

## SYNTHESES DE SEPT PYRIMIDINES DEUTERIEES EN POSITION SPECIFIQUE

Jacqueline Hervieu\*\*, Marie-France Lautie-Mouneyrac\*, Jacques Dagaut\*\*, Pierre Dizabo\*\*, Leonard C. Leitch\*\*\* et Roger N-Renaud\*\*\*,

Reçu le 3 novembre 1971 - Accepté le 29 février 1972.

### SUMMARY

*The synthesis of seven deuteriopyrimidines of high isotopic purity was effected either by reductive dechlorination of chloropyrimidines with deuterium on a Pd/CaCO<sub>3</sub> catalyst, deuterolysis of sulfonylhydrazinopyrimidines with mild base in D<sub>2</sub>O or oxidation of hydrazinopyrimidines with silver acetate.*

### RESUME

*La synthèse de sept deuteriopyrimidines de haute pureté isotopique a été effectuée soit par dechloruration de chloropyrimidines avec du deutérium en présence de palladium, soit par deuteriolyse de sulfonylhydrazinopyrimidines en milieu basique dans D<sub>2</sub>O ou oxydation d'hydrazinopyrimidines avec l'acétate d'argent.*

Ce travail a pour but la synthèse de pyrimidines possédant un ou plusieurs atomes de deutérium sur le noyau, à l'exclusion de tout autre substituant, le marquage étant spécifique et le taux isotopique élevé. La pyrimidine D<sub>4</sub> et des dérivés pyrimidiniques deutériés ont déjà été préparés (1,2,3,4,5,6,7,8). En outre, des études cinétiques d'échange H-D en milieu acide sur des pyrimidines substituées (9, 12) ou en milieu basique sur la pyrimidine elle-même (13, 14), ainsi que des travaux sur les échanges hydrogène-deutérium en milieu neutre (10, 11) et en présence de catalyseurs (15) ont été effectués : mais ces

---

\* Lab. Chimie Physique C.N.R.S. 2, rue Henri Dunant, Thiais 94

\*\* Lab. de Spectrochimie Moléculaire, Bat.F, 9 quai St Bernard Paris.

\*\*\* National Research Council, Ottawa - Canada

méthodes d'échange ne conduisent pas à la fixation de deutérium en position spécifique. Nous avons donc recherché des méthodes de synthèses appropriées.

#### METHODES DE SYNTHESES

De toutes les méthodes de synthèse de la pyrimidine (16) quelques-unes seulement sont applicables à la préparation de composés deutériés spécifiquement. Le procédé le plus simple consiste à remplacer un atome de chlore par un atome de deutérium, les dérivés chlorés étant en général facilement accessibles. Cette substitution peut se faire soit par deutérioration catalytique, soit par l'intermédiaire d'un dérivé hydraziné.

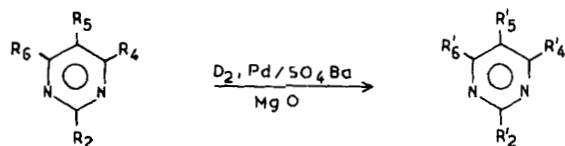
#### I - Remplacement catalytique du chlore : (figures a,b,c).

La déshalogénéation est faite par le deutérium en présence de magnésie et de palladium sur sulfate de baryum. Nous avons préparé ainsi les deutério-2<sup>(I)</sup>, dideutério-2,4<sup>(II)</sup> et 4-6<sup>(III)</sup>, trideutério-2,4,6<sup>(IV)</sup> et 4,5,6<sup>(V)</sup> et tétradeutério pyrimidines. Mais l'utilisation de deutérium sous pression favorise l'échange des hydrogènes en 2 et 4, positions particulièrement échangeables en présence de palladium. Cet échange est fonction à la fois de la pression en deutérium et des temps de réaction et peut cependant être réduit, et parfois éliminé, en travaillant à pression suffisamment faible et en arrêtant la réaction avant qu'elle ne soit complète. Le tableau I résume les résultats obtenus dans le cas de la dichloro-2,4 pyrimidine et met en évidence des échanges sur la pyrimidine elle-même.

