

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 Nouveaux Systemes Heterocycliques: Les Spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepines

M. Chammache; K. Mouden; N. H. Ahabchane; E. M. Essassi; B. Garrigues; M. Pierrot

Online publication date: 18 June 2010

**To cite this Article** Chammache, M. , Mouden, K. , Ahabchane, N. H. , Essassi, E. M. , Garrigues, B. and Pierrot, M.(2003) 'Synthese de Nouveaux Systemes Heterocycliques: Les Spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepines', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 178: 12, 2597 — 2607

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/714040972

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/714040972>

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 NOUVEAUX SYSTEMES HETEROCYCLIQUES: LES SPIROTHIADIAZOLOPYRROLOBENZODIAZEPINES

M. Chammache,<sup>a</sup> K. Mouden,<sup>a</sup> N. H. Ahabchane,<sup>a</sup>  
E. M. Essassi,<sup>a</sup> B. Garrigues,<sup>b</sup> and M. Pierrot<sup>c</sup>  
Université Mohamed V, Rabat, Maroc,<sup>a</sup> Université Paul  
Sabatier, Toulouse, France,<sup>b</sup> and Centre Scientifique  
Saint-Jérôme, Marseille, France<sup>c</sup>

(Received April 15, 2003; accepted July 3, 2003)

*De nouveaux systèmes hétérocycliques ont été préparés par le biais de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la 11-allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione **3**. Les composés synthétisés renferment dans leurs structures l'unité pyrrolobenzodiazépine reliée d'une façon spiro au cycle thiadiazole.*

*New heterocyclic systems have been prepared by 1,3-dipolar cycloaddition reactions on the 11-allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione **3**. The synthesized compounds contain in their structures the pyrrolobenzodiazépine spiro-connected to the thiadiazole.*

**Mots clés:** Dipôles-1,3; pyrrolobenzodiazépine; spirothiadiazolopyrrolobenzodiazépine

**Keywords:** 1,3-Dipoles; pyrrolobenzodiazepines; spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepine

L'intérêt que présentent les pyrrolobenzodiazépines repose principalement sur leurs activités pharmacologiques remarquables, notamment dans le domaine génétique où elles agissent comme régulateurs de gènes défaillants.<sup>1–4</sup> Aussi, plusieurs approches pour leur synthèse ont été développées.<sup>5–8</sup>

Pour notre part, les modifications structurales que nous avons choisies d'effectuer, pour préparer de nouvelles pyrrolobenzodiazépines

Ce travail a été réalisé au sein du Pôle de compétences Pharmacochimie domicilié à la Faculté des Sciences de Rabat (Maroc) et dans le cadre du contrat Programme d'Appui à la Recherche Scientifique (PARS) chimie 015.

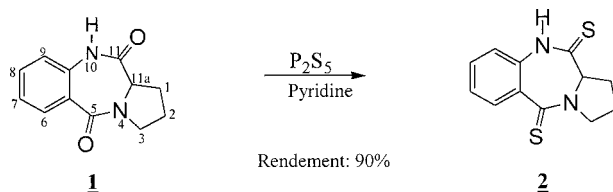
Address correspondence to E. M. Essassi, Faculté des Sciences, Laboratoire de chimie organique Hétérocyclique, Université Mohamed V, Rabat, Maroc. E-mail: emessassi@yahoo.fr

renfermant des hétérocycles pentagonaux (de type pyrazole, isoxazole ou thiadiazole) connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes,<sup>9-11</sup> mettent en jeu les réactions de cycloaddition dipolaire de quelques dipôles-1,3 du genre nitrilimine et nitriloxyde. Le dipolarophile de départ est la 11-allylsulfanyl pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione **3**, obtenue à partir de son homologue la pyrrolobenzodiazépine-5,11-dione **1**.<sup>12</sup>

A notre connaissance, aucune étude antérieure de cycloaddition dipolaire-1,3 sur les pyrrolobenzodiazépines n'a été rapportée par la littérature.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Afin d'élaborer le composé **3**, nous avons soumis la pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione **1**, à l'action du pentasulfure de phosphore, utilisé en excès. La réaction conduit à la dithione correspondante **2** (Schéma 1).



