

SÍNTESE E REATIVIDADE DE AZAINDOÍIS: APLICAÇÕES NA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS DE INTERESSE BIOLÓGICO

Mireille Le Hyaric, Mauro Vieira de Almeida* e Marcus Vinicius Nora de Souza

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Martelos, 36038-330 Juiz de Fora - MG

Recebido em 20/8/01; aceito em 11/4/02

SYNTHESIS AND REACTIVITY OF AZAINDOLES: APPLICATIONS IN THE PREPARATION OF BIOACTIVE MOLECULES. Synthetic methods used for the preparation of azaindoles are described in this article. Applications in the preparation of bioactive molecules are given: synthesis of substituted 6-azaindoles as benzodiazepines receptor ligands, substituted 7-azaindoles as dopamine D_4 ligands and preparation of an olivacine analogue.

Keywords: azaindole; synthetic methods; biological activity.

INTRODUÇÃO

Os azaindoís podem ser considerados como indóis possuindo um nitrogênio no anel benzênico. Existem 4 formas diferentes, dependendo da posição deste nitrogênio (Figura 1). Podem também ser chamados de pirrol-piridinas, de acordo com a nomenclatura IUPAC, ou ainda de azaindenas¹⁻⁴.

Os sinônimos encontrados são os seguintes:

pirrol[3,4-b] piridina = 1,4-diazaindena = 4- azaindol **1**

pirrol[3,2-c] piridina = 1,5-diazaindena = 5- azaindol **2**

pirrol[2,3-c] piridina = 1,6-diazaindena = 6- azaindol **3**

pirrol[2,3-b] piridina = 1,7 diazaindena = 7- azaindol **4**

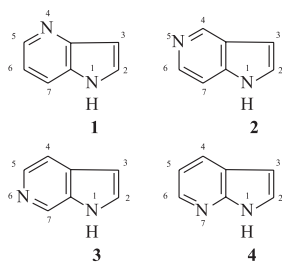


Figura 1.

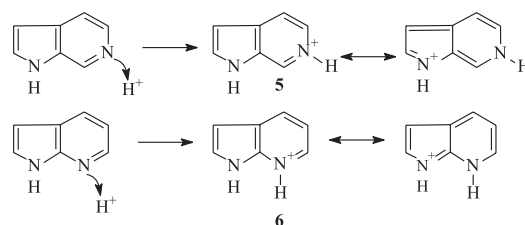
Os azaindoís podem ser usados como intermediários na preparação de várias substâncias biologicamente ativas, como por exemplo análogos de alcalóides naturais, pois muitos dos compostos isolados de organismos marinhos e de plantas contêm o núcleo indólico e são bioativos. Recentemente, existe um interesse crescente na química dos azaindoís, devido principalmente à descoberta de compostos policíclicos nitrogenados com atividade citotóxica.

A estrutura azaindólica inclui um sistema π deficiente, *i.e.* a piridina, junto a um sistema π doador, *i.e.* o anel pirrólico. Cada núcleo conserva seu caráter químico. A reatividade global destes produtos com compostos eletrofílicos é mais fraca do que a reatividade de cada sistema isolado. A substituição eletrofílica ocorre preferencialmente em posição β ao nitrogênio pirrólico, sendo isto confirmado pelo estudo dos pKas (Tabela 1) e cálculos teóricos para este tipo de composto (Figuras 2 e 3)⁵⁻⁸.

Tabela 1. Basicidade relativa dos azaindoís

Composto	pKa
4-azaindol 1	6,94
5-azaindol 2	8,26
6-azaindol 3	7,95
7-azaindol 4	4,50
piridina	5,20

Os azaindoís são protonados sobre o nitrogênio piridínico, formando cátions *para*-quinóides **5**, no caso dos 5- e 6-azaindoís, ou *orto*-quinóides **6** no caso dos 4- e 7-azaindoís. A aromaticidade do núcleo não é reduzida e os cátions formados são estabilizados por ressonância (Esquema 1)⁵.



Esquema 1. Cátions *para* e *orto*-quinóides

Os cálculos de densidade eletrônica feitos sobre o 7-azaindol livre **4** e o 7-azaindol protonado **7** foram comparados com os cálculos feitos sobre o indol e a piridina (Figura 2)². A densidade eletrônica na posição 3 do 7-azaindol é próxima da densidade do indol, mas durante a protonação esta diferença aumenta, explicando a pouca reatividade dos azaindoís frente aos reagentes eletrofílicos.

Os resultados experimentais obtidos por Yakhontov⁶ mostram que, em primeira aproximação, os 4-, 5- e 7- azaindoís reagem de forma similar durante reações de substituição eletrofílica em posição 3. Os cálculos de orbitais⁷ mostraram que o deslocamento da densidade eletrônica na parte pirrólica dos azaindoís isoméricos varia pouco, seguindo a posição do nitrogênio no ciclo piridínico.

