

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>

Synthese de 4-Amino-3-dialkylaminomethyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines

F. Yaccoubi^a; M. L. El Efriti^a; H. Zantour^a

^a Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, Laboratoire de Synthèse Organique,

Online publication date: 27 October 2010

To cite this Article Yaccoubi, F. , Efriti, M. L. El and Zantour, H.(2002) 'Synthese de 4-Amino-3-dialkylaminomethyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 177: 10, 2321 — 2330

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500214119

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500214119>

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.



SYNTHESE DE 4-AMINO-3-DIALKYLAMINOMETHYL- 2,3-DIHYDRO-1,5-BENZOTHAZEPINES

F. Yaccoubi, M. L. El Efrat, et H. Zantour
Laboratoire de Synthèse Organique, Département de Chimie,
Faculté des Sciences de Tunis

(Received February 1, 2001)

Reaction of 2-aminothiophenol with 2-dialkylaminomethylpropenenitriles leads to the corresponding benzothiazepines with a good yield. Mechanism is discussed and determined by isolating some intermediates.

Keywords: 2-Aminothiophenol; 2-dialkylaminomethylpropenenitriles; benzothiazepines

INTRODUCTION

Les composés comportant le squelette benzothiazépine ont suscité depuis longtemps l'intérêt de plusieurs chercheurs pour leurs activités biologiques.^{1–9} De nombreuses voies de synthèse sont décrites dans la littérature. Le substrat de départ utilisé est le plus souvent le 2-aminothiophénol et ses dérivés.^{10–18}

A notre connaissance les 4-amino-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépines substituées en position 3 par un groupement aminométhyle ne sont pas décrites dans la littérature.

Nous avons relevé un seul exemple de synthèse de la 4-amino-7-chloro-3-(2,4-dichlorophényl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine à partir du 4-chloro-2-aminothiophénol et du 2,4-dichloroacétopropénitrile.¹⁹

Nous présentons dans ce travail une voie de synthèse d'une série de 4-amino-3-dialkylaminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépines par action du 2-aminothiophénol sur les 2-dialkylaminométhylpropénitriles.

Address correspondence to H. Zantour, Lab de Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de, Tunis, 1060 Tunis, Tunisie.

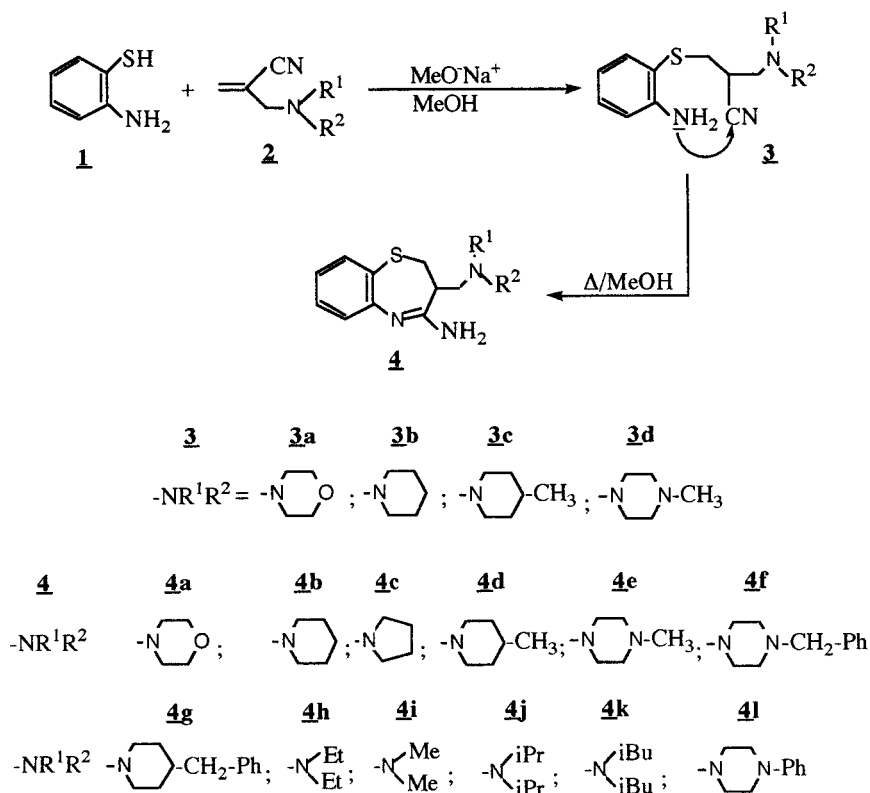
RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons montré, lors d'études récentes menées dans notre laboratoire, que les dialkylaminométhylpropènenitriles **2** issus de la réaction de Mannich, se comportent comme des agents biélectrophiles 1,3.^{20,21}

Leur double liaison, fortement activée par la présence de la fonction nitrile et du groupement aminé, additionne facilement les hydrazines.

