

## Investigación

# Síntesis y estudio estructural por RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de la *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea y de la *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]-bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea

Miguel A. Espinosa,<sup>1</sup> Joaquín Tamariz,<sup>2</sup> Itzia I. Padilla-Martínez<sup>1</sup> y Francisco J. Martínez-Martínez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del IPN, Av. Acueducto s/n Barrio la Laguna Ticomán, México 07340, D. F. E-mail: fjmartin@acei.upibi.ipn.mx; Tel: 57296000 ext. 56324; Fax: 5729-6000 ext. 56325

<sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, Prol. de Carpio y Plan de Ayala, Col. Casco de Santo Tomás, México 11340, D.F.

Recibido el 30 de noviembre del 2001; aceptado el 27 de diciembre del 2001

*Dedicado al Profesor Fernando Walls Armijo en su 70 aniversario*

**Resumen.** En este trabajo se describe la síntesis y el estudio estructural en solución, de las sulfonilureas *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5a**) y *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5b**). Se realizó la asignación completa de las señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los intermediarios **1-4**. El compuesto **5a** es un compuesto nuevo con actividad farmacológica potencial.

**Palabras clave:** Sulfonilurea, estudio por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

**Abstract.** This contribution describes the synthesis and structural study in solution of the new sulfonylurea agents *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxamide)ethyl]-benzenesulfonyl]-*N'*-cyclohexylurea (**5a**) and *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamide)ethyl]benzenesulfonyl]-*N'*-cyclohexylurea (**5b**). Full assignment of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra in solution of the intermediates **1-4** was accomplished. The new compound **5a** constitutes a member of an important class of sulfonylurea drug with potential pharmacological activity.

**Keywords:** Sulfonylurea drug,  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR study.

## Introducción

La diabetes mellitus es un trastorno crónico, congénito o adquirido del metabolismo de los carbohidratos, que se caracteriza por una insuficiencia del organismo para aprovechar los azúcares debido a la ausencia o disminución de insulina en el páncreas [1].

Las sulfonilureas, con estructura  $\text{R}'\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCONH-R}$  constituyen los fármacos orales más empleados en el tratamiento de este padecimiento y son en realidad sulfonamidas modificadas. El tratamiento de la diabetes mellitus con sulfonilureas facilita la secreción [2] de insulina produciendo hipoglucemia. Su mecanismo de acción se encuentra a nivel de las células  $\beta$ , actuando como bloqueadores de los canales de  $\text{K}^+$  sensibles al ATP [3].

Desde los años cuarenta, se han preparado una gran variedad de estos compuestos modificando los sustituyentes R y R', entre los que destacan: la carbutamida, tolbutamida, y más recientemente la gliburida y la gliquidona (Fig. 1). Estas últimas pertenecen a la tercera generación de hipoglucemiantes, cuya actividad es cien veces más potente que la tolbutamida, perteneciente a la primera generación. La introducción de pequeños cambios estructurales genera una gran modificación de la actividad, tal es el caso de las sulfonilureas, a las

cuales se les ha establecido actividad como bloqueadores cardiosselectivos de los canales de  $\text{K}^+$  sensibles al ATP [4].

Los métodos de síntesis para estos fármacos son escasos en la literatura y se encuentran generalmente protegidos por patentes [5]. Esto se traduce en una carencia de información relacionada con sus características espectroscópicas, muy necesarias para su detección y análisis. Al respecto y con fines clínicos, se ha reportado la síntesis de un metabolito de la gliburida, el hemisuccinato de 4-trans-[1-[4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamidil)etil]-bencensulfonil]ureido]ciclohexanol [6], donde únicamente se cambia el ciclohexilo por el éster del hemisuccinato de ciclohexilo.

En este trabajo se describe la síntesis de la *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5a**), sin precedente en la literatura, y de la *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5b**). Estos compuestos, así como sus intermediarios **3a,b-4a,b**, se caracterizaron completamente en solución por medio de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones, con la finalidad de obtener datos espectroscópicos sistemáticos que faciliten su caracterización y detección. Esto ayudaría, en su momento, a la mejor comprensión de su mecanismo de acción.

