (s, 1H, H-3), 6.83, 7.23 (2d, J=15.0, H-a, H-b), 7.00 (s, 1H, NH), 7.22-7.60 (m, H-ar). RMN<sup>13</sup>C: 26.8 (2-CH<sub>3</sub>), 38.4 (C-6), 40.5 (C-5), 52.4 (C-7), 125.8-129.3 (6 pics), 133.2-147.1 (4 pics), 173.1 (C-2). **3b:** F 181-183°C. anal. calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOCl: C, 69.69; H, 6.53; N, 5.08; tr.: C, 69.55; H, 6.45; N, 4.91. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.05 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 2H, H-5), 2.89 (d, J=9.0, 2H, H-7), 5.90 (s, 1H, H-3), 6.72, 6.79 (2d, J=15.2, H-a, H-b), 6.25 (s, 1H, NH), 7.33-7.40 (2d, J=10.0, 4H, H-ar). RMN<sup>13</sup>C: 26.7 (2-CH<sub>3</sub>), 38.2 (C-6), 40.3 (C-5), 52.2 (C-7), 125.3-130.0 (5 pics), 133.9-146.7 (4pics), 173.1 (C-

2). **3c**: F 208-210°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.04 (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 2H, H-5), 2.90 (d,  $J=7.0$ , 2H, H-7), 6.08 (s, 1H, H-3), 6.81, 6.88 (2d,  $J=17.5$ , H-a, H-b), 6.30 (s, 1H, NH), 7.52-8.12 (m, 4H, H-ar). RMN  $^{13}\text{C}$ : 26.7, 26.8 (2- $\text{CH}_3$ ), 38.4 (C-6), 40.3 (C-5), 52.3 (C-7), 122.4-129.7 (6pics), 133.7-146.1 (4 pics), 172.4 (C-2).

**Composé 4** : *Chauffage classique*: 2.8 mmoles de **3** et 3 mmoles de N-phénylmaléimide sont chauffés sous agitation à 90°C pendant 30 mn., le mélange est dilué à l'eau et extrait avec 3x30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont séchées et concentrées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 8/2) et le solide récupéré est recristallisé dans le xylène.

*Activation micro-onde*: Un mélange similaire au précédent est soumis aux irradiations micro-ondes, puis la réaction est traitée comme précédemment.

**4**: cristaux jaunes. IR (KBr):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3265-3300 (NH), 1750-1860 (C=O maléimide), 1655-1660 (C=O lactame). **4a**: F 162-164°C. anal. calc. pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 69.56; H, 5.57; N, 6.24; tr.: C, 69.41, H, 5.46; N, 6.11. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz):  $\delta$  ppm 0.86, 1.05 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.40, 2.60 (2d,  $J=13.0$ , 2H, H-5), 2.75, 2.80 (2d,  $J=12.0$ , 2H, H-6), 2.95 (m, 1H, H-7), 3.70 (d,  $J=6.0$ , 2H, H-3), 3.90 (m, H-8), 4.60 (d,  $J=9.0$ , 1H, H-9), 6.75 (s, 1H, NH), 7.00, 7.20 (m, H-ar). RMN  $^{13}\text{C}$ : 26.7, 27.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 35.1 (C-5), 36.8 (C-7), 41.5 (C-4), 42.0 (C-9), 43.8 (C-8), 46.9 (C-6), 52.4 (C-3), 125.7-131.9 (9pics, C-ar), 137.9 (C-9a), 144.8 (C-5a), 172.6 (C-11), 174.9 (C-10), 176.1 (C1). **4b**: F 172-174°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85, 0.95 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.05, 2.35 (2d,  $J=13.5$ , 2H, H-5), 2.65, 2.75 (2d,  $J=13.0$ , 2H, H-6), 3.10 (m, 1H, H-7), 3.45 (d,  $J=7.0$ , 2H, H-3), 3.95 (dd,  $J=8.6$ , 5.5, H-8), 4.55 (d,  $J=8.8$ , 1H, H-9), 6.85 (s, 1H, NH), 6.60, 7.25 (m, H-ar). RMN  $^{13}\text{C}$ : 25.9, 26.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 34.7 (C-5), 43.0 (C-7), 42.2 (C-4), 44.1 (C-9), 44.8 (C-8), 47.3 (C-6), 52.2 (C-3), 126.6-133.1 (7pics, C-ar), 139.5 (C-9a), 145.2 (C-5a), 172.2 (C-11), 175.8 (C-10), 176.2 (C1). **4c**: F 165-167°C. anal. calc. pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 67.07; H, 5.44; N, 9.15; tr.: C, 66.82; H, 5.39; N, 9.02. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85, 0.95 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.15, 2.36 (2d,  $J=12.5$ , 2H, H-5), 2.70, 2.80 (2d,  $J=13.2$ , 2H, H-6), 3.15 (m, 1H, H-7), 3.60 (d,  $J=7.5$ , 2H, H-3), 4.10 (m, H-8), 4.60 (d,  $J=8.5$ , 1H, H-9), 6.70 (s, 1H, NH), 7.20-7.80 (m, H-ar). RMN  $^{13}\text{C}$ : 25.6, 27.1 (2 $\text{CH}_3$ ), 35.2 (C-5), 42.9 (C-7), 42.2 (C-4), 43.8 (C-9), 44.6 (C-8), 49.1 (C-6), 52.7 (C-3), 124.6-136.4 (8pics, C-ar), 141.3 (C-9a), 148.4 (C-5a), 172.9 (C-11), 175.5 (C-10), 176.1 (C1).

