

SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ D'UN NOUVEAU DÉRIVÉ 4-OXOCOUMARINIQUE

Belsem Trimèche^a, Rafik Gharbi^b, Anis Romdhane^a, Saoussen Hammami^a, Sameh Attia^a,
Zine Mighri^{a*}

^a *Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et de Synthèse Organique
Faculté des Sciences de Monastir - 5000, Monastir, Tunisie*

^b *Ecole Préparatoire aux Académies Militaires de Sousse, Avenue du Maréchal Tito, 4029 Sousse, Tunisie*

(Reçu le 13 Février 2009, accepté le 3 Juin 2009)

ABSTRACT : We describe in this work a synthetic methodology of the preparation of the ethyl-2-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-3-diméthylaminopropanoate (**4**) and its further use as a key intermediate to prepare some *N*-substituted 3-(aminométhylène)-4-oxocoumarines. All prepared compounds have been fully characterized by mass spectrometry, ¹H, ¹³C and 2D NMR techniques (HMQC HMBC and NOESY).

RESUME: Nous décrivons dans ce travail une méthodologie de synthèse du 2-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-3-diméthylaminopropanoate d'éthyle (**4**) et son utilisation comme intermédiaire pour la préparation de différentes 3-(aminométhylène)-4-oxocoumarines *N*-substituées **5**, **6** et **7**. Tous les produits ont été complètement caractérisés par spectrométrie de masse et RMN ¹H, ¹³C et différentes techniques de la RMN 2D (HMQC, HMBC et NOESY).

INTRODUCTION

Les coumarines naturelles ou synthétiques sont des composés particulièrement recherchés pour leurs activités pharmacologiques [1] et présentent également des applications dans la famille des colorants lasers [2]. D'un autre côté, la lecture de la littérature relative à la chimie des coumarines nous a permis de remarquer l'intérêt que présente l'association d'un motif hétérocyclique au squelette coumarinique [3-5]. A ce propos, des molécules, relativement complexes, continuent de faire l'objet de synthèses totales [6,7]. On cite alors l'activité antibiotique de la Chlorobiocine et de la Coumermycine, ainsi que les propriétés anti-tumorales prouvées de la Novobiocine [8,9].

La 4-hydroxycoumarine **1** qui possède, elle-même, des propriétés anticoagulantes prouvées [10], représente, un synthon particulièrement intéressant, souvent convoité en chimie hétérocyclique, ceci pour la richesse de sa réactivité [11,12].

Dans ce sens, nous portons, depuis quelques années, un intérêt particulier à la préparation de structures hétéro-coumariniques à partir de la 4-hydroxycoumarine [13-16].

Ainsi, dans le but de relier le squelette coumarinique à un autre hétérocycle d'intérêt biologique non moins important, nous avons transformé la 4-hydroxycoumarine **1** en la fonctionnalisant sur sa position 3 par un reste 2-(éthényl)amino-3-diméthylaminopropénoate d'éthyle. Le synthon **4**, ainsi obtenu, a été opposé à certains binucléophiles.

Pour ce travail nous nous sommes inspirés des études développées par l'équipe de B. Stanovnik [17,18] et relatives à la préparation de précurseurs de type 2-[2',2'-bis(acyl)-1'-méthényl]amino-3-diméthylamino-propénoate d'alkyles selon la méthode générale décrite dans le schéma 1, puis leur utilisation comme bi-électrophiles vers la synthèse d'une multitude de poly-hétérocycles intéressants.