La condensation d'un équivalent de 2-aminothiophénol et d'un équivalent de 2-dialkylaminométhylpropènenitrile **2** en présence de méthylate de sodium dans le méthanol conduit au produit d'addition **3** avec un rendement quantitatif; c'est le soufre qui réagit en premier lieu, conformément aux données de la littérature¹⁷ et suite à la détermination structurale de certains composés **3**.

Ces derniers, portés à reflux de méthanol, s'intracyclisent en 4-amino-3-dialkyl-aminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépines **4** (Schéma 1).



SCHEMA 1

Expérimentalement, nous avons remarqué au cours de nos essais que la première étape, suivie par chromatographie sur couche mince, s'effectue après 3 heures d'agitation à température ambiante. Elle est indépendante de la nature du groupement aminométhylé de l'acrylique **2**.

Par contre, l'attaque de la fonction nitrile par le doublet de l'azote du motif NH_2 est plus lente et nécessite un chauffage prolongé.

Notons qu'on peut passer directement au produit de cyclisation **4** sans isoler l'intermédiaire **3**.

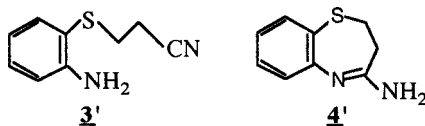
ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Les spectres IR réalisés sur quelques 3-(2-aminophénylthio)-2-dialkylaminométhylpropanenitriles **3** présentent en particulier une bande nitrile vers 2240 cm^{-1} caractéristique du groupement $\text{C}\equiv\text{N}$. L'absence de cette absorption sur les spectres IR des thiazépines **4** nous a permis de suivre l'évolution de la réaction de cyclisation.

L'analyse des spectres de RMN du proton et du ^{13}C confirme les structures proposées.

L'addition du 2-aminothiophénol sur la double liaison des amino-propènenitriles **2**, qui donne un seul régioisomère, se traduit en RMN ^1H par la disparition des protons éthyléniques vers 5.9–5.5 ppm et l'apparition en revanche d'un doublet vers 2.8 ppm attribuable aux protons du motif $-\text{S}-\text{CH}_2-$.

Les attributions en RMN ^1H et ^{13}C des composés **3** et **4** ont été effectuées à partir des composés **3'** et **4'** obtenus dans notre laboratoire par action du 2-aminothiophénol sur l'acrylonitrile non décrits auparavant et en se référant aux données bibliographique.^{22,23}



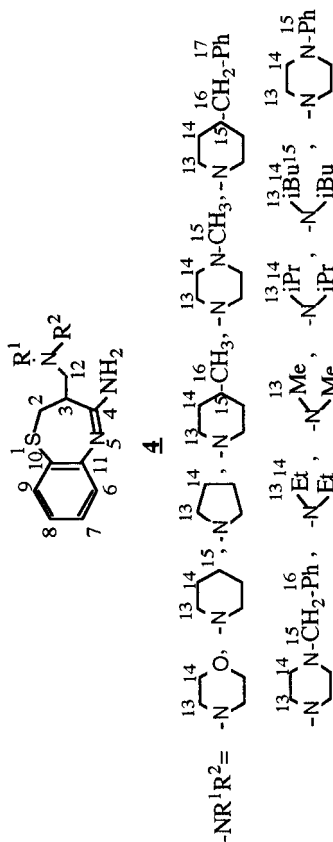
La RMN ^{13}C confirme l'obtention des intermédiaires **3** isolés.

Les données de la RMN ^{13}C des composés **3** sont consignées dans la partie expérimentale.

L'examen des spectres des thiazépines **4** montre la disparition du signal du carbone de la fonction nitrile qui résonne vers 118 ppm pour les intermédiaires **3**.

Nous avons consigné les données de RMN ^{13}C des composés **4** dans le Tableau I.