**Remerciements**: Nous remercions le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Marocain et les Autorités Françaises chargées de la Coopération Franco-Marocaine pour l'aide financière apportée à cette recherche (PARS Chim. 014 et Action Intégrée 157/SM/98).

## REFERENCES.

- [1] A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé. *Synthesis*, **1998**, 1213 et références incluses.
- [2] R. S. Varma. *Green Chemistry*, **1999**, *1*, 43 et références incluses.
- [3] Y. El Barkaoui, N. Jorio, S. Fkih-Tetouani, A. El Louzi; *J. Soc. Chim. Tunis.*, **1999**, *4*, 489.
- [4] G. I. Hutchison, R. H. Prager, A. D. Ward; *Aust. J. Chem.*, **1980**, *33*, 2477.
- [5] T. Duong, R. H. Prager, A. D. Ward, D. I. B. Kerr; *Aust. J. Chem.*, **1976**, *29*, 2651.
- [6] D. I. B. Kerr, B. J. Dennis, E. L. M. Breuker, R. H. Prager, A. D. Ward, T. Duong; *T. Brain Res.*, **1976**, *110*, 413.
- [7] a) M. Puciova, S. Toma; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1992**, *57*, 2407. *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 191946a.  
b) S. Caddick; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403 et références citées.
- [8] J. B. Touaux, F. Texier-Boullet, J. Hamelin; *Heteroatom Chem.*, **1998**, *9*, 351.
- [9] J. J. Van den Eynde, D. Fromont; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997**, 106.

- [10] R. S. Varma, R. Dahiya, S. Kumar ; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2039.
- [11] R. S. Varma, R. Dahiya ; *Synlett.*, **1997**, 1245.
- [12] F. Delgado, A. C. Cano, O Garcia, J. Alvarado, L. Velasco, C. Alvares, H. Rudler. *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2125.
- [13] A. I. Bosch, P. De la Cruz, E. Diez Barra, A. Loupy, F. Langa; *Synlett.*, **1995**, 1259.
- [13] B. Touaux, F. Texier-Boullet, J. Hamelin; *Heteroatom Chem.*, **1998**, 9, 351.
- [14] A. Laurent, P. Jacquault, J. L. Di-Martino, J. Hamelin ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1995**, 1101.
- [15] A. Loupy, S. Régnier ; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6221.
- [16] Y. Tamura, Y. Kita, M. Terashima ; *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 529.
- [17] R. H. J. Masur; *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 248.
- [18] Z. Rongshun, H. Pinjie, D Shushan ; *Synth. Commun.*, **1994**, 214, 2417.
- [19] C. Laporte, A Oussaid, B.C.R. Garrigues; *Acad. Sci. Paris, IIc*, **2000**, 3, 321.
- [20] F. Langa, P. De la Cruz, A. De la Hoz, E Espildora, F. P. Cossio, B. Lecea; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2499
- [21] A. Diaz-Ortiz, J. R. Carillo, E. Diez-Barra, A. De la Hoz, M. J. Gomez-Escalonilla, A. Moreno, F. Langa; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9237.