SCHEMA 1

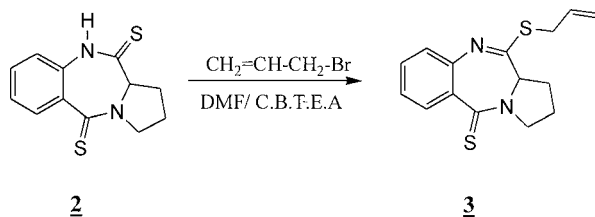
La structure du composé **2** a été élucidée sur la base des données spectrales de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, I.R et de masse.

Ainsi le spectre de RMN <sup>1</sup>H montre, en particulier, un doublet centré à 4,58 ppm (*J* = 6,59 Hz), relatif au proton en position 11a comme cela a été précédemment observé par Kamal et coll.<sup>13</sup> pour ce type de protons.

Le spectre de RMN <sup>13</sup>C montre, en particulier, la présence d'un signal à 65,5 ppm attribuable au carbone en position 11a.

La dithione **2** ainsi préparée, est alkylée par deux équivalents de bromure d'allyle, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence de chlorure de benzyltriéthyl-ammonium (C.B.T.E.A) comme catalyseur. La réaction conduit à la 11-allylsulfanylpyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5-thione **3** (Schéma 2).

La structure du composé **3** a été établie à partir des données spectrales de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, I.R et de masse. Ainsi, sur les spectres de RMN

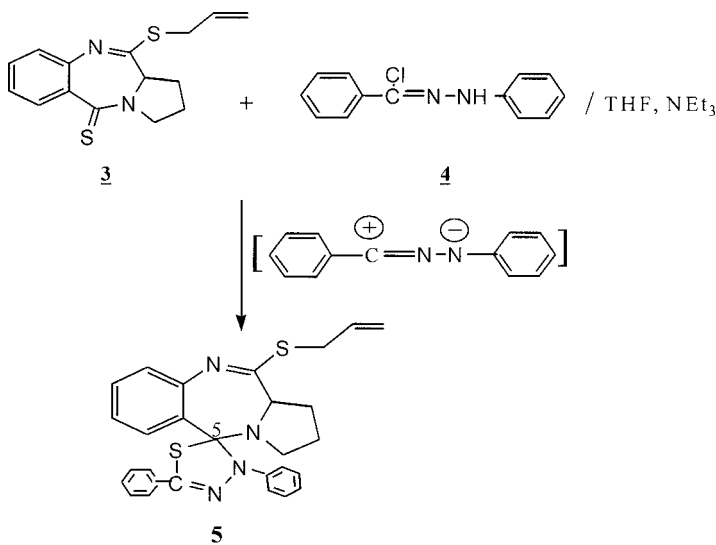


SCHEMA 2

$^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  on note, en particulier, la présence des signaux relatifs au groupe allyle porté par l'atome de soufre en position 11.

Il est à noter que la 11-allylsulfanyl pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione présente plusieurs sites dipolarophiles: la double liaison allylique, la double liaison imine et le groupe thiolactame.

Lorsque le composé **3** est soumis à l'action de la diphénylnitrilimine, générée, in situ, par action de la triéthylamine sur le chlorure d'hydrazonoyle<sup>14</sup> **4**, la réaction conduit exclusivement au cycloadduit **5** issu de l'addition du dipôle sur la liaison C=S (Schéma 3).



SCHEMA 3

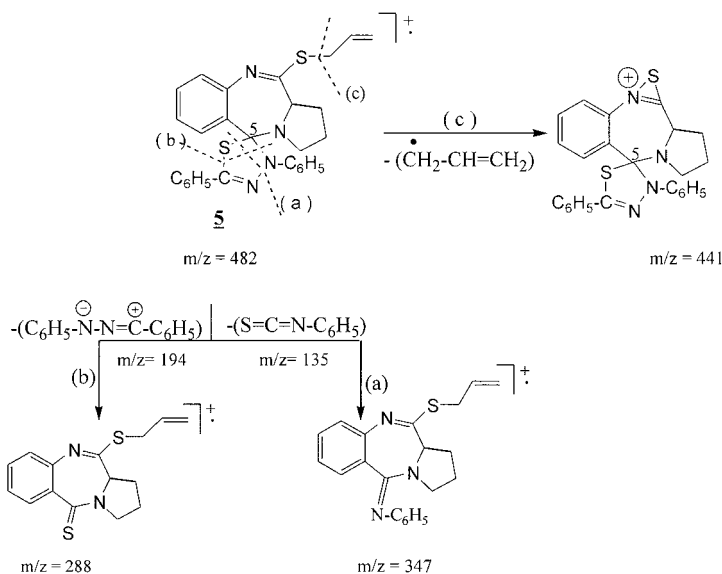
Cette réaction est donc régiospécifique (l'attaque de l'azote a lieu sur le carbone du groupe C=S) et péréselective (seule la double liaison C=S a été affectée).