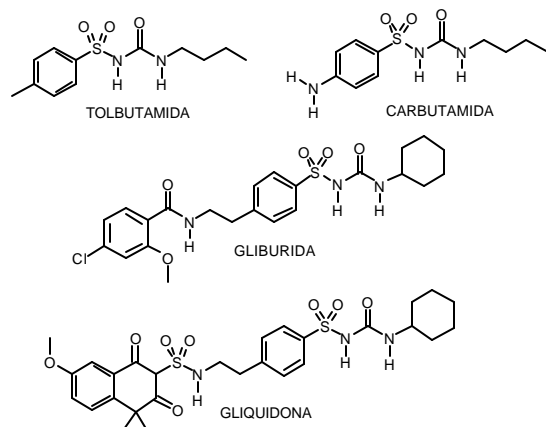
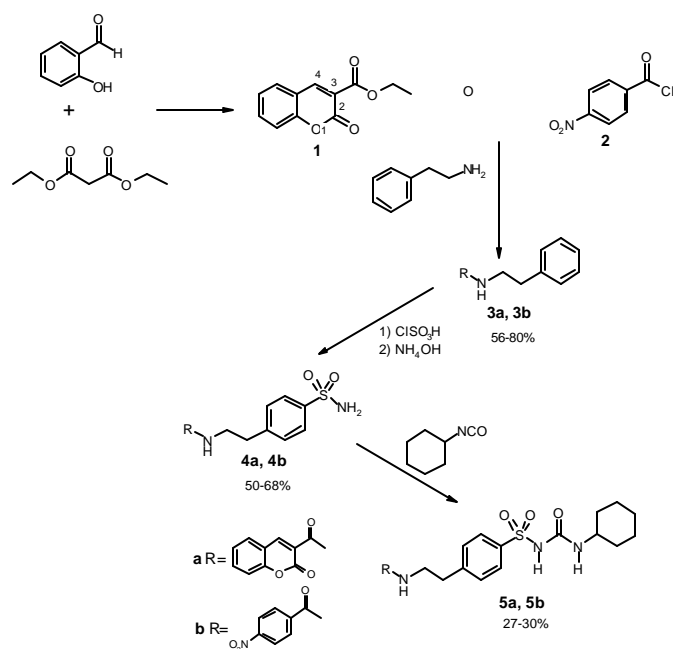


Figura 1

## Resultados y discusión

El esquema 1 muestra la síntesis de las sulfonilureas **5a** y **5b**. El cumarín-3-carboxilato de etilo (**1**) se obtuvo por condensación del salicilaldehído con malonato de dietilo [7]. La clorosulfonación de la amida **3a**, obtenida por condensación de la cumarina **1** con la fenetilamina, se realizó con ácido clorosulfónico, seguido de un tratamiento con hidróxido de amonio para obtener la sulfonamida **4a**. Posteriormente, la sulfonilurea **5a** se obtuvo por condensación en medio básico del compuesto **4a** con el isocianato de ciclohexilo. La síntesis de **5b** se realizó a partir del cloruro de *p*-nitrobenzoilo **2**, siguiendo la metodología descrita para **5a**, los rendimientos de ambas sulfonilureas son moderados (Esquema 1).

Los desplazamientos químicos en RMN tanto de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  del fragmento proveniente de la fenetilamina (Fig. 2)



Esquema 1

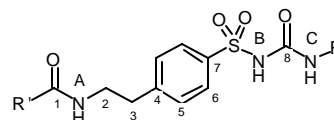


Figura 2

pueden utilizarse como una sonda química, ya que reflejan los cambios estructurales ocurridos en los intermediarios y derivados de las sulfonilureas. En las Tablas 1 y 2 se resumen los desplazamientos químicos en RMN de las sulfonilureas, así como de los precursores **3a**, **3b**, **4a** y **4b**. Los desplazamientos químicos del protón amídico  $\text{NH}^{\text{A}}$  y del carbono C-1 son sensibles al efecto electroattractor del sustituyente  $\text{R}'$ . Ambos aparecen a frecuencias mayores en la serie **b**, donde se tiene un grupo nitró ( $\text{R}' = p\text{-nitrofenilo}$ ), que en la serie **a** corresponde a la cumarina.

Como era de esperarse, los átomos de carbono del anillo aromático de la fenetilamida varían sus desplazamientos químicos de acuerdo con el sustituyente en el anillo. El carbono C-4 (en posición *para* al sitio de la sustitución) parece ser el más sensible, desplazándose de 139 ppm (**3a-b**) a 143 ppm por efecto de la sulfonación (**4a-b**), y dos ppm más por formación de la sulfonamida (**5a-b**). El carbono C-7, si bien se recorre 16 ppm a frecuencias mayores por ser el que se sustituye directamente, no sufre cambio alguno por la formación de la sulfonamida.