* correspondant, e-mail : zinemighri@voila.fr

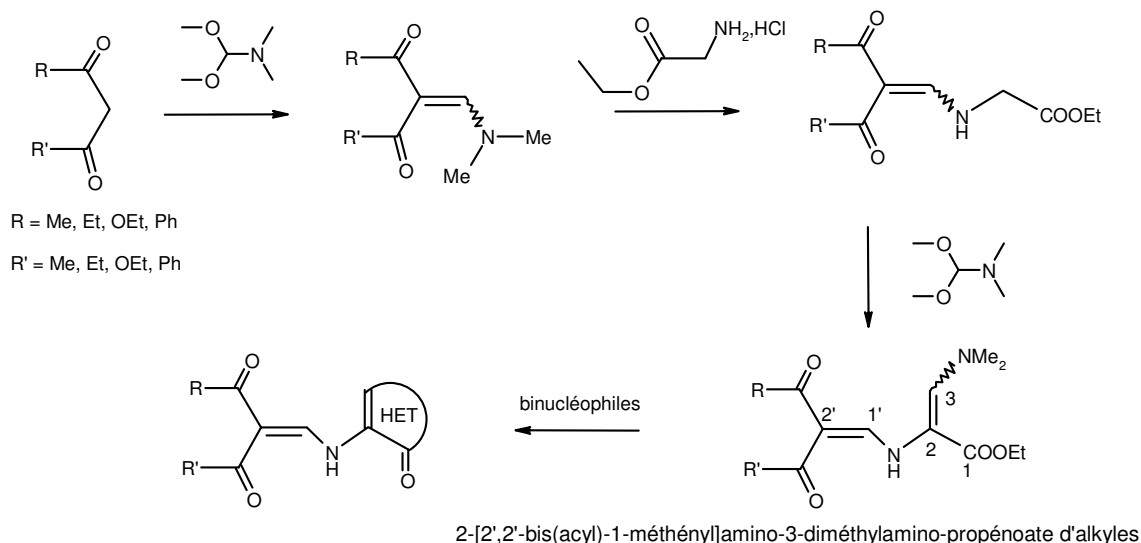


Schéma 1

RESULTATS ET DISCUSSION :

Notre but, ici, est de relier le squelette coumarinique à un autre hétérocycle d'intérêt biologique. Nous avons donc mis au point une première séquence réactionnelle d'accès à notre *intermédiaire clef* 1,3-bi-électrophile : le 2-(2,4-dioxochroman-3-ylidène-méthyl)amino-3-diméthylaminopropanoate d'éthyle **4** (Schéma 2). Le composé énaminique **2** synthétisé à partir de la 4-hydroxycoumarine **1** [19,20]. traité par l'ester de la glycine conduit au mélange des deux isomères (*Z*) et (*E*) du *N*-(méthylène-4-oxocoumarinyl)glycinate d'éthyle **3**. Le traitement du mélange d'isomères (3*Z*+3*E*) avec le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal a conduit à la formation des deux diastéréoisomères **4a** (*Z,E*) et **4b** (*Z,Z*) du 2-(2,4-dioxochroman-3-ylidène-méthyl)amino-3-diméthylaminopropanoate d'éthyle **4**.

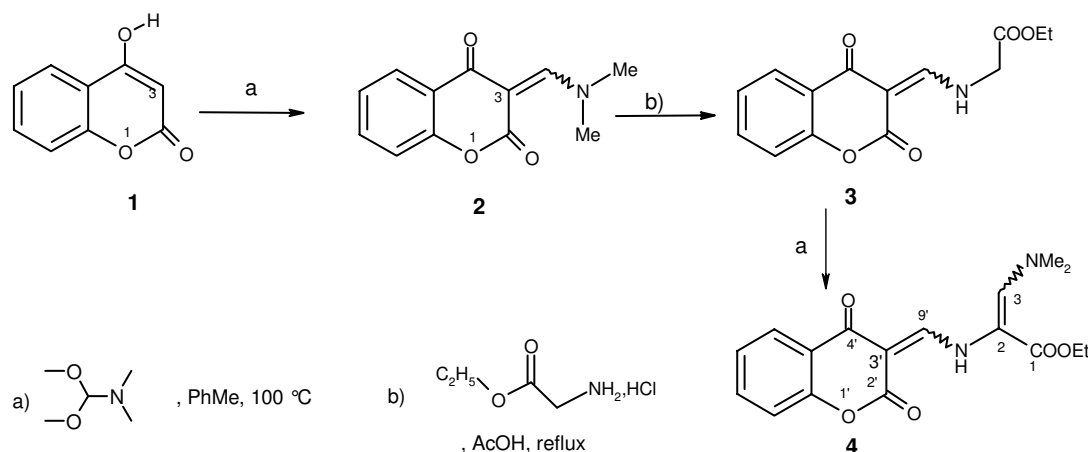


Schéma 2

Les dédoublements observés sur les spectres de RMN ¹H (DMSO-*d*₆) du produit majoritaire noté **4a** indiquent qu'un équilibre s'établit entre les formes (2*Z*,3'*E*) et (2*E*,3'*Z*) en solution dans le diméthylsulfoxyde deutérié, une constatation similaire a été antérieurement évoquée [21,22]. Les spectres de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) des composés **4a** et **4b**, indiquent la présence de

certaines signaux caractéristiques tels que les proton de groupe éthoxy et celle de deux méthyles ($N(Me)_2$). Pour la détermination de leurs formules développées et de leurs stéréochimies, nous avons eu recours à la RMN bidimensionnelle et nous avons repéré des pics essentiels (protons H_9 et H_3) En effet, l'agrandissement du spectre HMBC (corrélations longue distance carbone-proton) du composé **4a** (Figure1) a permis de montrer que le proton H_9 ($\delta=8,27$ ppm) présente des taches de corrélations avec les carbones C_2 ($\delta=162,02$ ppm) et C_4 ($\delta=180$ ppm). Le proton H_3 ($\delta=7,36$ ppm) quant à lui est repérable par sa tâche de corrélation avec chacun des deux carbones méthyliques portés par l'azote.