Os cálculos de carga parcial feitos sobre o 6-azaindol **3** foram comparados com os cálculos feitos sobre o indol. Existem poucas

*e-mail: mvieira@quimica.ufjf.br

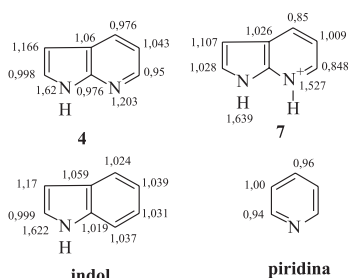


Figura 2. Densidades eletrônicas de azaindóis

diferenças entre os valores calculados para o 6-azaindol⁸ e o indol, o que sugere reatividades similares (Figura 3).

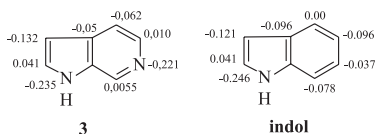


Figura 3. Cargas parciais

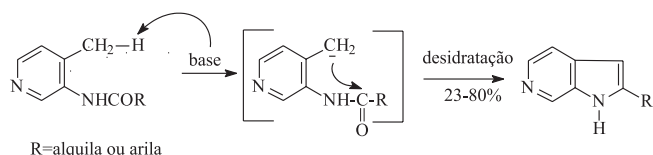
SÍNTESE DO NÚCLEO AZAINDOLO

Síntese através da construção do núcleo pirrólico

Ciclização de Madelung

A desprotonação do grupo metila de uma *orto*-picolinamida por uma base forte, seguida pelo ataque intramolecular do carbânion obtido sobre o grupo amida em posição α , conduz à formação de um núcleo indólico⁹ (Esquema 2). Koenigs e Fulde¹⁰ foram os primeiros a descrever a síntese de azaindóis usando este método.

A reação da 3-acetamida-4-metilpiridina em presença de etóxido de sódio, a 290 °C, leva à formação do 2-metil-6-azaindol com um rendimento de 23% (Esquema 2; R=CH₃). O processo é limitado à síntese de azaindóis não substituídos, ou possuindo grupos alquila ou arilas resistentes às condições drásticas da reação.



Esquema 2. Ciclização de Madelung

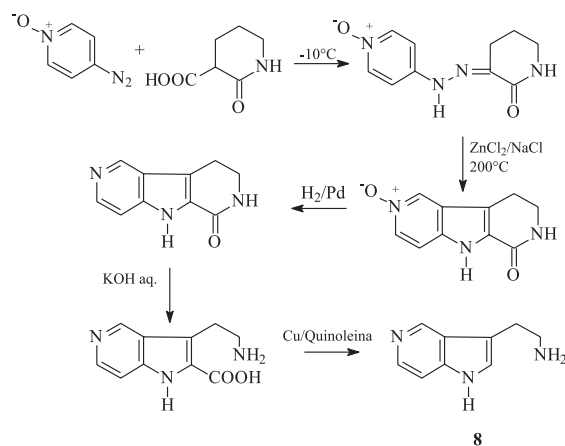
As modificações feitas por Lorenz e colaboradores (base=anilideto de sódio, t=198 °C) permitiram a síntese do 7-azaindol em 80% de rendimento¹¹.

Ciclização de Fisher¹²

Neste tipo de ciclização, utilizado para a síntese de indóis, a formação do núcleo pirrólico envolve um rearranjo do tipo Claisen. Este processo pode ser aplicado à síntese de azaindóis, normalmente não substituídos, com rendimentos baixos. Este procedimento é ilustrado com a síntese da 5-azatriptamina **8** (Esquema 3)¹³.

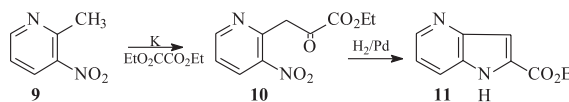
Ciclização de Reissert

A condensação entre o derivado nitropicolina **9** e o oxalato de dietila é seguida por uma redução/ciclização, conduzindo ao com-



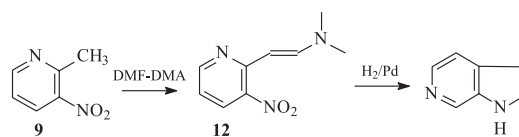
Esquema 3. Ciclização de Fisher

posto **11** substituído em posição 2 (Esquema 4). As condições reacionais são as mesmas para indóis e para azaindóis¹⁴. Os derivados não substituídos podem ser obtidos por saponificação seguida de descarboxilação.

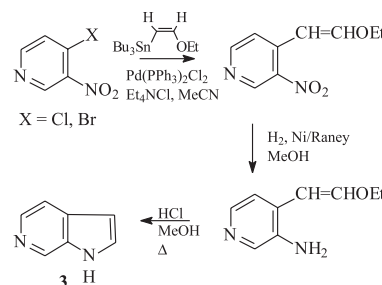


Esquema 4. Ciclização de Reissert

A ciclização de Reissert é um dos processos mais usados para a obtenção de 6-azaindóis¹⁵⁻¹⁸. Um método modificado¹⁹⁻²³ consiste na condensação de **9** com o dimetilformamida dimetilacetal, seguida de hidrogenação da nitroenamina obtida (Esquema 5). Uma outra modificação usa o (Z)-1-etoxi-2-tributilestanil eteno para introduzir um grupo 2-etoxietenila sobre uma halonitropiridina²⁴ *via* acoplamento do tipo Stille. Este método foi aplicado unicamente à síntese de azaindóis não substituídos (Esquema 6).



