

Received: April 15, 1987; accepted: September 1, 1987

SYNTHESE REGIOSPECIFIQUE ET IDENTIFICATION SPECTRALE DE NOUVEAUX AMINO
PYRAZOLES F-ALKYL SUBSTITUES

J.FABRON, R.PASTOR et A.CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor - U.E.R.-I.M.S.P. - Université de
NICE, Parc Valrose - 06034 Nice Cedex (France)

RESUME

La synthèse régiospécifique de nouveaux amino-3(-5) pyrazoles substitués par une chaîne fluorée longue (C_7F_{15}) en position 5 ou 3 est décrite dans cet article. Ces composés sont obtenus par condensation d'une hydrazine sur un F-alkyl-2 propynonitrile ($R_F-C\equiv C-CN$). Cette réaction conduit, de manière univoque, à un seul isomère : amino-3 ou amino-5 pyrazole. La R.M.N. du proton, mais surtout la R.M.N. du fluor nous ont permis d'identifier sans ambiguïté chacun des deux isomères.

SUMMARY

In this paper the regiospecific synthesis of new amino-3 (-5)pyrazoles substituted, by a long perfluoroalkyl chain (C_7F_{15}) in the 5 or 3 position is reported. These compounds were obtained by condensation of a hydrazine (substituted or not) with a 2-F-alkyl propynonitrile ($R_F-C\equiv C-CN$). This reaction gives only one isomer. Each isomer (amino-3 pyrazole or amino-5 pyrazole) was identified by 1H N.M.R. and ^{19}F N.M.R.

INTRODUCTION

Nous avons mis en évidence, pour la première fois, que des homologues F-alkylés à longue chaîne de médicaments (diurétiques en antihypertenseurs) présentaient des propriétés pharmacologiques [1]. Cet effet a été attribué à des propriétés tensioactives de la molécule se produisant au niveau des membranes cellulaires.

Souhaitant conforter notre hypothèse, nous avons synthétisé des CNS* F-alkylés à longue chaîne. Notre choix s'est porté sur des pyrazolo (1,5-a) pyrimidines que nous voulions atteindre par cyclocondensation de l'acétyl acétone avec des amino-3(-5) pyrazoles F-alkylés. Notre premier objectif était donc la préparation d'amino-3(-5) pyrazoles substitués par une chaîne fluorée. En pharmacologie, de tels hétérocycles peuvent également présenter des propriétés intéressantes [2-5] .

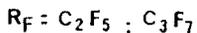
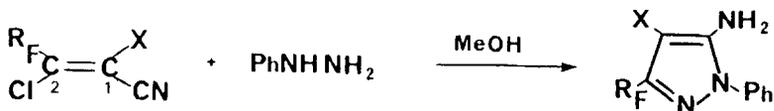
Nous présentons donc, dans cet article, la synthèse régiospécifique d'amino-3(-5) pyrazoles F-alkylés en position 5 ou 3.

METHODE DE SYNTHÈSE

La seule méthode de synthèse d'amino pyrazoles, en série hydrocarbonée, susceptible d'être adaptée en série fluorée** est la condensation d'hydrazine avec un nitrile α,β -insaturé.

En série hydrocarbonée, cette réaction est largement décrite [6-12] . Par contre, en série fluorée, une seule préparation d'amino pyrazole F-alkyl substitué en position 3 [13] est signalée.

Elle fait intervenir un nitrile α,β -éthylénique substitué en 2 par une chaîne F-alkyle*** courte.



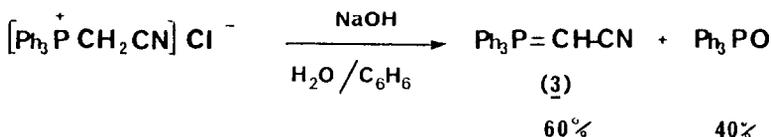
* CNS : Agent actif au niveau du système nerveux central.