El fragmento etilénico se presenta en **3a,b-5a,b** como un conjunto de dos señales, un doble de triples para los protones metilénicos unidos al nitrógeno y un triplete para los protones metilénicos unidos al fenilo. Sin embargo, resulta de poca utilidad como sonda estructural ya que los desplazamientos químicos de **3a,b-5a,b**, tanto de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$ , permanecen sin cambio.

La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos se realizó mediante experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HETCOR). En todos los casos, los carbonos cuaternarios fueron resueltos mediante espectros acoplados de los compuestos **3a**, **3b** y **4b**. Así, el espectro acoplado de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **4b** mostró cuatro señales para los carbonos *ipso* entre 140-150 ppm; es decir, en 149.0 ppm se observó una señal triple de triple para el carbono base del grupo nitró, en 140.1 ppm se observó una señal triple para el carbono base de la fenetilamida, mientras que en 142.1 ppm se encontró una señal triple para C-7, y una señal muy acoplada en 143.6 ppm para C-4, debido a los protones del metileno y del anillo aromático.

La asignación cuidadosa de las señales en los compuestos **1** y **3a,b** permitió, por analogía, la asignación de las señales en los productos subsecuentes. Los protones amídicos pueden distinguirse fácilmente,  $\text{NH}^{\text{A}}$  (**3a,b-5a,b**), aparece a frecuencias mayores (8.78-8.96 ppm) y siempre presenta acoplamiento con los protones metilénicos del fragmento proveniente de la fenetilamina, mientras que  $\text{NH}^{\text{C}}$  (**5a, b**) se presenta a frecuencias menores (ca. 5.6 ppm,  $^3J = 8.1$  Hz) como un doblete por acoplamiento con el protón axial del ciclohexilo.

**Tabla 1.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  de los compuestos **3a,b-5a,b** en  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  en ppm con respecto al TMS).

Compuesto	N-H <sup>A</sup>	H-2	H-3	AA'BB'	N-H <sup>B</sup>	N-H <sup>C</sup>
<b>3a<sup>a</sup></b>	8.78	3.57	2.85	7.20-7.32		
<b>3b<sup>b</sup></b>	8.89	3.49	2.84	7.15-7.30		
<b>4a<sup>c</sup></b>	8.78	3.60	2.93	7.41-7.75	7.30	
<b>4b<sup>d</sup></b>	8.96	3.40	2.94	7.42-7.76	7.30	
<b>5a<sup>e</sup></b>	8.76	3.53	2.85	7.25-7.75	5.90	5.58
<b>5b<sup>f</sup></b>	8.95	3.47	2.86	7.18-7.64	5.61	5.63

a) 8.87 (1H, s, H-4'), 8.00 (1H, d, H-5'), 7.44 (1H, t, H-6'), 7.75 (1H, t, H-7'), 7.49 (1H, d, H-8').

b) 8.00-8.29 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido).

c) 8.84 (1H, s, H-4'), 7.98 (1H, d, H-5'), 7.50 (1H, t, H-6'), 7.78 (1H, t, H-7'), 7.42 (1H, d, H-9').

d) 8.00-8.32 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido).

e) 8.62 (1H, s, H-4'), 7.95 (1H, d, H-5'), 7.41 (1H, t, H-6'), 7.74 (1H, t, H-7'), 7.46 (1H, d, H-9'), 0.97-1.65 (H del ciclohexilo).

f) 8.01-8.31 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido), 0.95-1.75 (H del ciclohexilo).

Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , correspondientes a la cumarina **1**, se encuentran en la literatura [8]. Sin embargo, es conveniente destacar que la señal correspondiente al hidrógeno H-4 aparece como una señal simple en 8.49 ppm, debido a la desprotección del carbonilo del éster. Al formarse la amida, esta señal se recorre a frecuencias mayores, observándose entre 8.62 y 8.87 ppm (**3a-5a**) (pie de la Tabla 1). Por otra parte, el carbonilo lactónico del anillo de la cumarina se recorre a mayores frecuencias, de 156.4 ppm en el carboxilato de etilo de la cumarina **1** a 159.8-160.4 ppm, en (**3a-5a**) (pie de la Tabla 2). Estos hechos sugieren un cambio en el esquema de enlace del anillo de la cumarina. En las amidas **3a-5a** existe una menor tendencia a deslocalizar la densidad electrónica hacia el carbonilo exocíclico que hacia el carbonilo lactónico (debido a la formación de la amida). Por el contrario, en el éster **1**, la deslocalización electrónica se da tanto hacia el carbonilo lactónico como hacia el carbonilo exocíclico.