Esquema 5. Ciclização de Reissert modificada

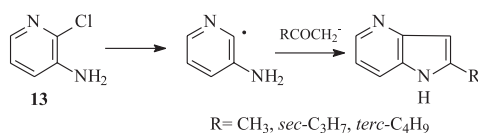


Esquema 6. Modificação da ciclização de Reissert

Substituição nucleofílica aromática radicalar $S_{RN}1$ ²⁵

A síntese de 4-azaindóis substituídos foi realizada a partir da 2-cloro-aminopiridina **13**, sendo a reação iniciada pela transferência

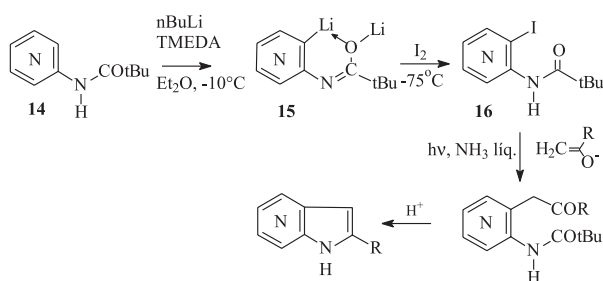
de um elétron (“SET = single electron transfer”) sobre o substrato aromático aminopiridina (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese de 7-azaindol via S_{RN1}

Metação acoplada a uma S_{RN1} ²⁶

A combinação destas 2 reações complementares permite o acesso a ciclos piridínicos funcionalizados, de obtenção difícil. A aminopiridina **14**, protegida por um grupo *orto*-diretor pivalofila, é submetida à uma *orto*-litação, e o derivado **15** obtido reage com iodo, levando à *orto*-iodo-(pivalamida)piridina correspondente **16**. O iodo é então substituído *via* S_{RN1} por um enolato de cetona e, após hidrólise do grupo pivalofila, ciclização e desidratação, os azaindóis podem ser isolados (Esquema 8).

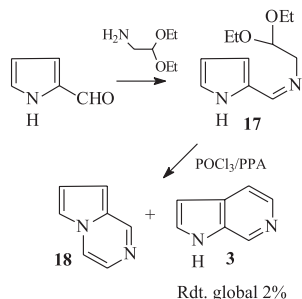


Esquema 8. Metação acoplada à S_{RN1}

Síntese através da construção do anel piridina

Reação de Pommeranz-Fritsch

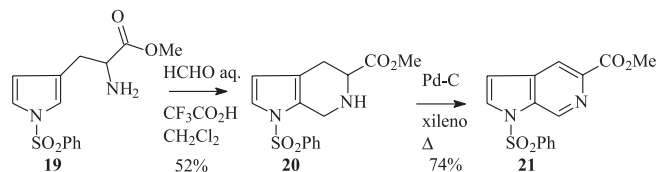
Neste processo, o 2-pirrol-carboxaldeído é condensado com o aminoacetaldeído dietil acetal para fornecer a imina **17**. Essa última é ciclizada em presença de uma mistura de oxicloreto de fósforo (POCl_3) e ácido polifosfórico (PPA). Uma mistura de dois produtos é assim obtida: a pirrol(1,2-a) pirazina **18** e o 6-azaindol **3** (Esquema 9)²⁷.



Esquema 9. Reação de Pommeranz-Fritsch

Reação de Pictet-Spengler

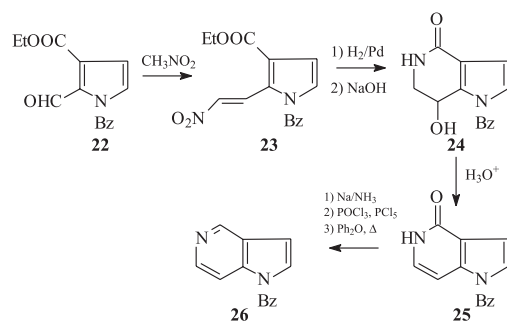
Este método, geralmente usado para a preparação de β -carbolinas²⁸ de histidinas e imidazóis²⁹, foi aplicado à síntese de 6-azaindol³⁰. A amina **19**, em presença de ácido trifluoroacético, conduz ao composto ciclizado **20**, o qual, após desidrogenação, fornece o 6-azaindol **21** (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de Pictet-Spengler

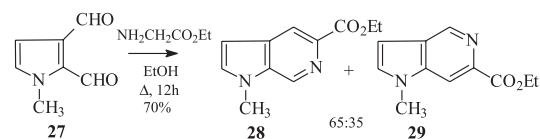
Outros métodos

Bisagni³¹ descreve a síntese do 5-azaindol não substituído **26** a partir do derivado pirrólico **22**. A condensação de **22** ao nitrometano fornece o composto **23**. Após redução do grupo nitro, e ciclização em presença de hidróxido de sódio, o intermediário **24** obtido é desidratado, reduzido e finalmente aromatizado, conduzindo ao composto **26** (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese de 5-azaindol não substituído

O método descrito por Dupas *et al.*³² parte da condensação do N-metil-2,3-diformilpirrol **27** com o éster etílico da glicina. O intermediário obtido cicliza *in situ*, fornecendo uma mistura dos isômeros **28** e **29** (Esquema 12).