** En tenant compte de la nature de l'atome de fluor, de sa réactivité et des matières premières aisément disponibles.

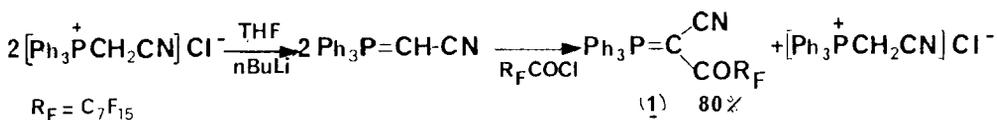
*** Nous appelons chaîne F-alkyle = R_F , un groupement de type $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ et nous utilisons dans cet article les règles de nomenclature préconisées par YOUNG [14-15] .



Or dans ces conditions et dans le cas des dérivés cyanés, l'hydrolyse conduit à un mélange contenant 60% d'ylure et 40% d'oxyde de triphényl phosphine:



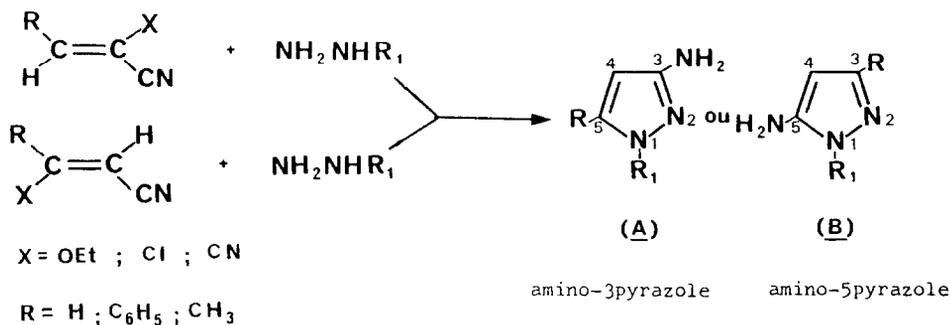
Il n'a pas été possible d'isoler le cyano méthylène triphényl phosphorane (3) à l'état pur, aussi avons-nous choisi de faire réagir le chlorure de F-alcoyle sur l'ylure préparé in situ:



Le F-alcoyle cyano méthylène triphényl phosphorane (1) ainsi préparé, nous a permis d'accéder aux alcynes de type : $\text{R}_\text{F}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CN}$.

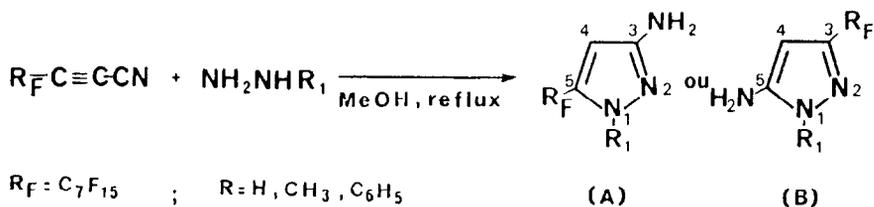
Préparation des F-alkyl pyrazoles

Une analyse détaillée de la littérature, en série hydrocarbonée [6-12] nous révèle que les synthèses d'amino pyrazoles à partir d'hydrazines et de nitriles α,β -insaturés se font généralement en milieu alcoolique (MeOH, EtOH) et conduisent à un seul isomère (A) ou (B).



Dans le cas particulier de la phényl hydrazine ($R_1 = \text{Ph}$), la réaction doit être catalysée en milieu acide.

Dans les mêmes conditions (milieu méthanolique) et à partir des nitriles α, β -acétyléniques F-alkyl substitués que nous avons décrit précédemment, nous avons préparé les amino-3(-5) F-heptyl-5(-3) pyrazoles :



Trois réactifs ont été testés :

- l'hydrazine
- la méthyl hydrazine
- la phényl hydrazine

Dans chaque cas, nous obtenons sélectivement un seul isomère (A) ou (B) avec de bons rendements. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I