Pour la deutério-5 pyrimidine<sup>(VI)</sup>, nous sommes partis de l'acide barbiturique (5). L'acide deutérié est transformé en trichloro-2,4,6 pyrimidine, qui est ensuite hydrogénée en présence de magnésie et de palladium sur sulfate de baryum.

#### II - Substitution d'un chlore par l'intermédiaire d'un dérivé hydraziné.

Deux réactions ont été utilisées.



I<sub>a</sub>, II<sub>a</sub>, III<sub>a</sub>, IV<sub>a</sub>.

I, II, III, IV.

Figure - a -

I<sub>a</sub> : R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H

I : R'<sub>2</sub> = D, R'<sub>4</sub> = R'<sub>5</sub> = R'<sub>6</sub> = H

II<sub>a</sub> : R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = Cl, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H

II : R'<sub>2</sub> = D, R'<sub>4</sub> + R'<sub>6</sub> = 1,4S at. D

III<sub>a</sub> : R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = H, R<sub>4</sub> = R<sub>6</sub> = Cl

III : R'<sub>2</sub> = R'<sub>5</sub> = H, R'<sub>4</sub> = R'<sub>6</sub> = D

IV<sub>a</sub> : R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>6</sub> = Cl, R<sub>5</sub> = H

IV : R'<sub>2</sub> = R'<sub>4</sub> = R'<sub>6</sub> = D, R'<sub>5</sub> = H

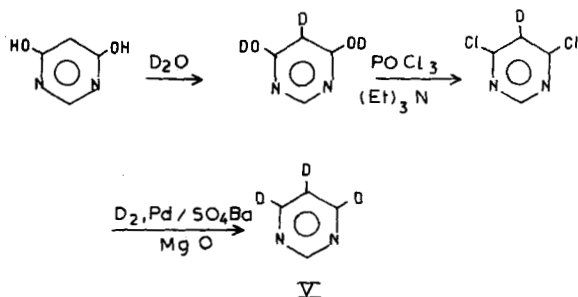


Figure - b -

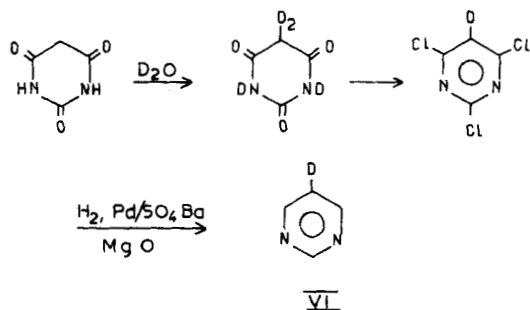
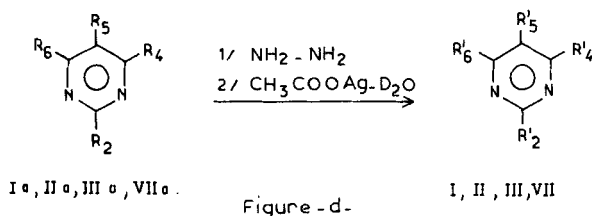


Figure - c -



## LEGENDE DE LA FIGURE D

VII<sub>a</sub> : (R<sub>4</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H)VII : (R<sub>4</sub> = D, R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H)

a) Hydrolyse d'une benzènesulfonylhydrazinopyrimidine en milieu basique (17).

Cette réaction donne de bons résultats dans le cas de la dideutério-2,4 pyrimidine. Nous avons cependant légèrement modifié le procédé de Boarland (17) qui consiste à hydrolyser la bis (benzènesulfonylhydrazino)-2,4 pyrimidine par un grand excès de soude N. La pyrimidine n'étant pas stable en présence de base à l'ébullition (18), nous avons essayé de faire cette hydrolyse soit avec des solutions plus diluées, soit avec des bases plus faibles. Nous avons finalement choisi la chaux qui donne un rendement convenable en pyrimidine, sans échange hydrogène-deutérium sur les autres sommets. Le taux isotopique est supérieur à 95% à condition de deutérier au préalable le groupement hydrazino.