Esquema 12. Método de Dupas

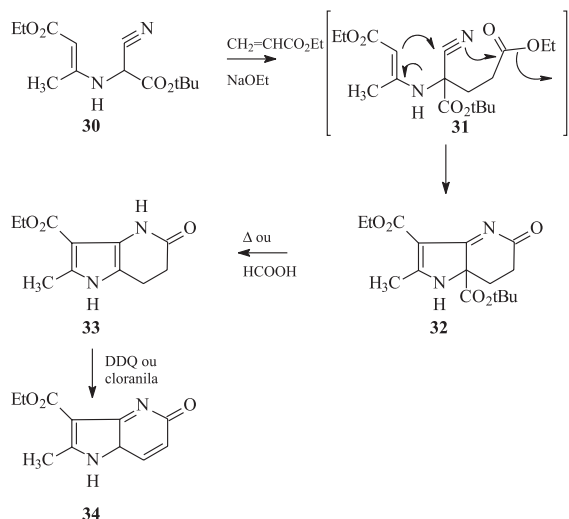
Síntese através da construção simultânea dos dois anéis heterocíclicos

Neste procedimento ocorre a formação concomitante dos 2 anéis. Murata *et al.*³³ usaram a enamina **30** como intermediário, a qual reage com o acrilato de etila em condições básicas, levando ao derivado aromatizado **32** (Esquema 13). Este último foi transformado em **33** que, por sua vez, foi oxidado em **34** pela ação do DDQ ou da cloranila.

SÍNTESE DE AZAINDÓIS DE INTERESSE BIOLÓGICO

Síntese de derivados de pirrol[2,3-c] piridinas-5-carboxilatos, ligantes do receptor das benzodiazepinas

Os ésteres do ácido β -carbolina-3-carboxílico **35** (Figura 4) são



Esquema 13. Formação simultânea dos 2 ciclos

ligantes de alta afinidade com o receptor das benzodiazepinas do sistema nervoso central³⁴. Entretanto, elas possuem uma atividade oposta à das 1,4 benzodiazepinas geralmente prescritas tais como o Librium® 36 ou o Valium® 37 (Figura 4) e são convulsivantes e ansiogênicas em vez de anticonvulsivantes e ansiolíticas. Com o objetivo de determinar quais são os fatores estruturais que determinam a atividade dos ligantes do receptor das benzodiazepinas, Dodd et al.³⁵⁻⁴¹ sintetizaram vários derivados do ácido 6-azaindol-5-carboxílico, usando várias rotas de síntese.

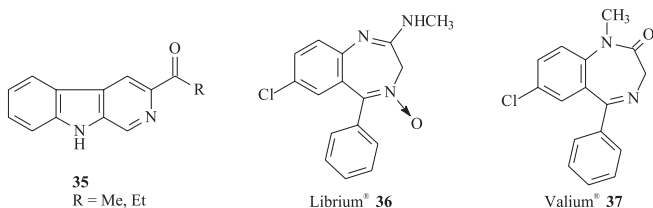


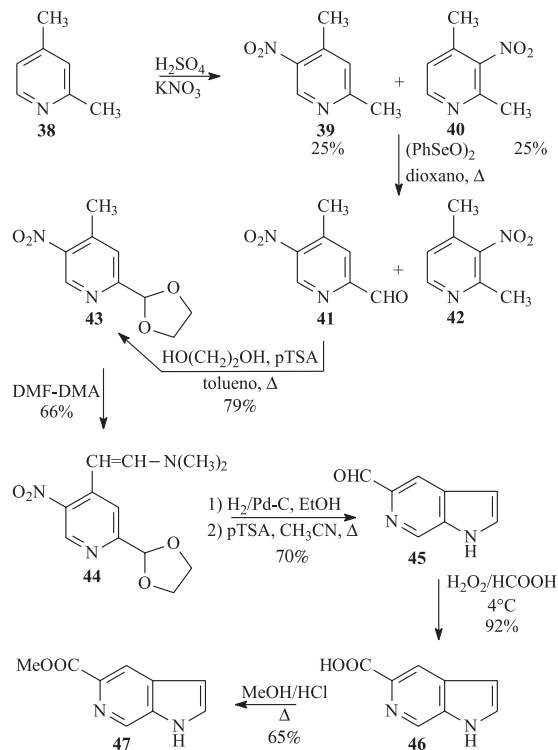
Figura 4.

Na primeira, o 6-azaindol é obtido *via* a piridina tri-substituída 43. Após condensação com dimetilformamida dimetilacetilal e ciclização da amina vinílica resultante, o azaindol 45 é obtido. A oxidação do aldeído leva ao ácido 46 e, após tratamento com metanol em meio ácido, ao éster metílico 47 (Esquema 14)³⁶.