TABEAU I RMN ^{13}C des benzothiazepines 4



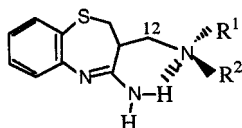
	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l
C ₂	34.6	34.8	34.7	34.2	34.5	34.8	34.8	35.0	34.8	33.9	34.1	34.2
C ₃	57.4	57.3	56.3	58.1	57.2	58.1	56.1	57.1	56.6	57.1	57.2	56.8
C ₄	145.3	146.8	146.2	146.2	146.1	146.7	146.9	146.3	146.2	146.1	146.0	147.1
	125.5	125.6	127.4	127.0	128.2	127.3	127.1	127.9	128.3	127.4	127.3	126.8
	115.8	115.8	115.5	115.4	115.4	115.2	115.4	115.7	115.5	115.7	115.4	115.6
C ₆₋₉	114.8	114.2	114.7	114.9	114.8	114.6	114.4	114.6	115.1	114.4	114.9	114.8
	122.0	125.0	125.6	125.5	125.4	125.3	124.9	126.2	125.7	125.5	125.2	126.1
C ₁₀	130.3	130.2	129.8	130.0	132.6	129.1	129.1	131.8	130.4	129.9	132.5	131.2
C ₁₁	138.4	138.2	138.1	138.8	138.6	138.8	137.3	138.6	138.6	138.7	138.8	138.3
C ₁₂	79.0	79.0	79.4	79.4	79.4	79.2	79.0	79.2	78.9	79.3	79.0	79.1
C ₁₃	54.2	54.2	53.9	53.9	53.0	53.8	53.4	53.3	33.9	58.0	54.4	53.4
C ₁₄	67.1	23.9	23.3	30.6	54.8	31.8	52.3	20.2	—	20.9	38.2	56.5
C ₁₅	—	23.7	—	42.3	45.8	42.8	58.7	—	—	—	18.6	129.1-125.3
C ₁₆	—	—	—	22.0	—	49.0	129.1-125.8	—	—	—	—	—
C ₁₇	—	—	—	—	—	128.4-125.8	—	—	—	—	—	—

Les déplacements chimiques des carbones quaternaires C₄, C₁₀, et C₁₁ des composés **4** ont été attribués en utilisant la séquence DEPT et en se basant sur les données RMN du composé **4'**.

Ces carbones résonnent respectivement à 146, 130, et 138 ppm environ.

Le carbone tertiaire C₃ vérifié aussi par la séquence DEPT résonne vers 58 ppm.

Le carbone C₁₂ qui résonne vers 79 ppm est anormalement déblindé par rapport aux composés de départ **2** dans lesquels il apparaît vers 60 ppm; ce déblindage est attribuable à la liaison par pont hydrogène qui peut se former entre les protons du groupement NH₂ et le doublet de l'azote du motif aminométhylé.



PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage

Les spectres IR des composés **3** et **4** ont été réalisés respectivement dans le chloroforme et dans le KBr sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon 1000 PC. Les nombres d'onde sont exprimés en cm⁻¹. Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés en solution dans le DMSO-d₆ sur un Bruker AC 300 en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet. Les températures de fusion ont été déterminées par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

La purification des produits a été faite par recristallisation dans l'éthanol.

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince de gel de silice d'épaisseur 0.2 mm avec indicateur fluorescent à 254 nm en utilisant le chloroforme comme éluant.

Synthèse des Intermédiaire 3

Les produits de départ **2** ont été préparés par la méthode de KRAWCZYK²⁴. Le mode opératoire est général.

Dans un bicol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on prépare une solution de méthanolate de sodium (0.035 mmol de sodium dans 20 mL de méthanol absolu). A cette solution, on ajoute goutte à goutte un mélange de 0.03 mmol de 2-aminothiophénol et de 0.03 mole de 2-dialkylaminométhylpropènenitrile. Le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à la température ambiante. On évapore le solvant et le résidu obtenu est traité à l'éther puis neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Après extraction, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par filtration sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther-hexane (1:1).

3-(2-Aminophénylthio)-2-morpholinométhylpropanenitrile 3a

Visqueux, Rdt = 92%. IR: ν_{NH_2} 3449–3354 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1670 cm^{-1} , ν_{CN} 2241 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 4.74 (m; NH_2), 7.44–6.53 (m; 4H), 2.59 (d; 2H, J = 7.1 Hz), 3.09 (m; 1H), 3.33 (d; 2H, J = 7.3 Hz), 3.69 (m; 4H), 2.49 (m; 4H). RMN ^{13}C : C_1 31.3; C_2 41.0; C_3 118.1; C_4 136.4; C_{5-8} (114.7; 114.9; 125.4; 134.7); C_9 134.4; C_{10} 56.8; C_{11} 53.5; C_{12} 66.4.