Cette méthode n'a pu être appliquée aux deutério-2 et dideutério-4,6 pyrimidines : pour la deutério-2, le rendement est très faible, pour la dideutério-4,6, nous n'avons pu obtenir le composé intermédiaire.

b) Oxydation d'une hydrazino pyrimidine par l'acétate d'argent (19,20)(figure d).

Nous avons utilisé ce procédé pour les deutério-2 et -4 et les dideutério-2,4 et -4,6 pyrimidines. Le rendement en

TABLEAU I

| 2,4 dichloro<br>Pyrimidine<br>(g) | MgO<br>(g) | Pd(BaSO <sub>4</sub> )<br>(g) | D <sub>2</sub> O | Temps<br>(hr) | Analyse        |                |                | Remarques |                        |
|-----------------------------------|------------|-------------------------------|------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------|------------------------|
|                                   |            |                               |                  |               | d <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> |           |                        |
| 5                                 | 5          | 1                             | 30               | 2.45mn        | 3,9            | 4,7            | 1,7            | 0         | Rendement 58%          |
| 2,5                               | 2,5        | 0,5                           | 15               | 1             | 25,7           | 62,8           | 11,5           | 0         |                        |
| 1,5                               | 1,5        | 0,5                           | 10               | 2             | 49,7           | 39,7           | 9,4            | 1,4       | Réduction à la         |
| 1,0                               | 2,0        | 0,25                          | 10               | 30mn          | 27,6           | 64,1           | 8,3            | 0         | Pression atmosphérique |
| 1,0                               | 1,0        | 0,2                           | 10               | 20mn          | 17,6           | 76,7           | 6,1            | 0         | Rendement très bas     |
| 0,3                               | 2,5        | 0,5                           | 15               | 2.30mn        | 9,3            | 16,7           | 16,6           | 57,4      |                        |

Pyrimidine

dideutério-2,4 pyrimidine est inférieur à celui obtenu par la méthode précédente (17). Les hydrogènes de la fonction hydrazine ont été échangés avant oxydation.

De ces différentes méthodes, la deutérioration catalytique est la plus intéressante : plus rapide, elle donne de meilleurs rendements par rapport au dérivé chloré. Cependant, nous n'avons pu l'appliquer à la synthèse de la deutério-4 pyrimidine, car la chloro-4 pyrimidine n'est pas stable (2). Par contre, il est possible de préparer le composé hydraziné correspondant, sans isoler le produit chloré (22).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les pyrimidines sont obtenues en solution aqueuse. Différentes méthodes ont été utilisées pour les extraire de cette solution : soit par l'intermédiaire du complexe chlorure mercurique-pyrimidine, soit saturation de la solution par du carbonate de potassium. Cette dernière méthode donne un meilleur rendement.

Les dosages ont été effectués soit par RMN (Spectromètre Jéol 60 MH) soit par spectrographie de masse (Hitachi RMU 6 E).

#### I - Deutérioration catalytique sous pression

##### Deutério-2 pyrimidine (I)

Un mélange de 5g. de chloro-2 pyrimidine (23), 5g. de magnésie fraîchement calcinée, 30 cm<sup>3</sup> d'eau lourde et 1g. de palladium sur sulfate de baryum est agité dans un autoclave sous une pression de 1,5 kg/cm<sup>2</sup> de deutérium. On arrête la réaction avant que la quantité théorique de deutérium n'ait été absorbée (environ 4 heures). Par filtration, puis addition au filtrat d'une solution saturée de chlorure mercurique, on précipite la pyrimidine sous forme de complexe ; Ce dernier est filtré et séché sous vide. Mélangé avec le même poids du sulfure de sodium, il est chauffé, à reflux pendant 15 minutes. Après filtration, le liquide obtenu est extrait en continu par le

chloroforme pendant plusieurs jours. La majeure partie du solvant est éliminée par distillation. Par sublimation du résidu sous vide à  $-20^{\circ}\text{C}$ , on récupère la pyrimidine avec un rendement de 30%.