L'examen des données spectrales de la RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et de masse permet de déterminer la structure du composé **5**.

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  mettent en évidence, les signaux caractéristiques du groupe allyle, confirmant l'inertie de ce groupe dans ce type de réactions.

Par contre, l'absence du signal relatif au groupe  $\text{C}=\text{S}$  en RMN  $^{13}\text{C}$  atteste de l'engagement de ce dernier dans la réaction de cycloaddition. De même, la présence du cycle thiadiazole est mise en évidence par un signal à 108 ppm dû au carbone quaternaire  $\text{C}_5$ .<sup>15,16</sup>

Ce résultat est confirmé par l'examen du spectre de masse, pris en mode I.E. En effet, on note, en particulier, la présence du pic moléculaire à  $m/z = 482$  et la perte d'une molécule d'isothiocyanate (a). La principale fragmentation des cycloadduits correspond à la rétrocycloaddition qui régénère le dipôle et le dipolarophile (b) (Schéma 4).



**SCHEMA 4**

Cette étude est corroborée par une analyse cristallographique par diffraction aux rayons-x La structure du composé **5** est bien explicite sur son ORTEP (Figure 1). Les données du cristal et les conditions expérimentales<sup>17-19</sup> sont rassemblées dans le Tableau I.

Le composé **3** est ensuite soumis à l'action de la N-aryl C-éthoxycarbonylnitrilimine, générée, in situ, à partir du bromure d'hydrazonoyle<sup>20</sup> **6**, en présence de la triéthylamine. La réaction conduit

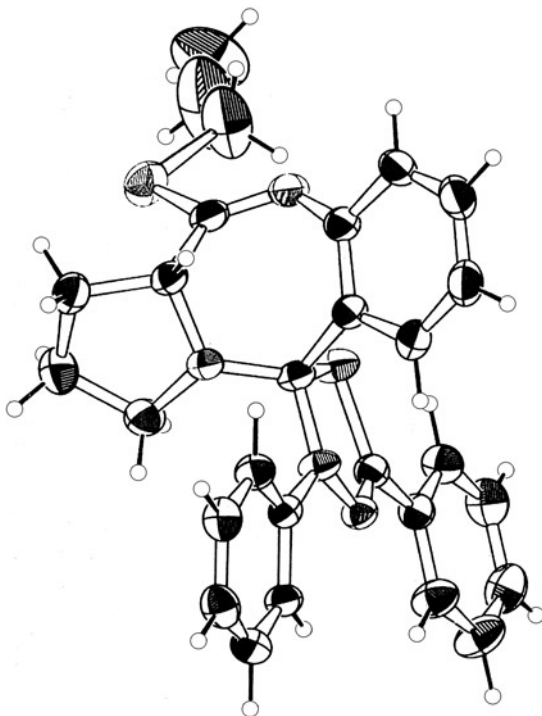


FIGURE 1 ORTEP du composé **5**.

à un résultat différent de celui observé précédemment. En effet le composé **7** obtenu, résulte à la fois d'une hydrolyse au niveau de la liaison  $C_{11}-S$  et d'une addition du dipôle sur le groupe  $C=S$  (Schéma 5).

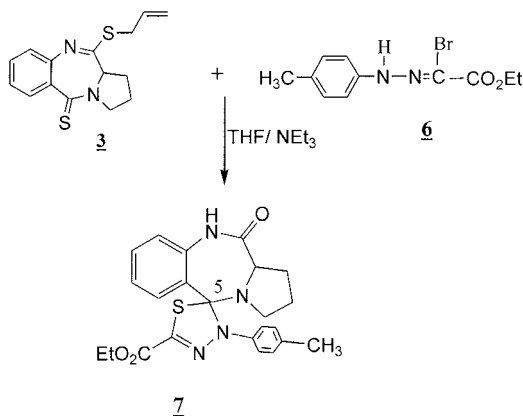
La structure du cycloadduit **7** est élucidée grâce aux données spectrales de RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ , masse et I.R.

