

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ D'IMINOÉTHERS N-FONCTIONNALISÉS : SYNTHÈSE DE PYRAZOLO[4,3-*e*]-1,2,4-TRIAZOLO[1,5-*c*] PYRIMIDINES

Anis Romdhane, Belsem Trimeche, Saoussen Hammami, Rafik Gharbi,
M'Hamed Ali Hamza, Zine Mighri *

*Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et de Synthèse Organique, (99/UR/12-26)
Département de Chimie, Faculté des Sciences de Monastir, 5000 Monastir, Tunisie*

(Reçu le 15 Février 2008, accepté le 5 Juin 2008)

ABSTRACT: New pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **3a-i** have been synthesized through the cyclocondensation of 5-amino-4-iminopyrazolopyrimidines **2a-c** and a series of electrophilic species incorporating one carbon unit.

Keys words: 5-amino-4-iminopyrazolopyrimidines, electrophilic species, pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines.

RESUME: Synthèse de nouveaux pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **3a-i** par cyclocondensation des 5-amino-4-iminopyrazolopyrimidines **2a-c** avec certaines espèces électrophiles apportant un seul carbone.

Mots clés : 5-amino-4-iminopyrazolopyrimidines, espèces électrophiles, pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines.

INTRODUCTION :

Le présent travail de recherche illustre notre effort continu tendant à valoriser la réactivité d'iminoéthers permettant la synthèse de divers hétérocycles pouvant être biologiquement actifs [1-3]. Nous décrivons dans ce qui suit la préparation de certains composés hétérocycliques tricycliques de type pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3** à partir d'iminoéthers *N*-fonctionnalisés **1** en deux étapes.

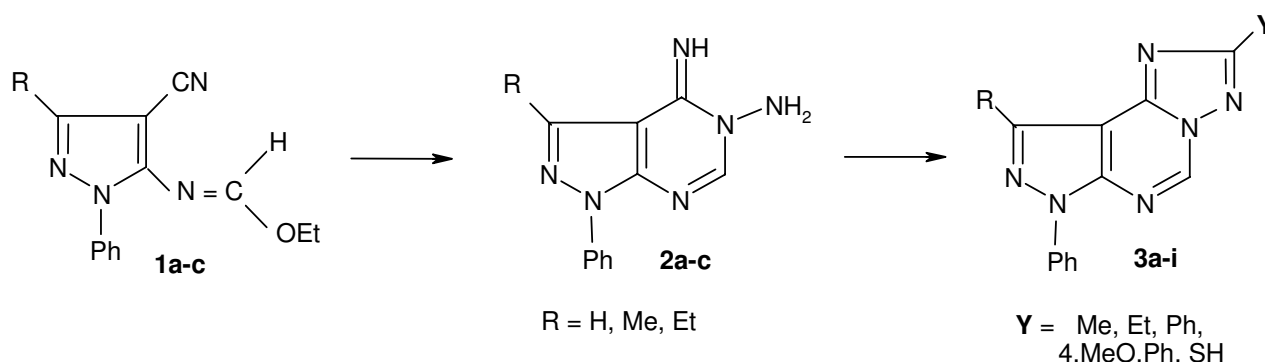


Schéma 1

Notons que certains hétérocycles possédant un fragment triazolopyrimidine sont connus pour leurs effets antibactériens [4,5] et anti-tumoraux [6].

* correspondant

RESULTATS ET DISCUSSION :

Nous avons préparé des 5-amino-4-iminopyrozolo[4,3-*d*]pyrimidines de type **2a-c** en faisant réagir les iminoéthers *N*-fonctionnalisés **1a-c** avec l'hydrazine.