Le taux isotopique mesuré par RMN est supérieur à 98%. On constate qu'il n'y a pas eu d'échange sur les autres positions du noyau.

Il n'en est pas de même si on effectue la réaction sous 3,5 atm pendant 24 heures. L'analyse par spectrographie de masse est la suivante :

|  |   |       |
|--|---|-------|
| $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{D}$   | : | 92,3% |
| $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{D}_2$ | : | 6,7%  |
| $\text{C}_4\text{HN}_2\text{D}_3$          | : | 0,9%  |
| $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2$           | : | 0,2%  |

La présence de produit en  $\text{D}_2$  et  $\text{D}_3$  indique un léger échange lors de la déchloruration.

#### Dideutério-4,6 pyrimidine (III)

4,5 g. de dérivé chloré (24), 5g. de magnésie fraîchement calcinée, 1g. de palladium sur sulfate de baryum, 50  $\text{cm}^3$  d'eau lourde sont agités sous une pression de 1,5  $\text{kg}/\text{cm}^2$  de deutérium. Le mélange, extrait comme précédemment, donne la dideutério-4,6 pyrimidine avec un rendement de 20%.

Par RMN, on constate qu'il n'y a plus de proton en 4 et 6 et qu'il n'y a pas eu échange du proton en 2 (comparaison avec le proton en 5).

Si la réaction est faite sous pression plus élevée, le spectre de masse montre la présence d'une quantité importante de dérivé trideutérié :

|  |    |        |
|--|----|--------|
| $\text{C}_4\text{HN}_2\text{D}_3$          | :  | 34,01% |
| $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{D}_2$ | :  | 53,2%  |
| $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{D}$   | :: | 11,75% |
| $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2$           | :  | 0,98%  |

Dideutério-2,4 pyrimidine (II)

Même sous une pression de  $1,5 \text{ kg/cm}^2$  comme précédemment, le marquage isotopique n'est pas spécifique. En effet, le spectre R.M.N. montre que la position 2 n'est deutériée qu'à 87% alors que l'ensemble des positions 4 et 6 est substitué par 1,45 atome de deutérium.

Sous pression de  $3,5 \text{ kg/cm}^2$ , l'analyse par spectrographie de masse est la suivante :

|  |   |        |
|--|---|--------|
| $\text{C}_4\text{HN}_2\text{D}_3$          | : | 31,09% |
| $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{D}_2$ | : | 27,21% |
| $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{D}$   | : | 39,27% |
| $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2$           | : | 1,58%  |

Trideutério-2,4,6 pyrimidine (IV)

9 g. (0,05 mol) de trichloro-2,4,6 pyrimidine (25) sont réduits par le deutérium sous une pression de  $3,5 \text{ kg/cm}^2$  en présence de  $50 \text{ cm}^3$  d'eau lourde, 6,4 g. de magnésie et 2 g. de catalyseur (5% de palladium sur sulfate de baryum). La réaction est arrêtée lorsque la quantité théorique de deutérium est absorbée (environ 12 heures); après filtration, le filtrat est saturé à  $5^\circ\text{C}$  avec du carbonate de potassium anhydre et la couche liquide supérieure est séchée de nouveau avec du carbonate de potassium puis distillée sur rampe à vide. On recueille 3,5 g de produit fondant à  $20^\circ$  (rendement 84,5%); redistillé à l'aide d'une petite colonne remplie d'anneaux de verre, le rendement en produit pur est 60%.