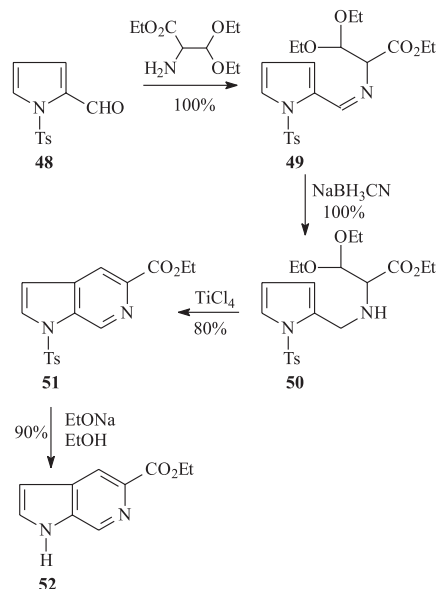
O éster etílico do ácido 6-azaindol-5-carboxílico 52 pode ser obtido a partir do núcleo pirrol, usando o método Pommeranz-Fritsh³⁷ (Esquema 15) ou Pictet-Spengler (Esquema 16)³⁸.

Os substituintes podem ser introduzidos na posição C-3, após formação do azaindol, *via* o derivado azagramina 58³⁶ (Esquema 17), ou *via* o derivado 3-formil-6-azaindol 61 (Esquema 18), preparado por reação de 57 com 1,1-diclorometil metil éter em presença de cloreto de alumínio³⁹. Usando como amina o 2-amino-3,3-dietoxibutirato na etapa de condensação com o pirrol 66⁴⁰, é possível introduzir um grupo metila em posição 5, que pode posteriormente ser funcionalizado (Esquema 19).

Os vários derivados obtidos por estes métodos foram testados *in vitro* afim de determinar as suas afinidades frente ao receptor das benzodiazepinas⁴¹. Os resultados mostraram que os 6-azaindois e as β -carbolinas, apesar das semelhanças estruturais, não são reconheci-



Esquema 14.

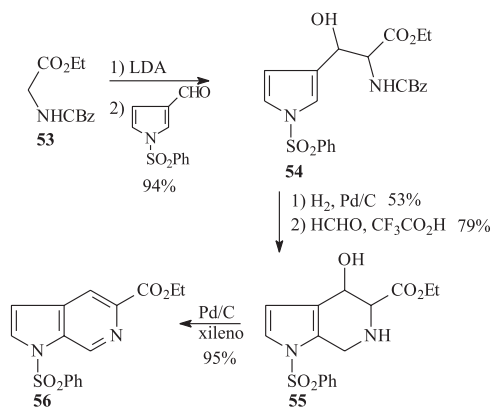


Esquema 15.

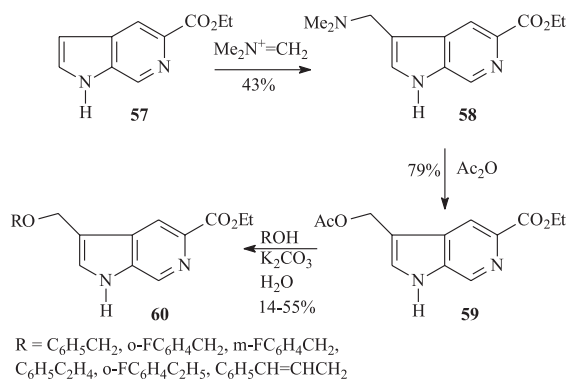
dos da mesma maneira pelo receptor, e que outros tipos de 6-azaindois poderiam ter maiores afinidade e seletividade.

Síntese de derivados de pirrol[2,3-b]piridinas, ligantes do receptor D_4 da dopamina

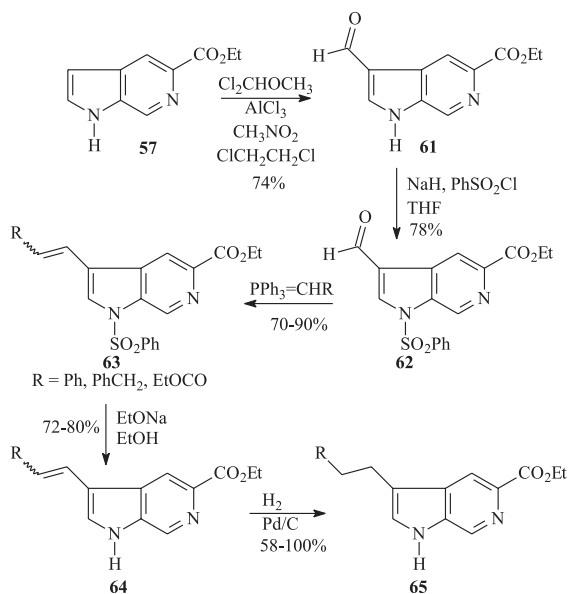
O papel do sistema dopaminérgico nas manifestações da esquizofrenia é fundamental, e os antipsicóticos agem como antago-