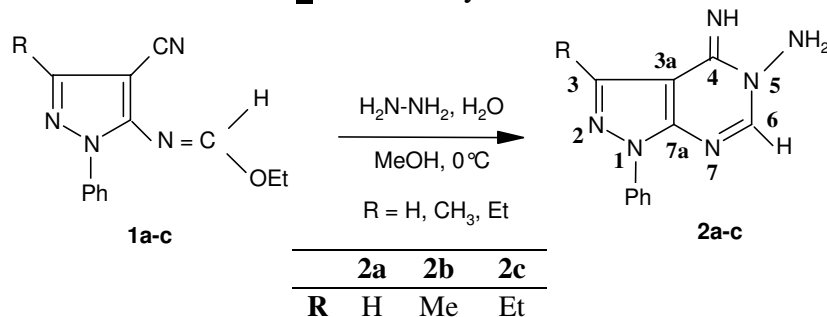


Schéma 2

La formation de ces composés s'explique par un mécanisme faisant intervenir une double attaque de l'hydrazine, sur le carbone imidique (-N=C) et la fonction carbonitrile d'iminoéthers *N*-fonctionnalisés (-CN) [7].

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à l'étude de la réactivité des 5-amino-4-iminopyrozolo[4,3-*d*]pyrimidines de type **2**, ainsi obtenus, avec quelques orthoesters, iminoéthers *N*-substitués et le disulfure de carbone.

On l'a illustrée, au début, par la réaction des 5-amino-4-iminopyrozolo [4,3-*d*]pyrimidines de type **2** avec les orthoesters.

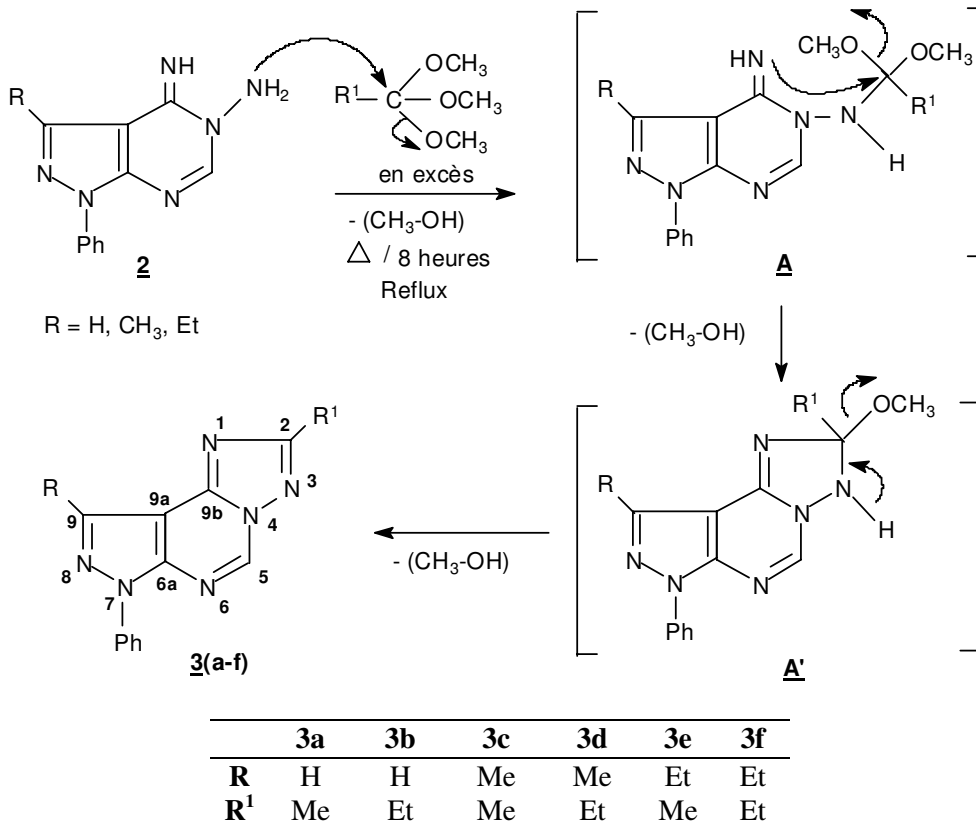


Schéma 3

La chromatographie sur couche mince a permis le suivi de la formation des composés hétérocycliques de type **3a-f**. Du point de vue mécanistique, le groupe nucléophile (-NH₂) d'un hétérocycle de type **2** attaque le carbone électrophile de l'orthoester [4,8] donnant l'intermédiaire **A**

qui se cyclise en **A'** suite à l'attaque du groupe imine (=NH) sur le même site électrophile de l'orthoester. L'intermédiaire **A'** s'aromatise par perte d'une molécule de méthanol, en donnant des pyrazolotriazolopyrimidines de type **3a-f**.