Rendements et caractéristiques physiques des amino-3(-5)F-heptyl-5(-3) pyrazoles

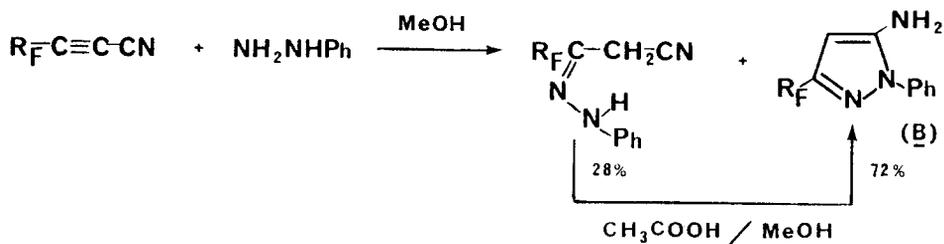
R_1	R_3	R_5	Milieu	Rdt.	P°C	Analyse Élémentaire			
						C%	H%	F%	N%
H <u>A</u>	NH ₂	C ₇ F ₁₅	neutre	52%	99	cal. 26,62 exp. 26,73	0,89 0,89	63,18 63,23	9,31 9,28
CH ₃ <u>A</u>	NH ₂	C ₇ F ₁₅	neutre	50%	78	cal. 28,40 exp. 28,36	1,29 1,28	61,28 61,17	9,03 9,02
C ₆ H ₅ <u>B</u>	C ₇ F ₁₅	NH ₂	acide	86%	116	cal. 36,43 exp. 36,54	1,52 1,52	54,08 53,75	7,97 7,95

Avec l'hydrazine et en raison de l'équivalence des positions 3 et 5, un seul isomère est obtenu : amino-3 F-alkyl-5 pyrazole, structure (A).

Dans le cas de la méthyl hydrazine, la réaction conduit également à l'isomère (A) : F-alkyl-5 amino-3 méthyl-1 pyrazole.

Par contre la condensation de la phényl hydrazine réalisée en milieu acide, donne accès sélectivement à l'isomère (B) : F-alkyl-3 amino-5 phényl-1 pyrazole.

Dans ce seul cas, en opérant en milieu méthanolique neutre, nous isolons l'intermédiaire réactionnel : phényl hydrazone. Celui-ci se cyclise aisément en milieu acide pour conduire à l'isomère (B).



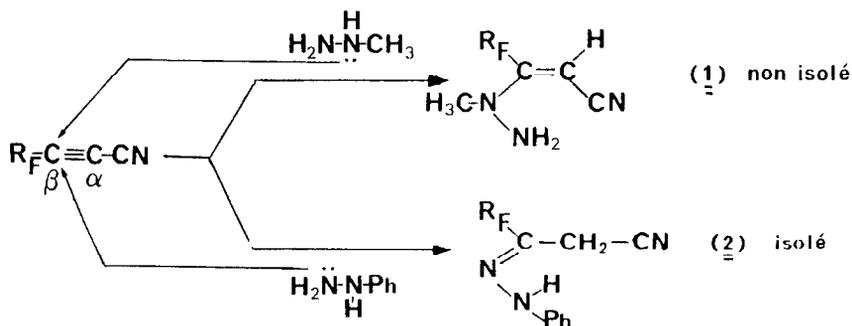
Ainsi quelle que soit l'hydrazine utilisée, cette réaction est régio-spécifique.

Après avoir identifié chaque amino pyrazole obtenu, nous proposons un mécanisme de formation.

MECANISME

La phényl hydrazone isolée lors de la condensation, en milieu neutre de la phényl hydrazine avec le F-alkyl-2 propynonitrile, nous permet de penser que la réaction procède en deux étapes :

1ère étape : attaque nucléophile de l'hydrazine sur le carbone β du F-alkyl-2 propynonitrile. Dans chaque cas (méthyl ou phényl hydrazine) elle fait intervenir deux azotes différents (substitué ou non substitué)

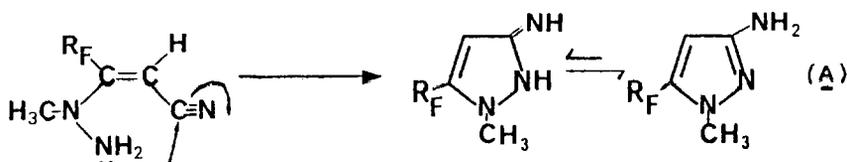


Dans le cas de la méthyl hydrazine, l'addition est rapide et s'effectue par attaque du doublet de l'azote substitué (le plus nucléophile). L'intermédiaire (1) n'est pas isolé.