Analyse par spectrographie de masse :

|  |   |        |
|--|---|--------|
| $\text{C}_4\text{D}_3\text{HN}_2$          | : | 96,38% |
| $\text{C}_4\text{D}_2\text{H}_2\text{N}_2$ | : | 1,01%  |
| $\text{C}_4\text{D}^1\text{H}_3\text{N}_2$ | : | 2,61%  |



Trideutério-4,5,6 pyrimidine. (V) (figure\_b)

La dihydroxy-4,6 pyrimidine est échangée 5 fois par chauffage dans l'eau lourde à 80°C pendant 8 heures. On obtient le produit deutérié en position 5. Il est transformé en dérivé dichloré par une modification de la méthode de Hull (30). 5 g. de dihydroxypyrimidine, 7 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore et 3 cm<sup>3</sup> de triéthylamine sont chauffés à reflux 5h. L'excès d'oxychlorure est éliminé par distillation et on ajoute une petite quantité de glace. Le mélange est extrait à l'éther, la solution étherée lavée avec une solution de carbonate de sodium, à l'eau, puis séchée. Après évaporation du solvant, on obtient la deutério-5 dichloro-4,6 pyrimidine sous forme d'aiguilles légèrement jaunes fondant à 65,5° et dont le taux de deutérioration en position 5 est de 91% (mesuré par RMN).

Une deutérioration sous faible pression de deutérium conduit à la trideutério-4,5,6 pyrimidine, avec un rendement de 40%.

Le dosage par RMN est fait en comparant les pics relatifs aux protons de la pyrimidine à ceux des protons de la diméthylacétamide dans une solution de titre connu. On vérifie ainsi l'absence de protons en positions 4 et 6. Par contre, on constate que la position 2 est deutériée à 8%.

Deutério-5 pyrimidine. (VI) (figure\_c)

Le produit de départ est l'acide barbiturique. Il est échangé 5 fois par chauffage à reflux dans l'eau lourde pendant 2 heures (5) puis transformé en dérivé chloré par la méthode de Baddiley (25) en remplaçant la N,N-diméthyl aniline par la triéthylamine et en chauffant à reflux environ 3/4h. Le rendement est de 50%.

$n_D^{20}$  : 102°

F : 21°C.

Un mélange de 5g. de trichloro-2,4,6 pyrimidine, 4 g. de

magnésie calcinée, 1,2 g. de catalyseur et 50 cm<sup>3</sup> d'eau est agité sous pression de 4 Kg d'hydrogène jusqu'à ce que la pression soit constante.

La pyrimidine est extraite comme précédemment et obtenue avec un rendement de 15 à 20%.

Taux de deutériation évalué par RMN : 96%.

## II - Deutériation par l'intermédiaire de dérivés hydrazinés.

### A - Hydrolyse de la bisbenzosulfonylhydrazino-2,4 pyrimidine Dideutério-2,4 pyrimidine.

La bisbenzosulfonylhydrazino-2,4 pyrimidine est préparée par la méthode de Boarland (17) à partir du dérivé dichloré (27) avec un rendement de 80%.

F : 222°C avec décomposition

Litt. F : 219°C déc (17).

On fait trois échanges d'une heure à température ambiante en utilisant 60 cm<sup>3</sup> d'eau lourde pour 43,4 g. de produit.

On ajoute alors 23 g. de chaux (séchée sous vide à 600°C pendant 2H) et 220 cm<sup>3</sup> d'eau lourde. Il apparaît aussitôt une coloration rouge violacé. Le mélange est chauffé à reflux avec agitation magnétique pendant 1h., le réfrigérant étant muni d'une garde à chlorure de calcium. Dès le début du chauffage, il se forme une mousse très abondante et le contenu du ballon devient brun. Les produits volatils sont distillés sous vide et recueillis dans un piège refroidi dans l'azote liquide.

Au liquide obtenu, on ajoute une solution saturée de chlorure mercurique. Le rendement en complexe pyrimidine-chlorure mercurique est de 42%. Ce dernier est décomposé par le sulfure de sodium selon la méthode de Lythgoe (28) et le distillat, après saturation par le carbonate de potassium, est extrait au chloroforme. Après évaporation du chloroforme et sublimation sous vide à -10°C, on recueille 1,6 g. de pyrimidine.