Ces résultats nous ont motivés à étendre ce type de condensation aux iminoéthers *N*-substitués de type (**I**), pouvant permettre l'accès à de nouvelles structures hétérocycliques azotées.

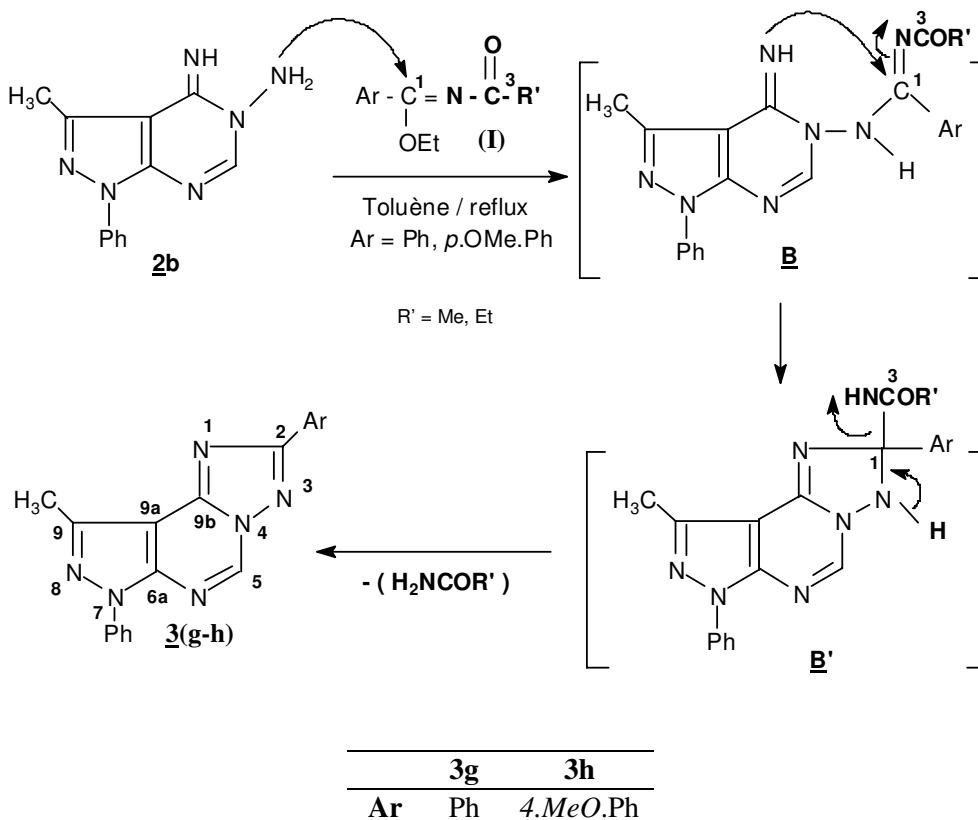


Schéma 4

Expérimentalement, cette réaction a donné exclusivement des pyrazolotriazolopyrimidines de type **3g-h**. Du point de vue mécanistique, la réaction commence par une attaque nucléophile, du groupe -NH₂ du réactif **2b**, sur le carbone imidique (C¹) des iminoéthers *N*-substitués (**I**). L'intermédiaire **B** ainsi obtenu se cyclise, suite à une deuxième attaque nucléophile du groupe imine (=NH) sur le même site électrophile (C¹), en **B'** qui s'aromatise en donnant des pyrazolotriazolopyrimidines de type **3g-h** par perte d'une molécule d'amide primaire (H₂NCOR'). Notons que dans cette réaction, les iminoéthers *N*-substitués (**I**) ont réagi avec l'intermédiaire **2b** comme biélectrophiles-1,1 illustrant la meilleure réactivité du carbone imidique (C=N) par rapport au carbone du groupe acyle (-CO-R).

De la même façon, on a fait réagir un excès de disulfure de carbone sur l'intermédiaire **2b** en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine (schéma 5). Le sel **C**, ainsi obtenu, a subi une déshydrosulfuration (-H₂S) suite à l'addition d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène (30%). L'intermédiaire **C'** obtenu se cyclise suite à l'addition du groupe imine (=NH) sur le carbone de la fonction thioisocyanate (-N=C=S). Notons que la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince.

