

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

Reactivite des β -Cetophosphonates dans la Reaction de Gewald: Synthese de 2-Amino-5-phosphono et de 2-Amino-4-(phosphonomethyl)thiophenes

Noureddine Said^a; Soufiane Touil^a; et Hédi Zantour^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique, Tunisie

To cite this Article Said, Noureddine , Touil, Soufiane and Zantour, et Hédi(2003) 'Reactivite des β -Cetophosphonates dans la Reaction de Gewald: Synthese de 2-Amino-5-phosphono et de 2-Amino-4-(phosphonomethyl)thiophenes', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 178: 9, 1891 — 1899

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500390221069

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500390221069>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

REACTIVITE DES β -CETOPHOSPHONATES DANS LA REACTION DE GEWALD: SYNTHESE DE 2-AMINO-5-PHOSPHONO ET DE 2-AMINO-4-(PHOSPHONOMETHYL)THIOPHENES

Nouredine Said, Soufiane Touil, et Hèdi Zantour
Laboratoire de Synthèse Organique, Tunisie

(Received January 2, 2003; accepted March 4, 2003)

*The reaction of β -ketophosphonates **1** with active methylenenitriles **2** and sulfur in basic conditions led to new 2-amino-5-phosphonothiophenes **3** and 2-amino-4-(phosphonomethyl)thiophenes **3'**. The structure of all obtained products was confirmed by NMR (^1H , ^{31}P , ^{13}C), IR spectroscopy and in some cases by mass spectrometry.*

Keywords: 2-Amino-4-(phosphonomethyl)thiophenes; 2-amino-5-phosphonothiophenes; β -ketophosphonates

Dans de précédentes publications, nous avons décrit la synthèse de nouvelles familles d'aminophosphonothiophènes, par application de la réaction de Gewald à des γ -phosphonylcétones aliphatiques¹ et cycliques² et à des γ , γ' -diphosphonylcétones.³

Poursuivant cette étude, nous avons jugé intéressant, dans ce travail, d'étendre le domaine de cette réaction aux β -cétophosphonates. Ainsi, nous montrons que la cyclocondensation de type Gewald^{4–9} entre une β -phosphonylcétone et un méthylènenitrile activé, en présence de soufre, constitue une voie performante d'accès à des 2-amino-5-phosphonothiophènes **3** et à des 2-amino-4-(phosphonométhyl)thiophènes **3'** non décrits dans la littérature.

On notera ici que les dérivés du thiophène issues de la synthèse de Gewald, ont connu récemment un intérêt considérable vu leur utilité comme intermédiaires dans la synthèse de molécules biologiquement actives.^{8,10–14}

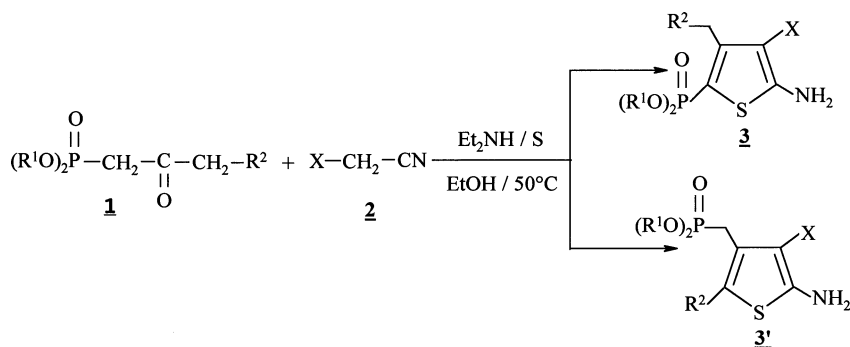
Il est à signaler aussi que la synthèse des thiophènes phosphonylés fait, depuis quelques années, l'objet d'intenses travaux de

Address correspondence to Hèdi Zantour, Laboratoire de Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 1060 Tunis, Tunisia.

recherche. Les méthodes les plus connues des réactions de substitution électrophile sur le noyau thiophénique¹⁵ ou des réactions de substitution nucléophile sur des thiophènes halogénés.¹⁶