Dosage par RMN : 97% en 2,4, par comparaison au proton en 5, on constate qu'il n'y a pas de deutérium en 6.

B - Oxydation d'une hydrazino-pyrimidine (figure d)

Hydrazino-2 pyrimidine.

Elle est préparée selon la méthode de Vanderhaeghe (31). 9 g. de chloro-2 pyrimidine, 300 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu et 7,5 cm<sup>3</sup> d'hydrazine hydratée sont chauffés 2 h. à reflux au bain marie. Après évaporation d'une partie du solvant sous pression réduite, on recueille sous forme d'aiguilles blanches, 5,5 g. de produit fondant à 108-109°C (rendement 63%). Litt. F = 110-111°C (31).

Deutério-2 pyrimidine (I)

9,9 g. du dérivé hydraziné sont échangés avec 40cm<sup>3</sup> d'eau lourde, trois fois pendant 1/2h. à température ambiante. Ils sont ensuite oxydés suivant la méthode de Batkowski (19).

Un mélange de 9,9 g. d'hydrazino-2 pyrimidine, 75 cm<sup>3</sup> d'eau lourde et 54 g. d'acétate d'argent fraîchement préparé sont chauffés à reflux 3 h. Il apparaît dès le début une couleur noire, puis une mousse abondante.

Les produits volatils sont ensuite distillés sous vide et recueillis dans un piège refroidi dans l'azote liquide. A la solution obtenue, on ajoute une solution saturée de chlorure mercurique et on recueille, après filtration, 12,8 g. de complexe (rendement 40,5%).

Celui-ci, traité comme précédemment, donne 2 g. de pyrimidine. Le spectre RMN montre l'absence de proton en 2 et permet de vérifier qu'il n'y a pas eu d'échange en 4,6 (dosage par rapport au proton en 5).

Deutério-4 pyrimidine (VII)

L'hydrazino-4 pyrimidine a été préparée par la méthode de Crooks (22) mais nous n'avons obtenu qu'un rendement de 20% par rapport à l'hydroxypyrimidine de départ (rendement de Crooks : 41%).

Après échange, l'hydrazino-4 pyrimidine est oxydée comme précédemment. Le rendement en complexe pyrimidine-chlorure mercurique est de 40%.

Le spectre RMN montre que le produit est totalement deutérié en position 4.

#### Dideutério-4,6 pyrimidine. (III)

Le dérivé dihydraziné est préparé avec un rendement de 90% à partir de la dichloro-4,6 pyrimidine par la méthode de Guither (29).

F<sub>déc</sub> : 192°C

Litt. F<sub>déc</sub> : 223°C

Après oxydation, on obtient le complexe pyrimidine-chlorure mercurique avec un rendement de 30%. Le spectre RMN donne un taux de deutériation d'environ 90% pour les positions 4 et 6.

#### Dihydrazino-2,4 pyrimidine. (II)

A 19,6 g. de dichloro-2,4 pyrimidine en solution dans 250 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, on ajoute 75 cm<sup>3</sup> d'hydrazine hydratée. Le mélange est agité et chauffé à reflux à l'aide d'un bain d'huile pendant 1h., puis versé sur de la glace et filtré. Le précipité est lavé à l'alcool et séché sous vide. On obtient 12,8 g. (rendement 69,5%) de dihydrazino-2,4 pyrimidine fondant à 211°C.

Litt.F. : 211-212°C (17).

#### Dideutério-2,4 pyrimidine.

Après échange, le dérivé dihydraziné est oxydé comme précédemment. On recueille le complexe avec un rendement de 27%.

Le taux en deutérium mesuré par RMN est de 90%.