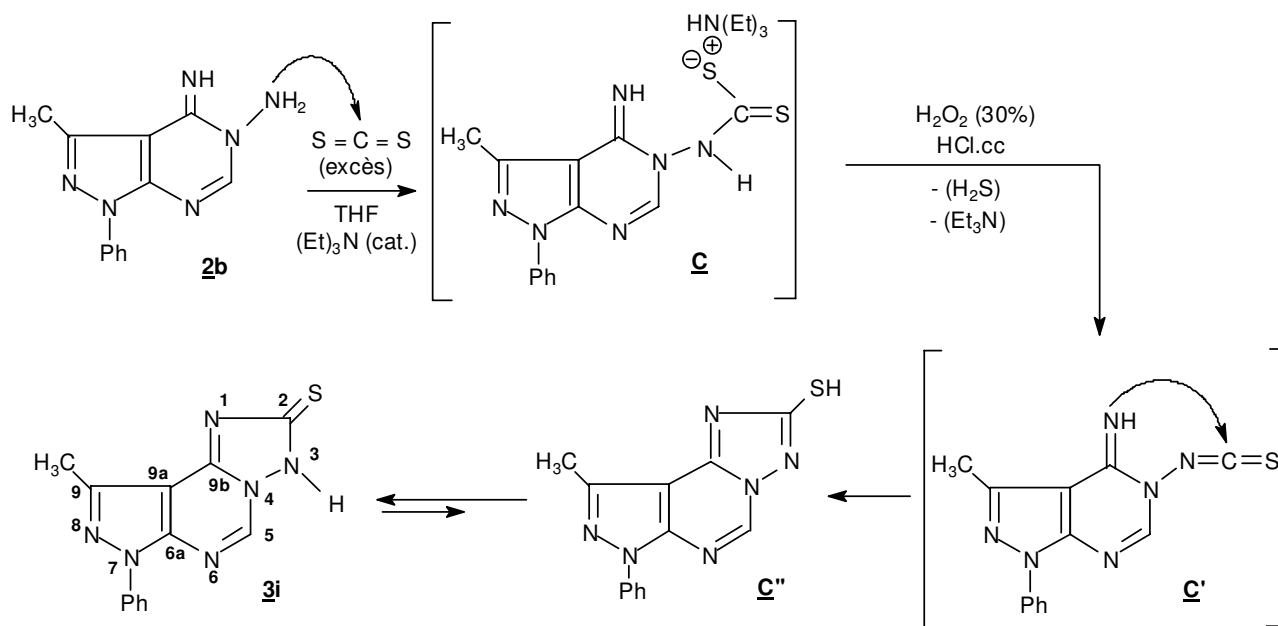


Schéma 5

Les hétérocycles de type **3i** peuvent se tautomériser en iminethiols **C''**, or on a constaté d'après les données spectroscopiques que l'équilibre tautomère est déplacé vers la forme thioamide **3i** vu l'acidité supérieure du groupe -SH par rapport à celle du groupe -NH, ce qui est en accord avec les données bibliographiques [9].

Nos études spectroscopiques (RMN 1D : ^1H , ^{13}C) et spectrométriques (masse en mode : IE et FAB^+) consolidées par nos recherches bibliographiques nous ont permis de confirmer la formation des pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines de type **3**.

- L'examen des spectres de RMN du ^1H des produits **2** et **3** montre l'apparition des nouveaux signaux relatifs aux groupements introduits par les espèces électrophiles utilisées.
- Les données des spectres de RMN du ^{13}C confirment les structures de type **3** proposées. On note en particulier l'apparition des signaux déblindés relatifs aux carbones quaternaires C_2 du cycle triazolique dont le déplacement chimique est compris entre 161,8 et 171,7 ppm ce qui est en accord avec la littérature [10-11].
- Afin de mieux confirmer la structure des produits de type **3** on a eu recours à la spectrométrie de masse en mode (IE) et (FAB^+) qui font apparaître, en particulier, les pics ioniques attribuables respectivement aux ions $[\text{M}^+]$ et $[\text{MH}^+]$.