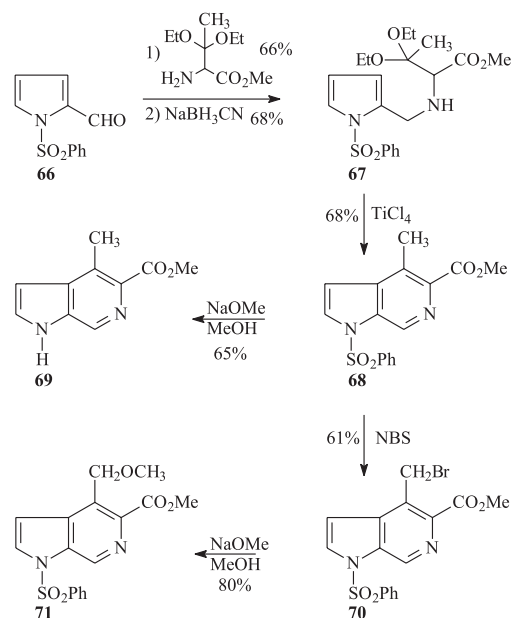
Esquema 16.



Esquema 17.



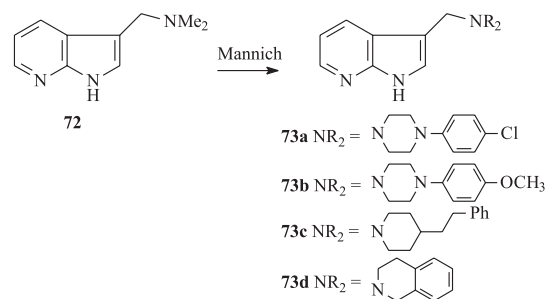
Esquema 18.



Esquema 19.

nistas dos receptores D₂ da dopamina. Com o objetivo de identificar agonistas seletivos do receptor D₄, homólogo do receptor D₂, vários 7-azaindóis substituídos nas posições 2 ou 3 foram sintetizados⁴².

Os compostos **73a-d** foram preparados *via* reação de Mannich, pelo deslocamento do grupo dimetilamino da 7-azagranina **72** (Esquema 20).

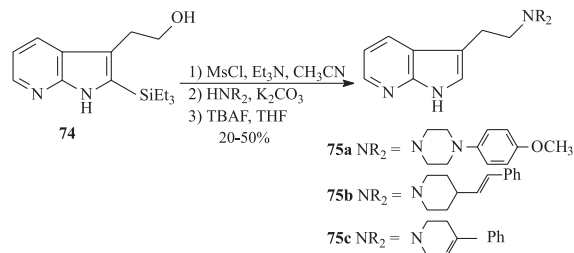


Esquema 20.

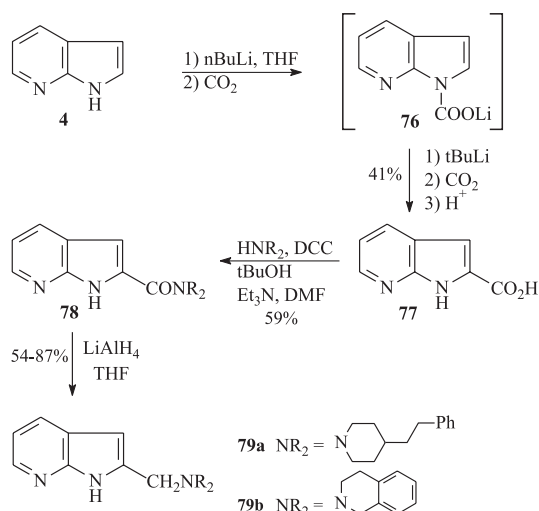
Os compostos **75a-c** foram preparados pela substituição do grupo hidroxila de **74** por uma amina cíclica, seguido por desililação da posição 2 (Esquema 21).

Na preparação dos compostos **79a** e **79b**, as aminas foram condensadas com o ácido 7-azaindol-2-carboxílico **77**, obtido a partir de **76** (Esquema 22).

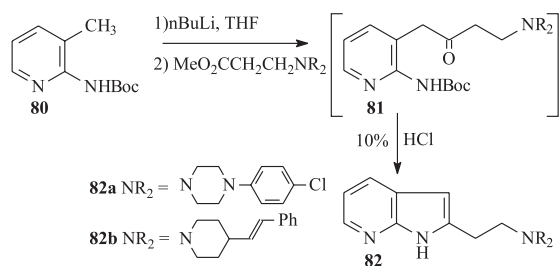
Os 2-amino-etil-7-azaindóis **82a** e **82b** foram sintetizados *via* piridina di-substituída **80** (Esquema 23)⁴².



Esquema 21.



Esquema 22.



Esquema 23.

Estes compostos foram testados para determinar suas afinidades frente aos receptores D₂, D₃ e D₄ da dopamina. Com a exceção de **73a**, esses compostos mostraram pouca seletividade pelo receptor D₄.

Preparação de análogo da 7-azaolivacina⁴³

A olivacina **83** (Figura 5) é um alcalóide natural extraído de *Apocynaceae*. Devido à sua atividade antineoplásica, várias modificações foram feitas em sua estrutura^{44,45}. Mérou e colaboradores aplicaram reações de litiação em posição 2 de 7-azaindóis à síntese de um análogo de olivacina (**91**) (Esquema 24).