Sur le spectre de RMN  $^1H$ , on note, en particulier, l'absence de signaux relatifs au groupe allyle ce qui atteste de l'hydrolyse affectant la liaison  $C_{11}-S$ .

Les signaux relatifs au groupe éthoxy sont observés à 1,35 et 4,45 ppm respectivement sous forme de triplet et de quadruplet, avec une constante de couplage de 7 Hz.

La présence du cycle thiadiazole est confirmée sur le spectre de RMN  $^{13}C$  par un signal à 108 ppm dû au carbone quaternaire en position 5.<sup>15,16</sup>

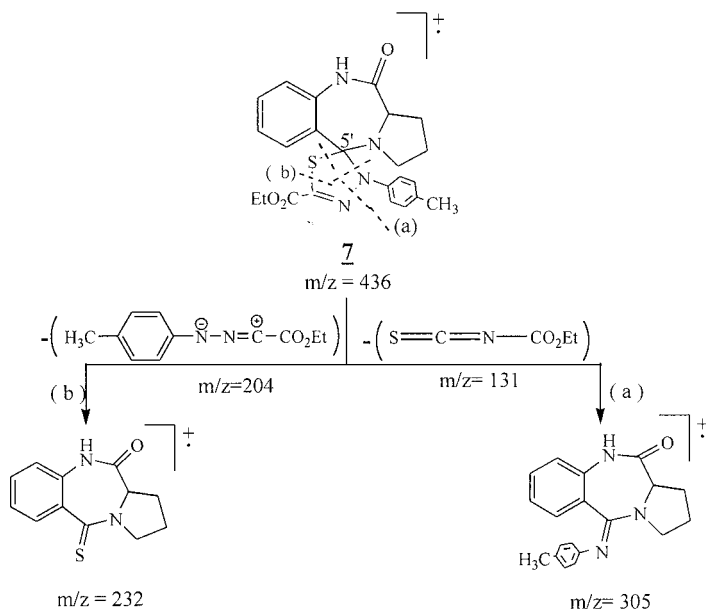
L'examen du spectre de masse du composé **7** pris en mode I.E, met en évidence outre le pic moléculaire, la perte d'une molécule



SCHEMA 5

d'isothiocyanate (a) et la fragmentation (b) qui régénère le dipôle (Schéma 6).

Ainsi, l'action de la N-aryl C-éthoxycarbonylnitrilimine sur la 11-allylsulfanylpyrrolo benzodiazépine-5-thione est également périsélective et régiospécifique (un seul site est affecté et le sens de



SCHEMA 6

**TABLEAU I** Crystallographic Data

Crystal data	
Formula	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Mr	482.7
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /n
<i>a</i> [Å]	9.1760(2)
<i>b</i> [Å]	24.9860(5)
<i>c</i> [Å]	11.1470(3)
$\beta$ [°]	105.06(4)
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	2467(1)
<i>D</i> <sub>calc</sub> [gcm <sup>-3</sup> ]	1.299
<i>Z</i>	4
<i>F</i> (000) [e]	1016
$\mu$ (Mo- <i>K</i> $\alpha$ ) [cm <sup>-1</sup> ]	0.24
Data collection	
<i>T</i> [K]	298
Scan mode	$\phi$ (CCD diffractometer)
<i>2</i> $\theta$ <sub>max</sub> [°]	52
Measured refl.	23.086
Unique refl.	4693
Observed refl. > 2 $\sigma$	3758
Absorption correction	None
Structure refinement	
Refined. parameters	308
Refl. used for refinement	3758
H atoms	Included not refined
<i>R</i>	0.077
<i>R</i> <sub>w</sub>	0.1017
$\chi^2$	
(Shift/e.s.d.) <sub>max</sub>	0.02
Goodness of fit	1.137
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]	0.42/−0.70

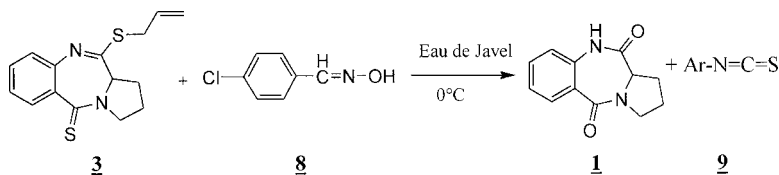
$$^*w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.1155P)^2 + 1.4273P] \text{ where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3.$$

l'addition correspond à l'attaque de l'hétéroatome du dipôle sur le carbone de la liaison C=S).