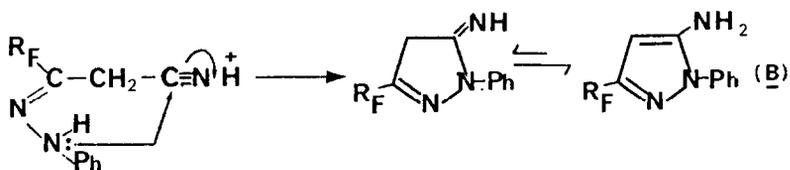
Par contre, avec la phényl hydrazine, la réaction est plus lente, elle s'effectue, dans ce cas, par attaque du doublet de l'azote primaire (NH_2) qui possède une nucléophilie supérieure à NHPH. L'intermédiaire phényl hydrazone (2) est alors isolé.

2^{ème} étape : l'attaque nucléophile de l'autre atome d'azote de la méthyl hydrazine ou de la phényl hydrazine sur la fonction nitrile permet de cycliser les produits de monocondensation non isolé (1) ou isolé (2).

La cyclisation est immédiate dans le cas de la méthyl hydrazine et conduit à l'isomère amino-3 -structure (A)-



Mais dans le cas de la phényl hydrazine, la fermeture du cycle n'est plus spontanée. Le groupement phényl imino n'est pas assez nucléophile et la cyclisation ne peut s'effectuer qu'après protonation du groupement cyano -structure (B)-



IDENTIFICATION DES COMPOSES

La spectrométrie Infra Rouge* jointe à l'analyse élémentaire (Tableau I) et à la spectrométrie de masse* nous permettent de confirmer la nature des composés synthétisés.

* Les principales bandes d'absorption observées en Infra Rouge, ainsi que les principaux fragments obtenus en spectrométrie de masse sont donnés en partie expérimentale.

Mais c'est grâce à la R.M.N. du proton et du Fluor que nous avons déterminé sans ambiguïté leur structure.

R.M.N. du proton

En série hydrocarbonée, la R.M.N. ^1H a été largement utilisée pour identifier et caractériser les pyrazoles.

Nous avons rassemblé dans le Tableau II, les caractéristiques spectrales des composés obtenus. Les valeurs des déplacements chimiques observés sont en accord avec les données de la littérature [12]. Cependant, la détermination de la structure des isomères (amino-3 ou amino-5 pyrazole) a été une question plus délicate à élucider.

Afin de résoudre définitivement ce problème, la littérature fait état de quatre méthodes principales :

1- le déplacement chimique du proton H_4 est étroitement lié à la nature et à la position des substituants sur le cycle pyrazolique. Mais cette méthode d'approximation implique la connaissance de paramètres d'incrémentation correspondant aux différents substituants et l'étude n'a été faite que pour un nombre restreint d'entre eux [20,21]. En particulier elle n'a pas été réalisée pour le groupement F-alkyle.

2- la constante de couplage $J(\text{H}_4-\text{R}_5)$ est plus élevée que $J(\text{H}_4-\text{R}_3)$ et de ce fait les signaux correspondants au substituant en 5 sont légèrement plus larges que ceux correspondants au substituant en 3 [22,23]

3- la tosylation du groupement amino provoque sur le déplacement chimique du proton H_4 , un déplacement vers les champs faibles [24] de 0,7ppm dans le cas de l'amino-3 pyrazole et de 0,2ppm dans le cas de l'amino-5 pyrazole.

4- enfin, un substituant phényle peut donner lieu à des signaux d'allures différentes, suivant sa position [20,25,26]

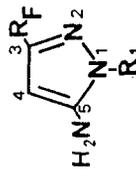
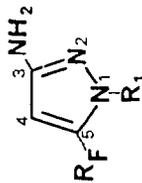
.il peut être coplanaire avec le cycle pyrazole si les substituants voisins ne sont pas volumineux. Les divers protons benzéniques ne sont alors pas équivalents et l'on observe un signal complexe.

.si par contre, les substituants voisins sont volumineux, la coplanité de l'ensemble n'est plus possible et les protons benzéniques donnent naissance à un singulet.