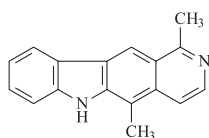
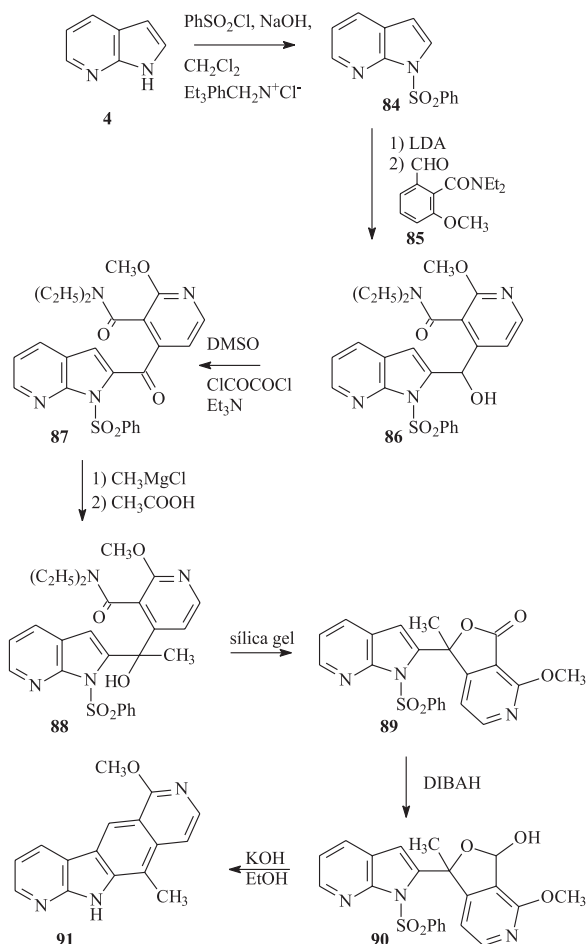


Figura 5.

O composto **86** foi obtido usando o grupamento fenilssulfonila em posição 1 do 7-azaindol, como grupo diretor para a reação de metalação (Esquema 24). Após condensação com o aldeído **85**, a mistura de rotâmeros **86** obtida é oxidada (oxidação Swern), fornecendo a cetona **87**. O tratamento de **87** com cloreto de metil-magnésio e ácido acético conduz ao álcool **88**. A lactonização acontece duran-

te a purificação de **88** em sílica gel. A redução da lactona **89** com DIBAH e subsequente tratamento com base conduz ao análogo desejado **91**.



Esquema 24.

CONCLUSÃO

Os azaindóis podem ser preparados por diferentes métodos sintéticos, os quais podem ser usados com diferentes objetivos, como por exemplo, síntese de produtos naturais e de compostos biologicamente ativos.

Estão descritos na literatura⁴⁶⁻⁶² diferentes metodologias para funcionalização do sistema azaindólico, que serão abordadas num próximo artigo.

REFERÊNCIAS

- Willette, R. R.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, 9, 27.
- Yakhontov, L. N.; *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1968**, 37, 551.
- Yakhontov, L. N.; Prokopov, A. A.; *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1980**, 49, 428.
- Grønnehill, J. V. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrisky, A. R.; Rees, C.W., eds.; ed. Pergamon Press, 1984, vol. 4, p. 497.
- Adler, T. K.; Albert, A.; *J. Chem. Soc.* **1960**, 1794.
- Yakhontov, L. N.; Azimov, V. A.; Lapan, E. I.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1909.
- Rochver, D. A.; Bagaturyants, A. A.; Tutkevitch, A. V.; Yakhontov, L. N.; Uritskaya, M. Y.; Kramokutskaia, D. M.; Rubstov, M. V.; *Bull. Acad. Sci.* **1966**, 327; Bocharov, D. A.; Bagaturyants, A. A.; *Theoretical and Experimental Khimia*, 1967, p. 793.