Dans la partie expérimentale, nous donnons les principaux résultats spectroscopiques et spectrométriques confirmant les structures proposées.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons préparé dans un premier temps les 5-amino-4-iminopyrazolo[4,3-*e*]pyrimidines de type **2** à partir d'iminoéthers *N*-fonctionnalisés **1**. Nous avons par la suite préparé de nouvelles pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines de type **3** par condensation des pyrazolopyrimidines **2** avec des réactifs électrophiles incluant un seul carbone aux produits de condensation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le CDCl_3 sur un spectromètre Bruker 300 MHz. 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 . Les constantes de couplages sont exprimées en Hz. Pour la RMN du ^1H , la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s: singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet.

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode impact électronique sur un spectromètre Automass Multi Thermo Finnigan (IE, 70 eV) et en mode FAB⁺ sur un spectromètre MR-SX102.

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

Les iminoéthers de type **1** ont été préparés à partir des aminopyrazoles correspondants [12-13] selon le mode opératoire décrit dans la littérature [7]

Synthèse des pyrazolopyrimidines de type **2** :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on verse 0.1 mole d'iminoéther *N*-substitué de type **1** dans 100 mL de méthanol, puis on ajoute goutte à goutte un excès d'hydrazine (10 équivalents) sous agitation à froid. On arrête la réaction suite à l'apparition d'un précipité blanc dans le milieu réactionnel. On laisse revenir le mélange à la température ambiante. Le produit ainsi obtenu par filtration est ensuite lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique. Nous donnons les principales caractéristiques physiques des réactifs de type **2** synthétisés.

5-amino-4-imino-1-phénylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **2a** : (Rdt = 85%); PF : 164 °C ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,72 (s, 2H, NH_2), 6,85 (s, 1H, =NH), 7,24-7,73 (m, 5H_{arom}), 8,10 (s, 1H, H₆), 8,62 (s, 1H, H₃) ; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 104,1 (C_{3a}), 123,2-139,1 (C_{arom}), 145,7-155,6 (C₃, C₄, C_{7a}), 151,1 (C₆).

5-amino-4-imino-3-méthyl-1-phénylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **2b** : (Rdt = 80%); PF : 186 °C ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,61 (s, 3H, CH_3 -), 4,76 (s, 2H, NH_2), 6,80 (s, 1H, =NH), 7,20-7,93 (m, 5H_{arom}), 8,01 (s, 1H, H₆) ; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3 -), 103,5 (C_{3a}), 122,5-138,7 (C_{arom}), 145,2-155,9 (C₃, C₄, C_{7a}), 150,7 (C₆).

5-amino-3-éthyl-4-imino-1-phénylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **2c** : (Rdt = 60%); PF : 173 °C ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (t, 3H, CH_3 - CH_2 -), 2,85(q, 2H, CH_3 - CH_2 -), 4,63 (s, 2H, NH_2), 6,83 (s, 1H, =NH), 7,19-7,80 (m, 5H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H₆) ; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13,3 (CH_3 - CH_2 -), 22,4 (CH_3 - CH_2 -), 103,1 (C_{3a}), 122,6-138,7 (C_{arom}), 144,8-145,7 (C₃, C₄, C_{7a}), 150,7 (C₆).

Synthèse des pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **3a-e** :

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on prépare un mélange formé de 2 mmol de pyrazolopyrimidine de type **2**, 20 mmol d'orthoesters. Le mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Notons que la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) et confirme l'apparition d'une seule nouvelle tâche. Le produit obtenu après refroidissement sous forme de précipité blanc est recristallisé dans l'éthanol.

Nous donnons ci-après les principales caractéristiques physiques relatives aux hétérocycles de type **3a-e**.

2-méthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3a** : Solide blanc (Rdt = 78 %); PF : 162 °C ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,66 (s, 3H, CH_3 -), 7,36-8,11 (m, 5H_{arom}), 8,51 (s, 1H, H₉), 9,09 (s, 1H, H₅); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,5 (CH_3 -), 103,7 (C_{9a}), 122,3-138,3 (C_{arom}., C₅), 145,9-148,1 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 165,3 (C₂); Masse (IE) *m/z* (rel.Int.%) : 250 [M^+] (100), 249 (33), 222 (10), 182 (7), 77 (38), 51 (10).