TABLEAU II

Caractéristiques R.M.N des F-alkyl-3(-5)amino-5(-3)pyrazoles

R ₁	R ₃	R ₅	R.M.N du Proton					R.M.N du Fluor			
			H ₄	NH ₂	H ₁	CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₂	CF ₂	CF ₂	CF ₃
H A	NH ₂	C ₇ F ₁₅	6,4	3,4	6,4	-	-	-107,8	-121,9 à -122,7	-126,7	-81,4
CH ₃ A	NH ₂	C ₇ F ₁₅	5,9	3,5	-	3,8	-	-108,0	-121,6 à -122,1	-126,6	-81,4
C ₆ H ₅ B	C ₇ F ₁₅	NH ₂	8,3	3,5	-	-	6,9,7,4	-111,4	-121,7 à -122,5	-126,7	-81,4

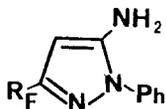


Spectres enregistrés en solution dans CDCl₃ (concentration 0,5M)
 Déplacements chimiques: ¹H par rapport au TMS (référence interne)

¹⁹F par rapport au CCl₃F (référence interne)

Les trois premières méthodes utilisent des critères qui s'adressent à une série bien définie et n'est pas applicable sans réserve aux F-alkyl pyrazoles car on connaît mal l'influence d'un substituant F-alkyle, tant sur les déplacements chimiques que sur les constantes de couplage.

Par contre, grâce à l'observation des signaux benzéniques, la dernière méthode nous a permis d'attribuer sans ambiguïté la structure F-alkyl-3 amino-5 phényl-1 pyrazole :



En effet, le spectre R.M.N. ^1H de ce composé présente un massif complexe entre 6,9ppm et 7,3ppm attribuable aux protons benzéniques (Tableau II). Le substituant phényle est donc coplanaire au cycle pyrazolique et le substituant en position 3 n'est pas assez volumineux pour empêcher la coplanarité des deux systèmes. Ces remarques nous ont amené à placer le groupement amino en position 3*.

Dans le cas du composé N-méthyl substitué aucune des méthodes citées précédemment ne permet d'affecter l'une ou l'autre des deux structures amino-3 ou amino-5 pyrazole. Mais, nous avons pu résoudre ce problème grâce à la R.M.N. ^{19}F **.

R.M.N. du fluor

Quel que soit le composé, les signaux relatifs aux groupements CF_3 , $\text{CF}_{2\beta\gamma}$, ... $\text{CF}_{2\omega}$ résonnent pratiquement à des champs constants. Seuls les $\text{CF}_{2\alpha}$

* Si la chaîne perfluoroalkyle se trouvait en position 3, les protons benzéniques donneraient un singulet [26].

** La R.M.N. ^{19}F nous a également permis de confirmer la structure du dérivé N-phényl substitué.

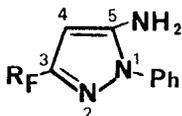
directement voisins des cycles pyrazoliques présentent une variation notable en relation avec la position de la chaîne R_F sur le cycle pyrazole.

En effet, il est connu [26] que les $CF_{2\alpha}$ d'une chaîne R_F en position 5 résonnent à des champs plus faibles que ceux d'une chaîne R_F en position 3.

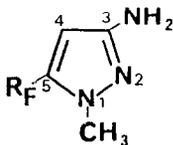
Ainsi l'isomère F-alkyl-3 substitué sera celui dont le $CF_{2\alpha}$ présente un déplacement chimique inférieur à -109ppm, alors que l'isomère F-alkyl-5 substitué sera celui dont le $CF_{2\alpha}$ résonne à une valeur supérieure à -109ppm (Tableau II).

A partir de cette observation, nous avons été à même d'identifier sans ambiguïté nos composés et ce quelle que soit la nature des substituants aryles ou alkyles.

Dans le cas du composé N-phényl substitué, le $CF_{2\alpha}$ résonne à -111,4ppm (Tableau II). Nous pouvons donc confirmer la structure F-alkyl-3 amino-5 phényl-1 pyrazole, préalablement identifiée sur la base de la RMN 1H :



Le $CF_{2\alpha}$ du pyrazole N-méthyl substitué résonne à -108ppm (Tableau II), ce qui nous permet de déterminer la structure F-alkyl-5 amino-3 méthyl-1 pyrazole:



Ce critère très simple fait de la RMN du fluor, une technique d'identification extrêmement fructueuse des F-alkyl pyrazoles.