3-(2-Aminophénylthio)-2-pipéridinométhylpropanenitrile 3b

Visqueux, Rdt = 89%. IR: ν_{NH_2} 3478–3376 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1663 cm^{-1} , ν_{CN} 2240 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 4.69 (m; NH_2), 7.31–6.62 (m; 4H), 2.68 (d; 2H, J = 6.9 Hz), 3.16 (m; 1H), 3.27 (d; 2H, J = 7.1 Hz), 2.52 (m; 4H), 1.41 (m; 6H). RMN ^{13}C : C_1 32.4; C_2 38.7; C_3 118.6; C_4 137.2; C_{5-8} (114.7; 115.1; 126.1; 132.0); C_9 136.6; C_{10} 56.2; C_{11} 53.4; C_{12} 23.2; C_{13} 21.1.

3-(2-Aminophénylthio)-2-[(4-méthyl)pipéridinométhyl]-propanenitrile 3c

Visqueux, Rdt = 95%. IR: ν_{NH_2} 3477–3365 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1668 cm^{-1} , ν_{CN} 2241 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 4.39 (m; NH_2), 7.16–6.50 (m; 4H), 2.65 (d; 2H, J = 7.2 Hz), 3.12 (m; 1H), 3.46 (d; 2H, J = 7.1 Hz), 2.53 (m; 4H), 1.21 (m; 4H), 1.56 (m; 1H), 0.90 (d; 3H, J = 6.9 Hz). RMN ^{13}C : C_1 31.6; C_2 35.0; C_3 118.2; C_4 136.4; C_{5-8} (114.4; 114.9; 125.8; 132.2); C_9 136.0; C_{10} 57.9; C_{11} 53.8; C_{12} 21.5; C_{13} 34.0; C_{14} 18.9.

3-(2-Aminophénylthio)-2-[(4-méthyl)pipérazinométhyl]-propanenitrile 3d

Visqueux, Rdt = 95%. IR: ν_{NH_2} 3468–3359 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1665 cm^{-1} , ν_{CN} 2241 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 4.44 (m; NH_2), 7.21–6.56 (m; 4H), 2.62 (d; 2H, J = 7.0 Hz), 3.16 (m; 1H), 3.34 (d; 2H, J = 7.1 Hz), 2.60 (m; 8H), 2.23 (s; 3H). RMN ^{13}C : C_1 30.9; C_2 35.2; C_3 118.3; C_4 136.8; C_{5-8} (114.8; 115.3; 125.1; 131.2); C_9 136.7; C_{10} 58.0; C_{11} 54.3; C_{12} 53.8; C_{13} 44.3.

SYNTHÈSE DES AMINOBENZOTHIAZÉPINES 4

Synthèse Directe

Le mode opératoire pour la synthèse des aminobenzothiazépines **4** est général. Nous le décrivons, à titre d'exemple, pour la préparation du composé **4a**.

A une solution de méthanolate de sodium (0.12 mmol de sodium dans 50 mL de méthanol absolu), on ajoute goutte à goutte un mélange de 0.03 mmol de 2-aminothiophénol et 0.03 mmol de 2-morpholinométhylpropènenitriles. Après trois heures d'agitation, on porte le mélange à reflux de méthanol pendant 24 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est traité par le dichlorométhane, ensuite hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Après extraction, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est traité par l'éther jusqu'à obtention d'un produit solide que l'on recristallise dans l'éthanol.

Synthèse via les Intermédiaire 3

Dans un tricol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on prépare une solution de méthanolate de sodium (0.12 mmol de sodium dans 40 mL de méthanol absolu). A cette solution, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 0.03 mmol de 3-(2-aminophénylthio)-2-dialkylaminométhylpropanenitriles **3** dans 15 mL de méthanol absolu. Dès que l'addition est terminée, on porte le mélange à reflux de méthanol pendant 24 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est traité par 100 mL de dichlorométhane et hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est traité à l'éther jusqu'à obtention d'un produit solide que l'on recristallise dans l'éthanol.

4-Amino-3-morpholinométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4a

Fusion: 110°C, Rdt = 75%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3368 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1658 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1592 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 7.92 (m; NH_2), 7.20–6.53 (m; 4H), 2.82 (d; 2H; J = 6.9 Hz), 3.30 (m; 1H), 3.66 (m; 2H), 3.61 (m; 4H), 2.49 (m; 4H).