RESULTATS ET DISCUSSION

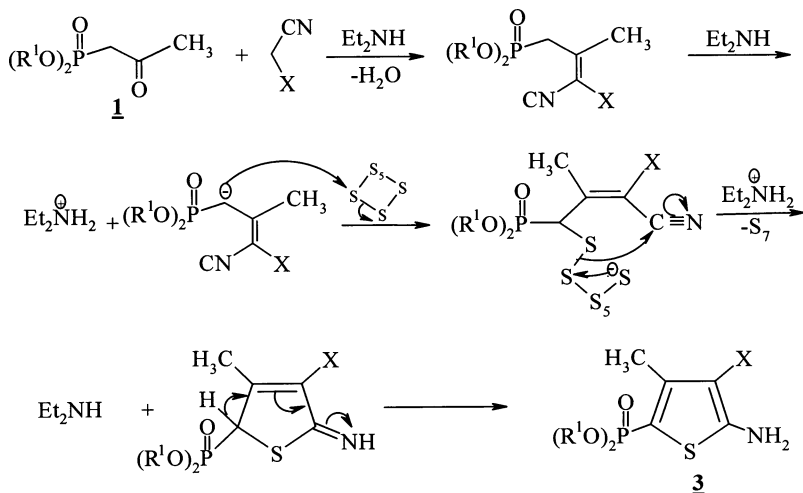
La condensation mole à mole d'un β -cétophosphonate avec un méthylènenitrile activé, réalisée dans l'éthanol, à 50°C, en présence d'un équivalent molaire de soufre et d'une quantité catalytique de diéthylamine, conduit suivant la nature du substituant R^2 , soit à l'aminophosphonothiophène **3** soit à un mélange de deux phosphonothiophènes isomères (**3** + **3'**). Le rendement global de la réaction est de l'ordre de 65% (Schéma 1).



	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
R^1	Me	Et	Et	Me	Et	Me	Et
R^2	H	H	H	H	H	H	H
X	CN	CN	CO ₂ Et	CO ₂ Et	C(O)NH ₂	C(O)NH ₂	C(S)NH ₂
	3h	3i	3j	3k	3l	3'k	3'l
R^1	Me	Me	Et	Et	Et	Et	Et
R^2	H	H	H	Me	Me	Me	Me
X	C(S)NH ₂	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	CN	CO ₂ Et	CN	CO ₂ Et

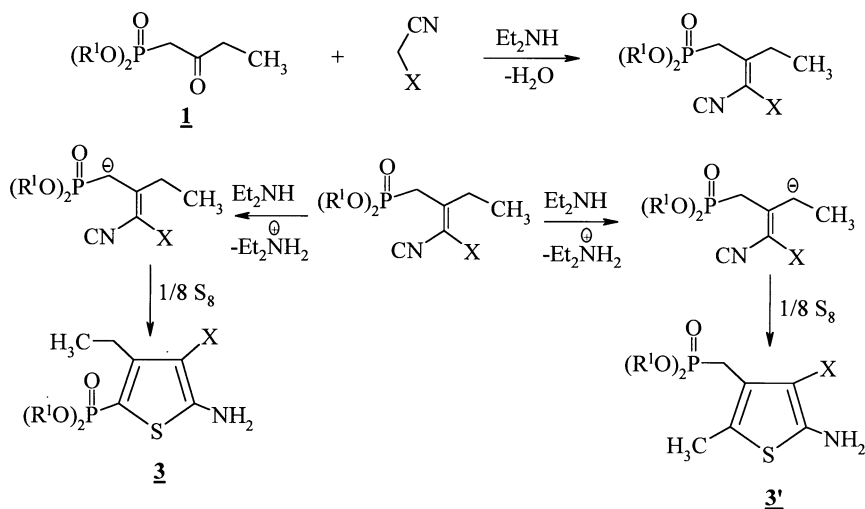
SCHEMA 1

Nous avons constaté que dans le cas des β -cétophosphonates **1** comportant le motif $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ($R^2 = \text{H}$), la réaction est régiosélective et se fait uniquement du côté du CH_2 conduisant ainsi au phosphonothiophène le plus substitué **3** (Schéma 2).



SCHEMA 2

Quand la β -phosphonylcétone comporte le motif $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$), la réaction fournit un mélange de deux phosphonothiénophènes isomères (**3'** + **3**) dans les proportions 3/1. Le thiophène le plus substitué (**3**) étant majoritaire (Schéma 3).



SCHEMA 3

Ces résultats sont en accord avec certaines données de la littérature^{1,4} et peuvent être attribués au fait que la réaction se déroule