8. Mehta, A.; Dodd, R. H.; trabalho não publicado.
9. Allen, C. F. H.; Van Allan, J.; *Org. Synth.* **1955**, *3*, 587.
10. Koenigs, E.; Fulde, A.; *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 2106.
11. Lorenz, R. R.; Tullar, B. F.; Koelsch, C. F.; Archer, S.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2531.
12. Sundberg, R. J.; Ref. 4, p. 313.
13. Pietra, S.; Tacconi, G.; *Farmaco Ed. Schi.* **1964**, *19*, 74.
14. Battersby, A. R.; Evans, R.; Gibson, K. H.; Mc Donald, E.; Nixon, L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1546.
15. Noland, W. E.; Baude, F. J.; *Org. Dynth.* **1973**, *5*, 567.
16. Scott, A. I.; Townsend, C. A.; Okada, K.; Kaiwara, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8054.
17. Frydman, B.; Reil, S. J.; Boned, J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3762.
18. Fisher, M. N.; Matzuk, A. R.; *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 75.
19. Mahadevan, I.; Rasmussen, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 359.
20. Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N.; *Khim. Geterotsik Soed.* **1977**, 1135.
21. Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N.; *Khim. Geterotsik Soed.* **1977**, 1425.
22. Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N.; *Khim. Geterotsik Soed.* **1979**, 686.
23. Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N.; *Khim. Geterotsik Soed.* **1978**, 496.
24. Sakamoto, T.; Satoh, C.; Kondo, Y.; Yamanka, H.; *Heterocycles* **1992**, *24*, 2379.
25. Beugelmanns, R.; Boudet, B.; Quintero, L.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1943.
26. Estel, L.; Marsais, F.; Queguigner, G.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2740.
27. Hertz, W.; Tocker, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6355.
28. Cox, E.; Cook, J. M.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.
29. Klutchko, S.; Hodges, J. C.; Blankley, C. J.; Colbry, N. L.; *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 97; Sanchez-Sanchez, M. M.; Tel-Alberdi, L. M.; Rioseras, M. J.; Rico-Ferreira, M. R.; Bermejo-Gonzalez, F.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 191.
30. Rousseau, J.-F.; Dodd, R. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2731.
31. Bisagni, E. Em *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry*; Bergmann, E. D.; Pullman, B., eds.; Academic Press: New York, 1972, vol. 4, p. 439.
32. Dupas, G.; Duflos, J.; Queguigner, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 967.
33. Murata, T.; Sugarawa, T.; Ukawa, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3080.
34. Braestrup, C.; Nielsen, M.; Olsen, C. E.; *Proc. Natl. Aca. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 2288; De Carvalho, P. L.; Grecksch, G.; Chapoutier, G.; Rossier, J.; *Nature* **1983**, *301*, 64; Belzung, C.; Misslim, R.; Vogel, E.; Dodd, R. H.; Chapoutier, G.; *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1987**, *28*, 29; De Carvalho, P. L.; Grecksh, G.; Cavalheiro, E. A.; Dodd, R. H.; Chapoutier, G.; Rossier, J.; *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *103*, 287; Oakley, N. R.; Jones, B. J.; *Eur. J. Pharmacol.* **1980**, *68*, 381.
35. Le Hyaric, M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Paris-XI, França, 1994.
36. Dodd, R. H.; Doisy, X.; Potier, P.; Potier, M.-C.; Rossier, J.; *Heterocycles* **1989**, *28*, 1101.
37. Dekhane, M.; Potier, P.; Dodd, R. H.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8139.
38. Rousseau, J.-F.; Dodd, R. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2731.
39. Dekhane, M.; Dodd, R. H.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6299.
40. Thomet, U.; Furtmuller, R.; Sieghart, W.; Le Hyaric, M.; Rousseau, J.-F.; Dodd, R. H.; Venault, P.; Chapouthier, G.; Sigel, E.; *Neurosci. Lett.* **1999**, *269*, 63.
41. Doisy, X.; Dekhane, M.; Le Hyaric, M.; Rousseau, J.-F.; Singh, S. K.; Tan, S.; Guilleminot, V.; Schoemaker, H.; Sevrin, M.; George, P.; Potier, P.; Dodd, R. H.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 921.
42. Curtis, N. L.; Kulagowski, J. J.; Leeson, P. D.; Ridgill, M. P.; Emms, F.; Freedma, S.; Patel, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 585.
43. Desarbret, E.; Coudret, S.; Meheust, C.; Mérour, J. Y.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3637.
44. Gribble, G.W. Em *The Alkaloids*; Academic Press: New York, 1990, vol. 39, p. 239.
45. Ohashi, M.; Oki, T.; *Exp. Opin. Ther. Pat.* **1996**, *6*, 1285.
46. Allegretti, M.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Nicolini, L.; *Synlett* **2001**, *5*, 609.
47. Tatsugi, J.; Zhiwei, T.; Amano, T.; Izawa, Y.; *Heterocycles* **2000**, *53*, 1145.
48. MinChi, S.; Choi, J.; Yum, E.; Chi, D.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 919.
49. Alvarez, M.; Fernandez, D.; Joule, J. A.; *Synthesis* **1999**, *4*, 615.
50. Xu, L.; Lewis, I.; Davidsen, S.; Summers, J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5159.
51. Park, S.; Choi, J.; Yum, E.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627.
52. Ujjainwalla, F.; Warner, D.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5355.
53. Fresneda, P. M.; Molina, P.; Delgado, S.; Bleda, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4777.
54. Fresneda, P. M.; Molina, P.; Delgado, S.; Bleda, J. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2355.
55. Alvarez, M.; Fernández, D.; Joule, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 315.
56. Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasnaoui, A.; Mérour, J. Y.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5853.
57. Mérour, J. Y.; Gadonneix, P.; Andrieu, B. M.; Desarbret, E.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1995.
58. Joseph, B.; Da Costa, H.; Mérour, J. Y.; Léonce, S.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3189.
59. Mérour, J. Y.; Joseph, B.; *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471.
60. Ujjainwalla, F.; Walsh, T. F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6441.
61. Park, S. S.; Choi, J. K.; Yum, E. K.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627.
62. Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5159.