2-éthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3b** : Solide blanc (Rdt = 85 %); PF : 162 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,55 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 3,27 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 7,36-8,12 (m, 5H_{arom}), 9,18 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 13,1 (CH₃-CH₂-), 22,1 (CH₃-CH₂-), 102,9 (C_{9a}), 122,1-138,5 (C_{arom.}, C₅), 144,2-149,2 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 155,3 (C₂); Masse (IE) m/z (rel.Int.%) : 264 [M⁺] (100), 236 (67), 249 (35), 236 (9), 77 (27), 51 (12).

2,9-diméthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3c** : Solide blanc (Rdt = 81 %); PF : 165 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,62 (s, 3H, -CH₃), 2,84 (s, 3H, -CH₃), 7,37-8,18 (m, 5H_{arom}), 9,01 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 14,1 (CH₃-), 14,8 (CH₃-), 103,3 (C_{9a}), 122,2-138,6 (C_{arom.}, C₅), 143,4-149,1 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 165,9 (C₂); Masse (IE) m/z (rel.Int.%) : 264 [M⁺] (100), 249 (35), 236 (11), 77 (31), 51 (14).

2-éthyl-9-méthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3d** : Solide blanc (Rdt = 68 %); PF : 172 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,41 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,81 (s, 3H, -CH₃), 2,98 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 7,29-8,06 (m, 5H_{arom}), 9,01 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 12,6 (CH₃-), 14,2 (CH₃-), 22,8 (-CH₂-), 103,6 (C_{9a}), 122,6-138,8 (C_{arom.}, C₅), 143,7-149,2 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 170,9 (C₂); Masse (IE) m/z (rel.Int.%) : 278 [M⁺] (83), 277 (63), 222 (19), 103 (28), 77 (100), 51 (6).

9-éthyl-2-méthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3e** : Solide blanc (Rdt = 78 %); PF : 170 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,54 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,67 (s, 3H, -CH₃), 3,24 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 7,37-8,12 (m, 5H_{arom}), 9,06 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 12,4 (CH₃-CH₂-), 14,1 (CH₃-), 22,6 (-CH₂-), 103,6 (C_{9a}), 122,6-138,6 (C_{arom.}, C₅), 143,7-149,2 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 170,9 (C₂); Masse (IE) m/z : (rel.Int.%) : 278 [M⁺] (100), 277 (90), 263 (25), 236 (36), 77 (68), 51 (35).

2,9-diéthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3f** : Solide blanc (Rdt = 82 %); PF : 173 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,39 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 1,47 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,95 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 3,17 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 7,26-8,05 (m, 5H_{arom}), 9,02 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 12,6 (CH₃-), 13,3 (CH₃-), 22,4 (-CH₂-), 22,8 (-CH₂-), 102,9 (C_{9a}), 122,5-138,8 (C_{arom.}, C₅), 146,8-149,2 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 170,8 (C₂); Masse (IE) m/z (rel.Int.%) : 292 [M⁺] (100), 291 (88), 277 (14), 236 (6), 77 (22), 51 (5).

Synthèse des pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **3g-h** :

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur et d'un réfrigérant surmonté par un tube de CaCl₂, on prépare un mélange formé d'une mmol d'iminoéther *N*-acylé, 1,15 mmol de pyrazolopyrimidine **2b** et 50 mL de toluène anhydre. Le mélange est chauffé jusqu'à l'épuisement de réactif de départ. Notons que la réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM), celle-ci confirme l'apparition d'une seule nouvelle tâche. Après refroidissement, on concentre le brut réactionnel à l'évaporateur rotatif ; le résidu obtenu est purifié par la suite, sur une colonne de gel de silice éluée par un mélange éther de pétrole - acétate d'éthyle (80-20). Dans tous les cas, les produits solides obtenus ont été identifiés aux pyrazolotriazolopyrimidines de type **3g-h**.