Appareillage

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur, à l'aide d'un appareil GIRDEL 3000 à ionisation de flamme équipé de colonnes OV1, XE60, 60/80 (3,1m) et SE 30, 10% chromosorb W.H.M.D.S., 80/100 (1,3m).

Les spectres de RMN du proton et du fluor ont été enregistrés sur appareil Bruker W-80 à 80MHz (spectre du proton) et Bruker WH-90 DS à 84,6MHz (spectres du fluor). Les déplacements chimiques donnés en ppm sont mesurés par rapport au TMS utilisé en référence interne (10% en volume), pour les spectres du proton et par rapport au CCl_3F utilisé en référence interne (1% en volume) pour les spectres du fluor.

Les spectres Infra-Rouge ont été enregistrés sur appareil Leitz Wetzlar IIIG.

Quant aux spectres de masse, ils ont été réalisés à l'aide d'un appareil NERMAG R-10-10-B sous impact de 70 ev.

Préparation du F-alcoyl cyano méthylène triphényl phosphorane (1)

16,9g (0,05 mole) de sel de phosphonium en suspension dans 250ml de THF anhydre, sont placés dans un ballon de 500ml équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et maintenu sous atmosphère d'azote sec. La solution est refroidie à -40°C et on y ajoute goutte à goutte 31ml de n-butyllithium (1,6M dans l'hexane). Le mélange réactionnel est agité pendant 15mn à -30°C , puis laissé revenir à température ambiante et chauffé à 25°C pendant 20mn. L'ylure ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CN}$) est ainsi formé in situ. Après être de nouveau revenu à température ambiante, le chlorure de F-octanoyle ($\text{C}_7\text{F}_{15}\text{COCl}$) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant deux heures à cette température.

Pour achever la réaction, le mélange réactionnel est chauffé 1 heure à 80°C . Le précipité ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CN}$) Cl^- est filtré, lavé avec deux fois 50ml de benzène. Puis, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois au benzène. Les phases organiques sont rassemblées

et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/hexane (9/1), $m=13,94g$.

Rdt.=80% F=117°C

IR : $\nu_{(C\equiv N)} 2250cm^{-1}$

RMN 1H : 7,7 (H) de C_6H_5

RMN ^{19}F : CF_3 -81,4 ; $CF_{2\alpha}$ - 113,1 ; $CF_{2\beta\dots\gamma}$ -120,3 à -123,2 ; $CF_{2\omega}$ -126,7

Préparation du F-alkyl-2 propynitrile ($R_F-C\equiv C-CN$)

Dans un ballon de 100ml muni d'une agitation magnétique, d'une colonne vigreux, on introduit le F-alcoyl cyano méthylène triphényl phosphorane (1). Ce solide est chauffé de 240°C à 280°C sous pression réduite (0,7mmHg). L'alcyne ainsi formé, distille. Il est récupéré dans un récepteur refroidi à -30°C.

Rdt.=40% Eb=80°C (20mmHg)

IR : $\nu_{(C\equiv N)} 2220cm^{-1}$

RMN ^{19}F : CF_3 - 81,4 ; $CF_{2\alpha}$ -101,5 ; $CF_{2\beta\dots\gamma}$ -121,8 à -123,2 ; $CF_{2\omega}$ -126,8

Masse : (M')=419

Préparation des F-alkyl-3(-5) amino-5 (-3) pyrazoles

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50ml équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, on place 0,01 mole de F-heptyl propynitrile dilué dans 15ml de méthanol. L'ensemble est refroidi par un bain de glace. On ajoute alors goutte à goutte l'hydrazine en quantité légèrement supérieure à la stoechiométrie et en solution dans 15ml de méthanol. On laisse revenir le mélange à température ambiante et on maintient l'agitation pendant une heure. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu repris à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium. Après avoir évaporé l'éther, on obtient un solide purifié par recristallisation ou sublimation.