## Parte experimental

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Electrothermal IA 9100 y no están corregidos. Los espectros de IR se hicieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC. Los espectros de RMN se adquirieron en un espectrómetro Varian Mercury 300 ( $^1\text{H}$  300.07,  $^{13}\text{C}$  75.45 MHz), utilizando TMS como referencia interna. Los datos de análisis elemental fueron obtenidos en un equipo de Análisis Elemental Perkin-Elmer 2400.

**Cumarin-3-carboxilato de etilo (1).** Preparado según la literatura [7] a partir de 2.44 g (0.02 mol) de salicilaldehído y 4.16 g (0.026 mol) de malonato de dietilo para obtener 3.29 g de **1** (80 %): IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1764 (C=O), 1606 (=C-H)  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (1H, s, H-4), 7.93 (1H, d, H-5), 7.39 (1H, dd, H-6), 7.74 (1H, dd, H-7), 7.45 (1H, d, H-8), 4.30 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (3H, q,  $\text{CH}_3$ ), 8.76 (t, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.4 (C-2), 118.9 (C-3), 149.0 (C-4), 130.7 (C-5), 125.3 (C-6), 134.7 (C-7), 116.6 (C-8), 154.5 (C-9), 163.0 (C-11), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### *N*-(2-feniletil)-2-oxo-2*H*-1-benzopiránil-3-carboxamida (**3a**).

En 50 mL de etanol se refluieron por 24 h una mezcla del compuesto **1** (5.0 g, 22.7 mmol) y fenetilamina (3.0 mL, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y lavó con etanol frío. El sólido amarillo resultante fue secado al vacío para obtener **3a** como cristales color blanco (3.4 g, 56 %): pf 178-180 °C, IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3325 (N-H), 1705 (C=O lactona), 1656 (C=O amida), 1608 (=C-H)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. C, 73.69; H, 5.15; N, 4.77, calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ; C, 74.34, H, 5.19, N, 4.20 %, encontrado.

### 4-nitro-*N*-(2-feniletil)benzamida (**3b**).

A una mezcla de 3.0 g (16.1 mmol) de cloruro de *p*-nitrobenzoilo y 2.9 g (16.1 mmol) de trietilamina en 25 mL de THF, se adicionaron, lentamente y con agitación vigorosa, 1.9 g de fenetilamina (16.1 mmol, 1 eq.) en atmósfera de nitrógeno y en baño de hielo. La mezcla resultante se dejó reaccionar, con agitación constante, por 24 h. El sólido resultante se filtró y lavó con 5 mL de agua y posteriormente se secó al vacío, para obtener **3b** como cristales color naranja (3.51 g, 80.4 %): pf 147-149 °C, IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3252 (N-H), 1636 (C=O amida)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. C, 66.65; H, 5.21; N, 10.36, calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ ; C, 65.99; H, 5.39; N, 9.70 %, encontrado.

### 4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiránil-3-carboxamidil)etil]bencen-sulfonamida (**4a**).

A una solución de **3a** (1.0 g, 3.4 mmol) en diclorometano (15 mL) y en baño de hielo, le fueron adicionados gota a gota y con agitación vigorosa, 1.13 mL de ácido clorosulfónico (16.9 mmol, 5.0 eq.). La mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 1 h. Se vació sobre una mezcla de agua y hielo. El sólido formado se filtró y lavó con agua fría, para después disolverse en 20 mL de dioxano. A la disolución anterior se le adicionaron 5 mL de hidróxido de amonio y se dejó en agitación por 1 h en baño de hielo. El sólido resultante se filtró y secó al vacío para obtener **4a** como un sólido color blanco (0.64 g, 50 %). pf 230 °C desc.; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3346 (N-H), 3245 ( $\text{SO}_2\text{N-H}$ ), 1698 (C=O lactona), 1653 (C=O amida), 1607 (=C-H)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. C, 52.87; H, 4.18; N, 6.85; calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_5\cdot\text{HCl}$ ; C, 53.91; H, 4.44; N, 5.94 %, encontrado.

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **3a,b-5a,b** en DMSO- $d_6$ . ( $\delta$  en ppm con respecto al TMS).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>3a</b> <sup>a</sup>	160.7	40.5	34.8	138.8	128.0	128.3	125.8
<b>3b</b> <sup>b</sup>	164.5	41.1	34.9	139.3	128.7	128.3	126.1
<b>4a</b> <sup>c</sup>	160.5	40.1	34.5	143.0	128.8	125.4	141.8
<b>4b</b> <sup>d</sup>	164.7	40.6	34.6	143.6	128.8	125.7	142.1
<b>5a</b> <sup>e</sup>	161.1	40.5	34.7	145.0	128.1	126.3	141.0
<b>5b</b> <sup>f</sup>	164.7	40.9	34.6	145.9	127.7	126.5	140.3

a) 159.9 C2', 118.6 C3', 147.1 C4', 118.4 C5', 129.5 C6', 124.8 C7', 133.8 C8', 115.8 C9', 153.4 C10'.