Nous donnons ci-après les principales caractéristiques physiques relatives aux hétérocycles de type **3g-h**.

9-méthyl-2,7-diphénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3g** : Solide blanc (Rdt= 74 %); PF : 176 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,93 (t, 3H, CH₃-), 7,37-8,40 (m, 10H_{arom}), 9,15 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 14,1 (CH₃-), 103,5 (C_{9a}), 122,1-138,4 (C_{arom.}, C₅), 143,6-149,1 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 165,7 (C₂), Masse FABMS m/z : 326 [MH⁺].

2-(4-méthoxyphényl)-9-méthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine **3h :** Solide blanc (Rdt = 81 %); PF : 175 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,93 (t, 3H, CH₃-), 3,98 (s, 3H, -OCH₃), 7,02-8,31 (m, 9H_{arom}), 9,13 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 14,1 (CH₃-), 55,5 (-OCH₃), 102,3 (C_{9a}), 114,2-138,5(C_{arom.}, C₅), 143,6-149,3 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 161,8 (C₂), Masse FABMS m/z : 326 [MH⁺].

Synthèse des pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **3i**:

On ajoute à une solution de 2 mmol de pyrazolopyrimidine **2b** et de 50 ml de THF, placée dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, 12 mmol de disulfure de carbone CS₂ et 2 mmol de triéthylamine. Le mélange est porté sous agitation à une température voisine de 0°C. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après 30 minutes d'agitation on ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 6 mmol d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (30%) à une température voisine de 0°C. Une fois l'addition terminée, on acidifie le mélange par une solution concentrée de HCl, ensuite on récupère la phase organique après filtration et extraction par l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant comme phase mobile : CHCl₃ / AcOEt (7,5-2,5). Nous donnons les principales caractéristiques relatives à l'hétérocycle **3i** :

9-méthyl-7-phénylpyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine-2-thione **3i :** Solide blanc (Rdt = 76 %); PF : 164 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,65 (t, 3H, CH₃-), 2,45 (s, 1H, -NH), 7,38-8,09 (m, 5H_{arom}), 9,30 (s, 1H, H₅); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 13,9 (CH₃-), 102,4 (C_{9a}), 121,7-139,5 (C_{arom.}, C₅), 142,7-147,5 (C_{6a}, C₉, C_{9b}), 170,4 (C₂) ; Masse (IE) m/z (rel.Int.%) : 282 [M⁺] (6), 291 (8), 280 (40), 265 (18), 77 (100), 51 (40).

REFERENCES

- [1] A. Harizi, A. Romdhane, Z. Mighri, *J. Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5833-5836.
- [2] A. Romdhane, R. Gharbi and Z. Mighri, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2003**, 5 (2), 189-192.
- [3] A. Romdhane, R. Gharbi and Z. Mighri, *Heterocycl. Commun.*, **2004**, 10, 151-156.
- [4] A. M. El-Agrody, M. S. Abd El-Latif, N. A. El-Hady, A. H. Fakery, A. H. Bedair, *Molecules*, **2001**, 6, 519-527.
- [5] G. D. Chaitanya, D. S. Rina, *Molecules*, **2002**, 7, 554-565.
- [6] X. L. Zhao, Y. F. Zhao, S. C. Guo, H. S. Song, D. Wang, P. Gong, *Molecules*, **2007**, 12, 1136-1146.
- [7] E. I. Al-Afaleq, S. A. Abushait, *Molecules*, **2001**, 6, 621-638.
- [8] M. E. A. Zaki, *Molecules*, **1998**, 3, 71-79.
- [9] U. Urleb, R. Neidlein, W. Kramer; *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 433.
- [10] B. Elotamani, M. El-Mahi, M. Essassi, *C. R. Chimie*, **2002**, 5, 517-523.
- [11] O. Bekircan, H. Bektas, *Molecules*, **2006**, 11, 469-477.
- [12] H. Jahine, A. Sayed, H. A. Zaher, O. Sherif, *Ind. J. Chem.*, **1977**, 15B, 250-251.
- [13] A. K. El-Shafei, A. M. Soliman, A. A. Sultan, A. M. El-Sghaier, *Gazz. Chim. Ital.*, **1995**, 125, 115-118.