- 1' amino-3 F-heptyl-5 pyrazole ($R_1=H$) est recristallisé dans le chloroforme, $m=2,80g$.

Rdt.=52% F=99°C (solide blanc)

IR : $\nu_{(N-H)}$ 3450 cm^{-1} ; $\nu_{(C-C)}$ =1600-1350 cm^{-1} (vibration de valence du noyau pyrazole) ; $\nu_{(C-F)}$ 1300-1100 cm^{-1}

Masse : (M^+)=451 (9%) ; ($M-F^+$)=432 (6%) ; ($M-C_6F_{13}^+$) = 132 (81%) ; ($M-C_7F_{15}^+$) =82 (100%) ; (CF_3^+)=69 (62%)

RMN 1H et ^{19}F : Voir Tableau II

- le dérivé amino-3 F-heptyl-5 méthyl-1 pyrazole ($R_1=Me$) est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (9/1), $m=2,79g$

Rdt.=50% F=78°C (solide blanc)

IR : $\nu_{(N-H)}$ 3380 cm^{-1} ; $\nu_{(C-C)}$ =1650-1380 cm^{-1} ; $\nu_{(C-F)}$ 1300-1100 cm^{-1}

Masse : (M^+)=465 (46%) ; ($M-F^+$)=446 (9%) ; ($M-C_6F_{13}^+$) =146 (100%) ; (CF_3^+)=69 (25%)

RMN 1H et ^{19}F : Voir Tableau II

Synthèse de 1' amino-5 F-heptyl-3 phényl-1 pyrazole ($R_1=C_6H_5$)

Synthèse en deux étapes :

En procédant comme précédemment 0,010 mole de nitrile α, β -acétylénique réagissent sur 0,011 mole de phényl hydrazine (1ml) pour conduire, après recristallisation dans le chloroforme à 3,7g d'un mélange d' amino-5 F-heptyl-3 phényl-1 pyrazole et de phényl hydrazone (2) dans les proportions 72/28 (taux de transformation = 70%). Les deux produits sont séparés par chromatographie en phase liquide, support : gel de silice, éluant chloroforme.

Caractéristiques spectrales de la phényl hydrazone (2)

IR : $\nu_{(C-N)}$ = 2250 cm^{-1} , $\nu_{(N-H)}$ =3400-3300 cm^{-1} , $\nu_{(C-F)}$ =1300-1100 cm^{-1}

RMN 1H : 3,83(CH_2) ; 7,28(C_6H_5) ; 7,53 (NH)

Masse : (M^+) = 527

Les deux composés : amino pyrazole et phénylhydrazone sont ensuite mis en solution dans le méthanol. On acidifie l'ensemble, puis on agite à température ambiante pendant une nuit. Le méthanol est évaporé, et le résidu est repris à l'éther. La phase étherée est alors traitée par une solution de carbonate de sodium 2N jusqu'à PH=7-8. La phase étherée est recueillie par décantation et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont séchées sur sulfate de sodium puis évaporées sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme. On obtient 3,45g d' amino-5 F-heptyl-3 phényl-1 pyrazole :

Rdt.=65% F=116°C (solide blanc)

IR : $\nu_{(N-H)} = 3400 \text{cm}^{-1}$; $\nu_{(C-H)} = 1600-1370 \text{cm}^{-1}$; $\nu_{(C-F)} = 1300-1100 \text{cm}^{-1}$

Masse : (M^+) = 527 (100%) ; $(M-F)^+$ = 508 (10%) ; $(M-C_6F_{13})^+$ = 208 (39%)
 $(CF_3)^+$ = 69 (13%)

RMN¹H et ¹⁹F : Voir Tableau II

Synthèse directe de l' amino-5 F-heptyl-3 phényl-1 pyrazole

Le système utilisé est le même que celui décrit dans le mode opératoire général : 0,010 mole de nitrile α, β -acétylénique dilué dans 15ml de méthanol, est placé dans un ballon de 50ml. Quelques gouttes d'acide acétique (une dizaine), sont ajoutées à cette solution. Par l'ampoule à brome, on additionne alors goutte à goutte, 0,011 mole de phénylhydrazine (1ml) en solution dans 15ml de méthanol. L'agitation est maintenue une nuit à température ambiante. Le solvant est alors chassé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther et on effectue un lavage avec une solution de carbonate de sodium (2N). Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est chassé sous vide; le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme (solide blanc) : m=4,55g.