b) 140.2 C1', 128.6 C2', 123.5 C3' y 148.9 C4'.

c) 159.8 C2', 118.5 C3', 147.1 C4', 118.4 C5', 129.9 C6', 124.8 C7', 133.8 C8', 115.8 C9', 153.4 C10'.

d) 140.1 C1', 128.7 C2', 123.6 C3' y 149.0 C4'.

e) 160.4 C2', 118.9 C3', 147.5 C4', 118.5 C5', 130.3 C6', 125.2 C7', 134.1 C8', 116.1 C9', 153.0 C10', carbonos del ciclohexilo en 24.8, 25.3, 33.3 y 48.0 ppm.

f) 140.2 C1', 128.7 C2', 123.6 C3' y 148.9 C4', carbonos del ciclohexilo en 24.6, 25.5, 33.4 y 47.5 ppm.

**4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonamida (4b).** Se sintetizó en forma similar a la descrita para **4a**, a partir de **3b** (1.0 g, 3.7 mmol) utilizando 20 mL de una mezcla de  $\text{CCl}_4$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:1) como disolvente. El sólido blanco resultante se neutralizó y secó al vacío para obtener 0.875 g (67.7 %) de **4b**: pf 158-160 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3307 (N-H), 1635 (C=O amida)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. C, 44.61; H, 4.48; N, 10.40, calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; C, 44.21; H, 3.97; N, 11.18 %, encontrado.

***N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (5a).** A una mezcla de **4a** (135 mg, 0.4 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (248 mg, 1.8 mmol, 5 eq.) en 10 mL de THF, se adicionaron, lentamente y con agitación, 45.1 mg (0.4 mmol, 1 eq.) de isocianato de ciclohexilo. La mezcla se refluó por 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 50 mg (27.1 %) de **5a** como un sólido blanco: p.f. = 158-160 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3334 (N-H), 1709 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. : C, 52.71; H, 6.18; N, 7.37, calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{SO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . C, 52.23; H, 5.68; N, 6.61 % encontrado.

***N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (5b).** Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para **5a**, a partir de **4b** (0.5 g, 1.43 mmol) y utilizando 25 mL de una mezcla 1:1 de dioxano-acetona (20 mg, 30.0 %): pf 129-132 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1326 (NH), 1626 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. C, 40.37; H, 7.07; N, 8.55, calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{SO}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ; C, 40.61; H, 6.33; N, 7.33 % encontrado.

## Agradecimientos

Se agradece el apoyo financiero a la Coordinación General de Posgrado e Investigación del Instituto Politécnico Nacional, para el programa 5201.

## Referencias

1. Velasco, A.; Lorenzo, P.; Serrano, J. S.; Andrés-Trelles, F. *Farmacología de Velázquez*, Interamericana-McGraw Hill: Madrid, **1994**, pp. 864-868.
2. Litter, M.; *Farmacología Experimental y Clínica*, El Ateneo: Buenos Aires, **1988**, pp. 955-963.
3. Girardin, E.; Devolx, B. C. *Therapie* **1991**, *46*, 311-314; Okamoto, Y.; Tsuru, Y.; Ishida, H. *Diabetes Front* **1990**, *1*, 603-608.
4. Englert, H. C.; Gerlach, U.; Goegelien, H.; Hartung, J.; Heitsch, H.; Mania, D.; Schidler, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1085-1098.
5. Hitzel, V.; Geisen, K.; Weyer, R.; Ritzel, H. (Hoechst A-G), *J. Ger. Offen. DE 3,210,063*, Chem. Abstr. 1983, p. 487, 1984, vol. 100.; Hitzel, V.; Weyer, R.; Geisen, K.; Ritzel, H. (Hoechst A-G), *J. Ger. Offen. DE 3,209,866*; *Chem. Abstr.* 1983, p. 440, **1984**, vol. 100.
6. Stephon, R. L.; Niedbala, R. S.; Scharay, K. J.; Heidel, N. D. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 339-342.
7. Bonsignore, L.; Cottiglia, F.; Maccionini, A. M.; Secci, D.; Lavagna, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 573-577.
8. Martínez-Martínez, F. J.; Padilla-Martínez, I. I.; Trujillo-Ferrara, J. *Magn. Res. Chem.* **2001**, *39*, 765-767.