<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3c</u>	<u>3d</u>	<u>3e</u>	<u>3f</u>	<u>3g</u>
C ₁	167,7 (10,0)	167,5 (9,6)	168,8 (10,0)	167,1 (10,0)	167,3 (10,0)	167,9 (11,1)
C ₂	92,0 (19,6)	92,1 (19,8)	108,3 (17,0)	111,3 (16,3)	111,3 (16,4)	91,5 (19,8)
C ₃	148,8 (12,9)	147,2 (11,9)	148,4 (12,2)	149,2 (12,3)	145,4 (12,1)	147,4 (12,4)
C ₄	101,6 (221,5)	103,7 (219,8)	101,1 (219,6)	101,8 (220,1)	99,6 (221,5)	102,7 (220,4)
C ₅	14,1	15,0	17,2	17,1	16,6	15,0
C ₆	114,8	114,8	165,9	165,8	168,6	168,0
C ₇	—	—	60,1	60,0	—	—
C ₈	—	—	14,4	14,1	—	—
C ₉	—	—	—	—	—	—
C ₁₀	53,3	63,5	62,8	64,1	52,8	64,0
C ₁₁	—	16,2	16,3	16,6	—	16,1
C ₁₂	—	—	—	—	—	—

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
C ₁	167,7 (10,0)	167,5 (9,6)	168,8 (10,0)	168,9 (10,0)	167,1 (10,0)	167,3 (10,0)	167,9 (11,1)
C ₂	92,0 (19,6)	92,1 (19,8)	108,3 (17,0)	108,4 (17,2)	111,3 (16,3)	111,3 (16,4)	91,5 (19,8)
C ₃	148,8 (12,9)	147,2 (11,9)	148,4 (12,2)	149,2 (12,3)	144,8 (12,1)	145,4 (12,1)	147,4 (12,4)
C ₄	101,6 (221,5)	103,7 (219,8)	101,1 (219,6)	101,8 (220,1)	101,1 (219,9)	99,6 (221,5)	102,7 (220,4)
C ₅	14,1	15,0	17,2	17,1	16,1	16,6	15,0
C ₆	114,8	114,8	165,9	165,8	168,7	168,6	168,0
C ₇	—	—	60,1	60,0	—	—	—
C ₈	—	—	14,4	14,1	—	—	—
C ₉	—	—	—	—	—	—	—
C ₁₀	53,3	63,5	62,8	64,1	62,3	52,8	64,0
C ₁₁	—	16,2	16,3	—	16,6	—	16,1
C ₁₂	—	—	—	—	—	—	—

	3h	3i	3j	3k	3l	3'k	3'l
C ₁	167,6 (9,6)	165,7 (10,0)	165,6 (10,1)	168,1 (9,6)	169,4 (10,0)	160,8	162,1
C ₂	92,3 (19,9)	112,4 (17,6)	112,2 (17,5)	90,6 (20,1)	107,1 (17,3)	88,9 (2,8)	104,1 (2,4)
C ₃	148,7 (12,3)	146,1 (12,5)	145,4 (12,5)	153,8 (12,9)	154,7 (12,7)	122,8 (11,0)	122,9 (10,0)
C ₄	101,8 (221,6)	101,1 (220,8)	102,7 (218,8)	102,8 (220,6)	100,7 (221,1)	119,7 (10,0)	116,1 (11,6)
C ₅	16,3	15,2	15,2	22,9	23,4	25,9 (143,9)	26,0 (140,6)
C ₆	168,3	—	—	114,9	165,6	115,8	165,0
C ₇	—	—	—	—	59,8	—	—
C ₈	—	—	—	—	15,2	—	13,9
C ₉	—	124,7–142,7	125,8–142,8	—	—	—	—
C ₁₀	52,9	53,0	63,7	63,8	62,3	62,4	62,0
C ₁₁	—	—	16,1	16,2	16,1	16,3	16,0
C ₁₂	—	—	—	12,6	14,2	12,9	12,2

sous contrôle thermodynamique (chauffage à 50°C, en présence d'une base qui n'est pas très forte, la diéthylamine) favorisant ainsi la formation du thiophène le plus substitué qui est le plus stable.

ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Les données de la spectroscopie IR et de RMN du ^1H , du ^{31}P et du ^{13}C (Tableau I) confirment la structure des composés obtenus et sont en accord avec les données de la littérature.¹⁻³

En RMN du ^1H par exemple, la formation des aminophosphonothiophènes **3** et **3'** se traduit par l'apparition d'un singulet large vers 6 ppm, correspondant aux protons du motif NH_2 . On note aussi la présence de nouveaux signaux correspondants aux protons introduits par les méthylènenitriles activés.

D'autres preuves de structure des aminophosphonothiophènes **3** et **3'** sont fournies par la RMN du ^{13}C . Nous retrouvons en effet les signaux des divers types de carbones et en particulier ceux correspondant au cycle thiophénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du ^1H , du ^{31}P et du ^{13}C ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS pris comme référence interne pour le ^1H et le ^{13}C et par rapport à H_3PO_4 à 85% comme référence externe pour le ^{31}P . Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Pour la RMN du ^1H , les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, qp: quintuplet, m: multiplet.