4-Amino-3-pipéridinométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4b

Fusion: 115°C, Rdt = 78%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3340 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1669 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1591 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 8.08 (m; NH_2), 7.28–6.56 (m; 4H), 2.68

(d; 2H; $J = 6.8$ Hz), 3.23 (m; 1H), 3.63 (m; 2H), 2.36 (m; 4H), 1.52 (m; 4H), 1.39 (m; 2H).

4-Amino-3-pyrrolidinométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4c

Fusion: 121°C , Rdt = 79%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3372 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1676 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1595 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.37$ (m; NH_2), 7.25–6.56 (m; 4H), 2.56 (d; 2H; $J = 6.9$ Hz), 3.22 (m; 1H), 3.71 (m; 2H), 2.54 (m; 4H), 1.69 (m; 4H).

4-Amino-3-[(4-méthyl)pipéridinométhyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4d

Fusion: 129°C , Rdt = 76%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3368 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1670 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1594 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.33$ (m; NH_2), 7.18–6.53 (m; 4H), 2.90 (d; 2H; $J = 6.9$ Hz), 3.12 (m; 1H), 3.66 (m; 2H), 2.51 (m; 4H), 1.53 (m; 5H), 0.87 (d; 3H, $J = 7.2$ Hz).

4-Amino-3-[(4-méthyl)pipérazinométhyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4e

Fusion: 142°C , Rdt = 79%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3380 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1669 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1594 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.37$ (m; NH_2), 7.22–6.16 (m; 4H), 2.98 (d; 2H; $J = 6.8$ Hz), 3.19 (m; 1H), 3.64 (m; 2H), 2.50 (m; 8H), 2.13 (m; 4H).

4-Amino-3-[(4-benzyl)pipérazinométhyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4f

Fusion: 137°C , Rdt = 73%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3361 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1673 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1590 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.34$ (m; NH_2), 7.30 (m; 5H), 7.23–6.55 (m; 4H), 2.78 (d; 2H; $J = 6.9$ Hz), 3.39 (m; 1H), 3.63 (m; 2H), 2.46 (m; 8H), 2.24 (s; 2H).

4-Amino-3-[(4-benzyl)pipéridinométhyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4g

Fusion: 146°C , Rdt = 71%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3343 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1673 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1590 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.26$ (m; NH_2), 7.36 (m; 5H), 7.25–6.50 (m; 4H), 2.87 (d; 2H; $J = 6.8$ Hz), 3.21 (m; 1H), 3.70 (m; 2H), 2.54 (m; 4H), 1.47 (m; 5H), 2.48 (m; 2H).

4-Amino-3-diéthylaminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4h

Fusion: 123°C , Rdt = 67.5%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3342 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1645 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1601 cm^{-1} . RMN ^1H : $\delta = 8.38$ (m; NH_2), 7.23–6.48 (m; 4H), 2.82 (d; 2H; $J = 7.0$ Hz), 3.12 (m; 1H), 3.65 (m; 2H), 2.41 (m; 4H), 1.12 (m; 6H).

4-Amino-3-diméthylaminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4i

Fusion: 129°C, Rdt = 67%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3366 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1662 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1597 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 8.22 (m; NH_2), 7.19–6.55 (m; 4H), 2.85 (d; 2H; J = 6.9 Hz), 3.17 (m; 1H), 3.53 (m; 2H), 2.15 (s; 6H).

4-Amino-3-diisopropylaminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4j

Fusion: 117°C, Rdt = 68%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3349 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1656 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1696 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 8.32 (m; NH_2), 7.25–6.52 (m; 4H), 2.71 (d; 2H; J = 6.9 Hz), 3.23 (m; 1H), 3.73 (m; 2H), 2.51 (m; 2H), 0.88 (m; 6H).

4-Amino-3-diisobutylaminométhyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4k

Fusion: 93°C, Rdt = 70%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3352 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1655 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1595 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 8.26 (m; NH_2), 7.24–6.65 (m; 4H), 2.72 (d; 2H; J = 6.8 Hz), 3.21 (m; 1H), 3.54 (m; 2H), 2.62 (m; 4H), 1.56 (m; 2H), 0.82 (m; 12H).