#### REMARQUE

La distillation des produits d'oxydation des dérivés hydrazinés doit être faite avec précautions en raison de l'instabilité de ces dérivés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J.D. SIMMONS, K.R. INNES, *J. Mol. Spectry*, 13, 435, 1964.
- 2 - G. SBRANA, G. ADEMBRI, S. CALIFANO, *Spectrochim. Acta*, 22, 1831, 1966.
- 3 - B.J. COHEN, L. GOODMAN, *J. Chem. Phys.*, 46, 713, 1967.
- 4 - W.A. SETH PAUL, G. DIJKSTRA, *Spectrochim. Acta. Part A*, 23, 2861, 1967.
- 5 - H. ERLÉNMEYER, A. EPPRECHT, H. LOBECK, H. GARTNER, *Helv. Chem. Acta*, 19, 354, 1936.
- 6 - S. MATSUURA, T. GOTO, *J. Chem. Soc*, 623, 1965.
- 7 - H.C. VAN DER PLAS, P. SMIT, A. KOUDIJS, *Tetrahedron Letters* 9, 1968.
- 8 - H.C. VAN DER PLAS, B. ZUURDEEG, H.W. MEETEREN, *Rec. trav. Chim. P.B.* 88, 1156, 1969.
- 9 - T.J. CURPHEY, *J. Amer. Chem. Soc*, 87, 2063, 1965.
- 10 - Y. INOUE, N. FURUTACHI, K. NAKANISHI, *J. Org. Chem.* 31, 175, 1966.
- 11 - G.E. WRIGHT, L. BAUER, C.L. BELL, *J. Heterocycl. Chem.* 3, 440, 1966.
- 12 - A.R. KATRITZKY, M. KINGSLAND, O.S. TEE, *J. Chem. Soc. (B)* 1484, 1968.
- 13 - I.F. TUPITSYN, N.N. ZATSEPINA, A.W. KIROWA, J.M. KAPUSTIN, *Reaktionnaya Sposobnost Organ. Soedin. Tartusk Gos. Univ.* 5, 601, 1968.
- 14 - J.A. ZOLTEWICZ, G. GRAHE, C.L. SMITH, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5501, 1969.
- 15 - G.E. CALF, J.L. GARNETT, V.A. PICKLES, *Austr. J. Chem.* 21, 961, 1968.
- 16 - D.J. BROWN, *The pyrimidines*, Interscience Publishers, 116, 1962.
- 17 - M.P.V. BOARLAND, J.F.W. Mc. OMIE, R.N. TIMMS, *J. Chem. Soc.* 4691, 1952.
- 18 - D.J. BROWN, *The pyrimidines*, Interscience Publishers, 118, 1962.
- 19 - T. BATKOWSKI, *Roznicki Chem.*, 37, 385, 1963.
- 20 - H.C. VAN DER PLAS, *Rec. Trav. Chim. P.B.*, 84, 1101, 1965.
- 21 - M.P.V. BOARLAND, J.F.W. Mc. OMIE, *J. Chem. Soc.* 1218, 1951.

- 22 - P.A. CROOKS, B. ROBINSON, *Can. J. Chem.*, 47, 2064, 1969.
- 23 - I.C. KOGON, R. MININ, C.G. OVERBERGER, *Org. Synth.* 35, 34, 1955.
- 24 - G.W. KENNER, B. LYTHGOE, A.R. TODD, A. TOPHAM, *J. Chem. Soc.* 574, 1943.
- 25 - J. BADDILEY, A. TOPHAM, *J. Chem. Soc.*, 678, 1944.
- 26 - S.J. CHILDRESS, R.L. Mc KEE, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4271, 1950.
- 27 - G.E. HILBERT, T.B. JOHNSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 52, 1152, 1930.
- 28 - B. LYTHGOE, L.S. RAYNER, *J. Chem. Soc.* 2323, 1951.
- 29 - W.D. GUITHER, D.G. CLARK, R.N. CASTLE, *J. Heterocyclic. Chem.* 2, 67, 1965.
- 30 - R. HULL, *J. Chem. Soc.* 2214, 1951.
- 31 - H. VANDERHAEGHE, M. CLAESSEN, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 68, 30, 1959.