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans le CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} dans le domaine $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres de masse ont été effectués en impacte électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse.

Les points de fusion, donnés en degré Celsius, ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

Synthèse des β -Cétophosphonates **1**

Les β -cétophosphonates **1** ont été synthétisés par des méthodes empruntées à la littérature.^{17,18}

Synthèse des Méthylènenitriles Actifs 2

Les composés **2** sont soit du commerce, soit préparés par des méthodes empruntées à la littérature.^{19,20}

Synthèse de Aminophosphonothiophènes **3** et **3'**

A un mélange de 0,02 mole de β -cétophosphonate **1**, 0,02 mole de méthylènenitrile activé et 0,022 mole de soufre dans 30 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 2 mL de diéthylamine dans 5 mL d'éthanol. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation tout en chauffant à 50°C pendant le temps t.r. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et au résidu obtenu on ajoute 150 mL de chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% saturée en NaCl (2 $\times$ 75 mL), séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

3a: F°C = 85; Rdt = 63%; t.r. = 12 h; RMN ³¹P: δ = 14,2; RMN ¹H: δ = 2,36 (s, 3H, CH₃), 3,75 (d, 6H, ³J_{PH} = 11,6 Hz, 2CH₃-O-P), 6,26 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3161-3350, ν_{CN} = 2206, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1260, δ_{NH_2} = 1625.

3b: Huile; Rdt = 64%; t.r. = 12 h; RMN ³¹P: δ = 11,1; RMN ¹H: δ = 1,33 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 2,36 (s, 3H, CH₃), 4,09 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,1 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 6,07 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3110-3324, ν_{CN} = 2209, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1261, δ_{NH_2} = 1614; MS:m/z (%): 274 (M⁺, 36), 246 (16), 218 (34), 200 (31), 138 (100).

3c: Huile; Rdt = 60%; t.r. = 24 h; RMN ³¹P: δ = 13,6; RMN ¹H: δ = 1,26-1,38 (m, 9H, 2CH₃-CH₂-O-P et CH₃-CH₂-O-C=O), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,13 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 4,29 (q, 2H, ³J_{HH} = 8,8 Hz, CH₃-CH₂-O-C=O), 7,14 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3339-3483, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1260, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1710, δ_{NH_2} = 1599, MS:m/z (%): 321 (M⁺, 100), 275 (95), 247 (41), 219 (87), 139 (55).

3d: Huile; Rdt = 61%; t.r. = 24 h; RMN ³¹P: δ = 16,14; RMN ¹H: δ = 1,36 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-O-C=O), 2,47 (s, 3H, CH₃), 3,73 (d, 6H, ³J_{PH} = 11,4 Hz, 2CH₃-O-P), 4,29 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, CH₃-CH₂-O-C=O), 7,00 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3339-3464, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1261, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1710, δ_{NH_2} = 1620.

3e: F°C = 107; Rdt = 56%; t.r. = 36 h; RMN ³¹P: δ = 13,5; RMN ¹H: δ = 1,30 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O), 2,53 (s, 3H, CH₃), 4,03 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 6,42 (s large, 2H, C(O)NH₂), 7,15 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3316-3416, ν_{NHamide} = 3236-3480, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1643, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1252, $\delta_{\text{NH}_2\text{amide}}$ = 1614.

3f: F^oC = 115; Rdt = 58%; t.r. = 36 h; RMN ³¹P: δ = 16,6; RMN ¹H: δ = 2,51 (s, 3H, CH₃), 3,70 (d, 6H, ³J_{PH} = 11,4 Hz, 2CH₃-O-P), 6,36 (s large, 2H, C(O)NH₂), 7,01 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3358–3416, ν_{NHamide} = 3234–3168, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1636, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1254, δ_{NH2amide} = 1614.

3g: Huile; Rdt = 60%; t.r. = 48 h; RMN ³¹P: δ = 11,2; RMN ¹H: δ = 1,33 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 2,37 (s, 3H, CH₃), 4,13 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 5,25 (s large, 2H, C(S)NH₂), 6,46 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3384–3460, $\nu_{\text{NHthioamide}}$ = 3196–3240, $\nu_{\text{C=S}}$ = 1393, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1261, δ_{NH2} = 1621.

3h: Huile; Rdt = 58%; t.r. = 48 h; RMN ³¹P: δ = 14,3; RMN ¹H: δ = 2,36 (s, 3H, CH₃), 3,72 (d, 6H, ³J_{PH} = 11,06 Hz, 2CH₃-O-P), 5,04 (s large, 2H, C(S)-NH₂), 6,03 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3387–3454, $\nu_{\text{NHthioamide}}$ = 3018–3140, $\nu_{\text{C=S}}$ = 1390, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1256, δ_{NH2} = 1620.