Contrairement aux nitrilimines la réaction du nitriloxyde, généré, in situ à partir de l'oxime **8** en présence d'eau de Javel,<sup>21</sup> sur le composé **3** ne conduit nullement au cycloadduit attendu mais plutôt à la pyrrolo[2,1c][1,4] benzodiazépine-2,5-dione **1** (Schéma 7).

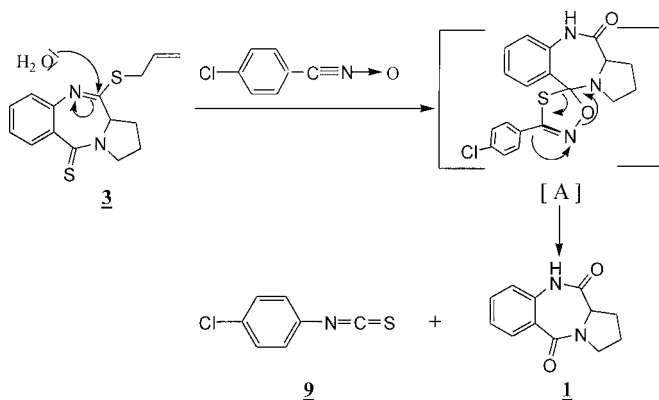
La formation de la pyrrolobenzodiazépine **1** peut s'expliquer par le mécanisme suivant: une première étape conduit au cycloadduit [A] de type spiro, résultant de l'attaque du dipôle au niveau de la double liaison C=S et de l'hydrolyse de la fonction imidothioester. Le cycle oxathiazole





SCHEMA 7

instable ainsi formé, subit facilement une réaction d'ouverture pour donner à côté de l'isothiocyanate d'aryle **9**,<sup>22</sup> la pyrrolobenzodiazépine **1**.



SCHEMA 8

Notons qu'un résultat similaire a été observé lors de l'addition du nitriloxyde sur la pyrazolo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazépine-6-thione.<sup>22</sup>

## CONCLUSION

Ainsi, il nous a été possible de mettre au point la synthèse de nouveaux dérivés de la pyrrolobenzodiazépine par l'intermédiaire de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les spirothiadiazolopyrrolobenzodiazépines ainsi obtenues ont une structure analogue à celles des composés actifs.<sup>23,24</sup>

L'action des nitrilimines sur la 11-allylsulfanylpyrrolobenzodiazépine-5-thione est périsélective et régiospécifique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Generalites

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC (250 ou 80 MHz). Les spectres de masse ont été effectués avec un appareil NERMAG R 10-10C par impact électronique (IE) ou un appareil VARIAN MAT 311A par désorption de champ (D.I.C, NH<sub>3</sub>). Les spectres I.R ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER 1760 X.

### Synthèse du Composé 2

Dans un ballon de 250 ml, on place 0,01 mole de la pyrrolobenzodiazépine **1** et 0,02 mol de pentasulfure de phosphore dans 60 ml de pyridine. On porte à reflux cette solution pendant 4 heures. Après avoir éliminé la pyridine sous pression réduite, le résidu est repris par 100 ml d'eau bouillante et laissé au repos pendant 24 heures. Le précipité formé est filtré et lavé à l'eau.

Rdt: 90%; F: 252°C. Spectre de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,08 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 6,59 Hz), 7,20–8,02 (4H, m), 12,52 (1H, s).

Spectre de RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,46 (CH<sub>2</sub>), 29,13 (CH<sub>2</sub>), 54,66 (CH<sub>2</sub>), 65,50 (C<sub>11a</sub>), 122,43–132,41 (CH ar); 135,06 et 135,58 (C ar); 190,58 et 200,33 (C=S).