Rdt.=86% F=116°C

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. GREINER, V. BAYER, R. PASTOR, A. CAMBON, Bull. Soc. Chim., Fr., **6** (1986) 871.
- 2 S. PLESCIA, G. DAIDONE, M. L. BAJARDI, J. Heterocycl. Chem., **19** (1982) 685.
- 3 K. C. JOSHI, V. N. PATHAK, Indian J. Chem., **11** (1973) 4, 398.

- 4 a- G. SAVA, T. GIRALDI, L. LASSIANI, C. NISI, Cancer Treatment. Rep., 63 (1979) 93;
b- A. KREUTZBERGER, K. BURGWITZ, J. Heterocycl. Chem., 17 (1980) 265.
- 5 M. K. SPASSOVA, G. C. RUSSEV, E. V. GOLOVINSKY, Biochem. Pharmacol., 25 (1976) 923.
- 6 C. MOUREU, I. LAZENNEC, Bull. Soc. Chim. Fr., 1 (1907) 1070.
- 7 Z. T. FOMUM, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1981) 2997.
- 8 G. GOISPEAU, J. ELGUERO, Bull. Soc. Chim., Fr., III (1970) 2717.
- 9 C. C. CHENG, R. K. ROBINS, J. Org. Chem., 21 (1956) 1240.
- 10 P. SCHMIDT, P. DRUEY, Helv. Chim. Acta, 39 (1956) 119, 987.
- 11 H. HARTMAN, Synthesis, 3 (1984) 275.
- 12 a- G. EGE, H. FRANZ, J. Heterocycl. Chem., 19 (1982) 1265 et 1267.
b- G. EGE, H. FRANZ, Angew. Chem. Int. Ed., 13 (1974) 206.
- 13 V. I. KROKHTYAK, A. YA. ILCHENKO, L. M. YAGUPOLSKII, Zh. Org. Khim., 17 (1981) 268. Chem. Abstr., 94 (1981) 174971.
- 14 J. A. YOUNG, J. Chem. Doc., 14 (1974) 98.
- 15 J. A. YOUNG, J. Fluorine Chem., 6 (1975) 571.
- 16 a- Y. Z. HUANG, Y. C. SHEN, K. T. CHEN, C. C. WANG, Acta Chim. Sinica, 37 (1979) 49, Chem. Abstr., 91 (1979) 19853.
b- Y. Z. HUANG, Y. C. SHEN, W. DING, J. ZHENG, Tetrahedron Lett., 22 (1981) 52, 5283.
c- Y. Z. HUANG, Y. C. SHEN, Y. K. XIN, S. WANG, W. WU, Sci. Sinica, 25 (1982) 22.
- 17 G. V. D. TIERS, J. Org. Chem., 29 (1964) 2028.
- 18 R. G. JONES, J. Am. Chem. Soc., 70 (1948) 143.
- 19 G. P. SCHIEMENZ, H. ENGELHARD, Chem. Ber., 94 (1961) 578.
- 20 L. G. TENSMEYER, C. AINSWORTH, J. Org. Chem., 31 (1966) 1878.
- 21 J. ELGUERO, R. JACQUIER, H. C. N. TIEN DUC, Bull. Soc. Chim. Fr., 12 (1966) 3727.
- 22 J. D. ALBRIGHT, L. GOLDMAN, J. Org. Chem., 31 (1966) 273.
- 23 J. ELGUERO, R. JACQUIER, G. TARRAGO, H. C. N. TIEN DUC, Bull. Soc. Chim. Fr., I (1966) 293.
- 24 G. EGE, H. FRANZ, J. Heterocycl. Chem., 21 (1984) 689.
- 25 I. L. FINAR, D. M. RACKHAM, J. Chem. Soc. (B), 1 (1968) 211.
- 26 J. L. PEGLION, R. PASTOR, A. CAMBON, Bull. Soc. Chim. Fr., II (1980) 5-6, 309.