4-Amino-3-[(4-phényl)pipérazinométhyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine 4l

Fusion: 174°C, Rdt = 72%. IR: ν_{NH} et ν_{NH_2} 3342 cm^{-1} , δ_{NH_2} 1670 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1592 cm^{-1} . RMN ^1H : δ = 8.21 (m; NH_2), 7.32 (m; 5H), 7.18–6.49 (m; 4H), 2.76 (d; 2H; J = 6.9 Hz), 3.22 (m; 1H), 3.65 (m; 2H), 2.58 (m; 8H).

REFERENCES

- [1] I. Hirozumi, G. Mitsunori, N. Hiroshi, et M. Sakae, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 09,981[89 09,981] (Cl. C07D281/10), 13 Jan 1989, Appl. 87/164,203, 29 Jun 1987; 10 pp; *Chem. Abstr.*, **111**, 134126q (1989).
- [2] A. Salimbeni, S. Caliarì, F. Fici, et E. Manghisi, PCT Int. Appl. WO 91 17,153 (Cl. C07D281/10), 14 Nov 1991, IT Appl. 90/20,160, 27 Apr 1990; 18 pp; *Chem. Abstr.*, **116**, 255647x (1992).
- [3] B. Letois, J. C. Lancelot, C. Sahunino, M. Robba, et P. De Eaprarus, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1769 (1992).
- [4] V. Ambrogì, G. Grandolini, A. Lucacchini, et L. Perioli, *Ars. Pharm.*, **33**(1–4) 1091 (1992); *Chem. Abstr.*, **123**, 55843r (1995).
- [5] D. S. Karanewsky, J. C. Barrish, E. W. Jr. Petrillo, J. A. Robl, et D. E. Ryono, Can. Pat. Appl. CA 2,096,460 (Cl. C07D223/10), 19 Nov 1993, US Appl. 884,664. 18 May 1992, 220pp; *Chem. Abstr.*, **122**, 81350b (1995).
- [6] O. Akio et K. Yasuhiko, *Circ. Res.*, **78**, 643 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 306909j (1996).
- [7] S. Lehaux et G. E. Plante, *Prostaglandines, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **54**, 65 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 250323u (1996).

- [8] L. E. Brieady, A. L. Handlon, et G. L. Hodgson, Jr. PCT Int. Appl. Wo 96 16,051 (Cl. C07D281/10), 30 May 1996, GB Appl. 94/23, 172, 17 Nov 1994; 42pp; *Chem. Abstr.*, **125**, 142793j (1996).
- [9] N. Ueyama, S. Wakabayashi, et T. Tomiyama, *Yakugaku Zasshi*, **116**, 106 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 219425e (1996).
- [10] Karl-Heinz Wunsch et A. Ehlers, *Zeitschrift fur Chemie*, **10**, 361 (1970).
- [11] L. Albert et B. Rezso, *Acta. Chem. Acad. Sci. Hung*, **88**, 393 (1976).
- [12] A. K. Gupta, V. K. Singh, et C. Pant Umesh, *Indian J. Chem. Sec. B.*, **22B**, 1057 (1983).
- [13] V. Balasubramaniyan, P. Balasubramaniyan, et A. S. Shaikh, *Tetrahedron*, **42**, 2731 (1986).
- [14] V. Ambrogi et G. Grandolini, *Synthesis*, 724 (1987).
- [15] G. Kaupp et D. Matthies, *Chem. Ber.*, **120**, 1741 (1987).
- [16] U. C. Pant, B. S. Gaur, et M. Chugh, *Indian J. Chem. Sect. B.*, **27B**, 752 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 39327x (1989).
- [17] R. Redoly, J. Simba, D. Ashok, et P. N. Sarma, *Indian J. Chem. Sect. B.*, **32B**, 404 (1993).
- [18] A. Levai, *Trends Heterocycl. Chem.*, **4**, 51 (1995); *Chem. Abstr.*, **126**, 74767x (1997).
- [19] J. B. Carr, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**(3), 511 (1971); *Chem. Abstr.*, **75**, 98547e (1971).
- [20] F. Yaccoubi, M. L. EL Efrat, et H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tun.*, **IV**, 631 (2000).
- [21] F. Yaccoubi, M. L. EL Efrat, et H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tun.*, **IV**, 639 (2000).
- [22] J. Bohrisch, H. Faltz, M. Patzel, et J. Liebscher, *Tetrahedron*, **50**, 10701 (1994).
- [23] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, and W. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure and Determination of Organic Compounds: ¹³C NMR, ¹H NMR, IR, MS UV/VIS*. (Springer, Berlin, 1972).
- [24] H. KRAWCZYK, *Synthetic Communication*, **25**, 3357 (1995).