Spectre de masse D.I.C (NH<sub>3</sub>): [MH<sup>+</sup>] = 249. Spectre IR(KBr): ν<sub>C=S</sub>: 1154 cm<sup>-1</sup> et 1140 cm<sup>-1</sup>, ν<sub>NH</sub>: 3225 cm<sup>-1</sup>.

### Synthèse de la 11-Allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione: **3**

A une solution de 0,01 mole de la pyrrolobenzodiazépine **2** dans 100 ml de DMF, on ajoute 0,02 mole de bromure d'allyle; 0,02 mole de carbonate de potassium et 0,001 mole de chlorure de benzyltriéthylammonium (C.B.T.E.A). Le mélange est agité pendant 48 heures. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 20 ml de dichlorométhane. Les sels qui précipitent sont filtrés et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans le chloroforme.

Rdt: 70%; F: 165°C. Spectre de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,5 (4H, m), 3,75 (4H, m), 4,25 (1H, d, J = 7,50 Hz), 5,95 (1H, m), 5,17 (dd, 1H, J = 1,6 Hz et J = 10,1 Hz), 5,32 (1H, dd, J = 1,6 et J = 17,5 Hz), 7,20–8,30 (4H, m).

Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,94 ( $\text{CH}_2$ ), 27,72 ( $\text{CH}_2$ ), 33,23 ( $\text{CH}_2$ ), 54,62 ( $\text{CH}_2$ ), 61,71 ( $\text{C}_{11a}$ ), 118,99 ( $=\text{CH}_2$ ), 124,99–132,38 ( $\text{CH ar}$ ), 132,88 ( $\text{HC=}$ ), 135,51 et 143,72 ( $\text{Car}$ ), 165,75 ( $\text{C=N}$ ), 191,60 ( $\text{C=S}$ ).

Spectre de masse I.E:  $[\text{M}^+] = 288$ . Spectre I.R (KBr):  $\nu_{\text{C=S}}$ : 1142  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}}$ : 1625  $\text{cm}^{-1}$ .

**Synthèse de la 11-Allylsulfanyl-2',4'-diphényl-spiro (1',3',4'-thiadiazole-[5,5']-pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine): 5**

A 0,001 mole de **3** et 0,002 mole de l' $\alpha$ -chlorophénylidènephényl-hydrazone dans 100 ml de THF, on ajoute 3 ml de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. Après filtration de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme.

Rdt: 70%; F: 165°C. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,14 (4H, m), 2,45 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,20 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 5,27 (1H, dd,  $J = 1,1$  Hz,  $J = 8,75$  Hz), 5,43 (1H, dd,  $J = 1,1$  Hz,  $J = 14,12$  Hz), 6,06 (1H, m), 7,01–7,69 (14 H, m).

Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,83 ( $\text{CH}_2$ ), 26,72 ( $\text{CH}_2$ ), 33,51 ( $\text{CH}_2$ ), 46,67 ( $\text{CH}_2$ ), 59,89 ( $\text{C}_{11a}$ ), 118,53 ( $=\text{CH}_2$ ), 117,26–129,16 ( $\text{CH ar}$ ), 133,18 ( $=\text{CH}$ ), 131,76–145,31 ( $\text{Car}$ ), 108,81 ( $\text{C}_5$ ), 144,56 ( $\text{C-}\phi$ ), 169,78 ( $\text{C}_{11}$ ).

Spectre de masse I.E  $[\text{M}^+] = 482$ . Spectre I.R (KBr):  $\nu_{\text{C=N}}$ : 1620  $\text{cm}^{-1}$  et 1596  $\text{cm}^{-1}$

Analyse élémentaire	Calculée %C: 69,70	%H: 5,39	%N: 11,61
( $\text{C}_{28} \text{H}_{26} \text{N}_4 \text{S}_2$ )	Trouvée %C: 69,68	%H: 5,32	%N: 11,54

**Synthèse de la 2'-Éthoxycarbonyl-4'-p-tolyl-spiro (1',3',4'-thiadiazole-[5,5']-pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépin-11-one): 7.** A une solution de 0,01 mole de **3** et 0,02 mole d'hydrazono- $\alpha$ -bromoglyoxylate d'éthyle dans 100 ml de THF, on ajoute 3 ml de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après filtration de la solution et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle: 80/20).