3i: Huile; Rdt = 65%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 15,0; RMN ¹H: δ = 2,30 (s, 3H, CH₃), 3,69 (d, 6H, ³J_{PH} = 14,7 Hz, 2CH₃-O-P), 7,09 (s, large, 2H, NH₂), 7,47–7,89 (m, 5H, H_{arom}); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3356–3470, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1258, ν_{SO2} = 1312–1335, δ_{NH2} = 1592.

3j: Huile; Rdt = 70%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 11,8; RMN ¹H: δ = 1,26 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O), 2,32 (s, 3H, CH₃), 4,04 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,1 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 7,18 (s large, 2H, NH₂), 7,46–7,89 (m, 5H, H_{arom}); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3360–3488, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1257, ν_{SO2} = 1309–1328, δ_{NH2} = 1592.

3k: Huile; Rdt = 22%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 11,8; RMN ¹H: δ = 1,21 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-C), 1,33 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 2,81 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-C), 4,10 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,2 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 6,32 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3193–3388, ν_{CN} = 2210, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1253, δ_{NH2} = 1622.

3l: Huile; Rdt = 20%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 13,4; RMN ¹H: δ = 1,20 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-C), 1,31–1,43 (m, 9H, 2CH₃-CH₂-O-P et CH₃-CH₂-O-C=O), 3,02 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-C), 4,10 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,3 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 4,32 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,8 Hz, CH₃-CH₂-O-C=O), 7,27 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3363–3410, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1700, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1254, δ_{NH2} = 1623.

3k: F^oC = 159; Rdt = 60%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 24,1; RMN ¹H: δ = 1,31 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2CH₃-CH₂-O), 2,21 (s, 3H, CH₃), 3,00 (d, 2H, ²J_{PH} = 20,9 Hz, CH₂-P=O), 4,11 (qp, 4H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,2 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 5,33 (s large, 2H, NH₂); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3195–3379, ν_{CN} = 2205, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1250, δ_{NH2} = 1619.

3l: Huile; Rdt = 58%; t.r. = 30 h; RMN ³¹P: δ = 26,0; RMN ¹H: δ = 1,26 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O-C=O), 1,34 (t, 6H, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 2,20 (s, 3H, CH₃), 3,44 (d, 2H, ²J_{PH} = 21,6 Hz,

$\text{CH}_2\text{--P=O}$), 3,99 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,1$ Hz, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 4,26 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C=O}$), 6,86 (s large, 2H, NH_2); IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3193\text{--}3888$, $\nu_{\text{C=O}} = 1710$, $\nu_{\text{P=O}} = 1237$, $\delta_{\text{NH}_2} = 1625$.

REFERENCES

- [1] L. Ben Gaïd, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, accepté le 20 mars 2001.
- [2] H. Zantour, S. Touil, and M. Ben Messaouda, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **4**, 1451 (2002).
- [3] S. Touil and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, accepté le 4 avril 2002.
- [4] K. Gewald, E. Schinke, and H. Bottcher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
- [5] K. Gewald, *Sert. Heterocycl. Chem.*, **6**, 121 (1982).
- [6] E. F. Elslager, P. Jacob, and L. M. Werbel, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 775 (1972).
- [7] R. P. Kreher, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Heterene I, Teil 1*, (1994), 220.
- [8] R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, and N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 333 (1999).
- [9] G. M. Castanedo et D. P. Sutherlin, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7181 (2001).
- [10] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell, G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, and E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1123 (2001).
- [11] T. R. Webb, N. Melman, Ji X. Lvovskiy, and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 31 (2000).
- [12] M. Guetschow and U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **41**, 1729 (1998).
- [13] P. Nussbaumer, G. Petranyi, and A. Stutz, *J. Med. Chem.*, **34**, 65 (1991).
- [14] J. K. Chakrabarti, L. Horsman, J. M. Hotten, et al. *J. Med. Chem.*, **23**, 878 (1980).
- [15] M. Bentov, L. David, and E. D. Bergmann, *J. Chem. Soc.*, 4750 (1964).
- [16] D. Redmore, *Chem. Rev.*, **71**, 315 (1971).
- [17] M. Kitamura, M. Tokunaga, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2931 (1995).
- [18] F. Mathey and Ph. Savignac, *Tetrahedron*, **34**, 649 (1978).
- [19] S. John, A. Brunskill, A. De, and D. F. Ewing, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 629 (1978).
- [20] G. Beck and D. Günther, *Chem. Ber.*, **106**, 2758 (1973).