Rdt: 30%; F: 180°C. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,35 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,31 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,40 (2H, m), 4,38 (1H, d,  $J = 5,80$  Hz), 4,45 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 7,08–7,89 (8H, m).

Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,48 ( $\text{CH}_3$ ), 21,17 ( $\text{CH}_3 - \phi$ ), 25,27 ( $\text{CH}_2$ ), 30,53 ( $\text{CH}_2$ ), 48,41 ( $\text{CH}_2$ ), 60,48 ( $\text{C}_{11a}$ ), 66,90 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 108,38 ( $\text{C}_5$ ), 124,69–137,02 ( $\text{CH ar}$ ), 134,54–157,12 ( $\text{Car}$ ), 168,15 ( $\text{C=N}$ ), 168,43 ( $\text{C=O}$ ), 174,55 ( $\text{C=O}$ ).

Spectre de masse I.E:  $[M^+] = 436$ . Spectre I.R (KBr):

$$\nu_{C=O}: 1735 \text{ cm}^{-1} \text{ et } 1640 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=N}: 1610 \text{ cm}^{-1}, \nu_{NH}: 3230 \text{ cm}^{-1}.$$

Analyse élémentaire:	Calculée %C: 63,30	%H: 5,50	%N: 9,63
(C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S)	Trouvée %C: 63,26	%H: 5,45	%N: 9,57

## RÉFÉRENCES

- [1] L. H. Hurley, T. Reck, D. E. Thurston, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **1**, 258 (1988).
- [2] W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics* (John Wiley, New York, 1988).
- [3] R. P. Hertzberg, S. M. Hecht, V. L. Reynolds, I. J. Molineux, and L. H. Hurle, *Biochemistry*, **25**, 1249 (1986).
- [4] F. L. Boyd, D. Stewart, W. A. Remers, M. D. Barkley, and L. H. Hurley, *Biochemistry*, **32**, 8712 (1993).
- [5] T. Kaneko, H. Wang, and T. W. Doyl, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5165 (1983).
- [6] J. W. Suggs, Y. S. Wang, and K. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4871 (1985).
- [7] J. W. Lown and A. V. Joshua, *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 2017 (1919).
- [8] N. Langlois, F. Favre, and A. Rojas, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4365 (1993).
- [9] L. V. G. Nagrund, V. Hariprasad, and G. R. Reddy, *J. Indian Pharm. Sci.*, **55**, 1 (1993).
- [10] F. W. Janssen, S. T. Chang, and S. K. Kirkam, *Chim. Pharm. Bull.*, **27**, 352 (1980).
- [11] K. Meguro, H. Toward, and T. Fijita, *Chim. Pharm. Bull.*, **34**, 2840 (1986).
- [12] M. P. Foploppe, S. Raoult, and M. Robba, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2803 (1992).
- [13] A. Kamal, B. S. P. Reddy, and B. S. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6803 (1996).
- [14] R. Huisguen, M. Seidle, G. Wallibilich, and H. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3 (1962).
- [15] M. Begtrup, R. Elguero, R. Faure, et al., *J. Magn. Reson. Chem.*, **26**, 134 (1988).
- [16] A. Hasnaoui, J. P. Lavergne, and A. Baouid, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 73 (1991).
- [17] S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, et al., Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. Nonius, The Netherlands, Mac Science, Japan The University of Glasgow (1999).
- [18] C. K. Jonhson ORTEP-II. A. Fortan Therma-Ellipsoid Plot Program. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA (1976).
- [19] Z. Otwinowski and W. Minor, in *Methods in Enzymology*, edited by C. W. Carter Jr. and R. M Sweet (Academic Press, New York, 1997).
- [20] S. R. Esmirly and A. S. Shawali, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 257 (1988).
- [21] E. Albini, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1597 (1987).
- [22] E. M. Rakib, M. Benchidmi, E. M. Essassi, et al., *Heterocycles*, **53**, 571 (2000).
- [23] P. Kathlyn and D. Apostolos, *J. Org. Chem.*, **62**, 4164 (1997).
- [24] M. J. Kukla, H. J. Breslin, C. J. Diamond, and P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **34**, 187 (1991).