Concernant la détermination de configuration des doubles liaisons dans la molécule **4a**, l'absence d'un proton dans l'entourage direct du proton éthylénique H_3 exclut évidemment le recours aux effets nOes. Toutefois, sachant qu'un couplage *trans* $^3J_{C-H}$ est supérieur à un couplage *cis*, et sachant qu'une constante de couplage $^3J_{C-H}$ est en général proportionnelle à la surface de la tâche de corrélation proton-carbone correspondante [23], on peut contourner la difficulté et avancer, que la double liaison $C_3=C_9$ est de stéréochimie (*E*). En effet, l'agrandissement du spectre HMBC : (RMN 1H entre 7,0-8,5 ppm et RMN ^{13}C entre 95-185 ppm) montre que la tâche de corrélation H_9-C_4 est de surface nettement plus grande que celle de H_9-C_2 , impliquant que H_9 est en position *trans* par rapport au carbone C_4 (Figure 1).

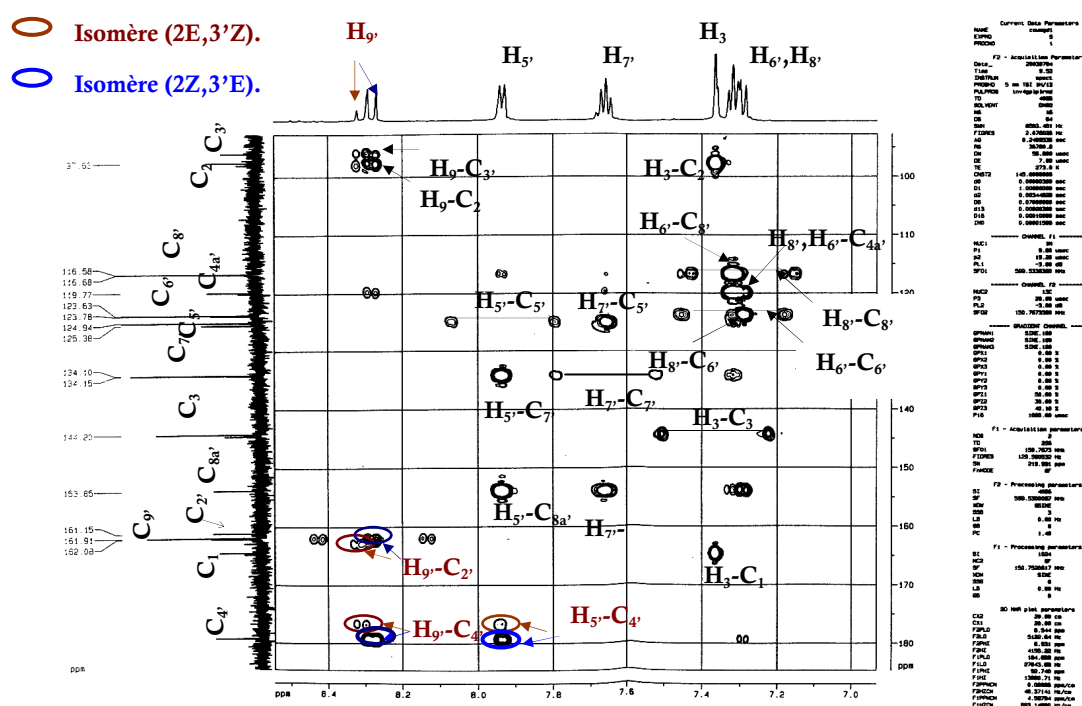


Figure 1 : Aggrandissement de spectre HMBC du composé **4a**

Pour déterminer la stéréochimie de la double liaison $C_2=C_3$ nous nous sommes basés sur le spectre NOESY, dont l'étude montre l'existence d'un effet nOe entre le proton éthylénique H_3 et les protons méthyléniques H_a du groupement éthoxy. Les protons H_3 et H_a se situent, donc, d'un même côté, ceci est en faveur d'une configuration (*Z*).

La coumarine **4a** (*2Z,3'E*) présente en solution dans le diméthylsulfoxyde deutérié un équilibre avec un isomère minoritaire qui est forcément de géométrie (*2E,3'Z*) ou (*2E,3'E*) car il est différent de l'isomère **4b** (*2Z,3'Z*) déjà isolé. Ainsi, selon le même raisonnement déjà effectué pour **4a**, on compare les surfaces de la tâche de corrélations proton-carbone correspondante.

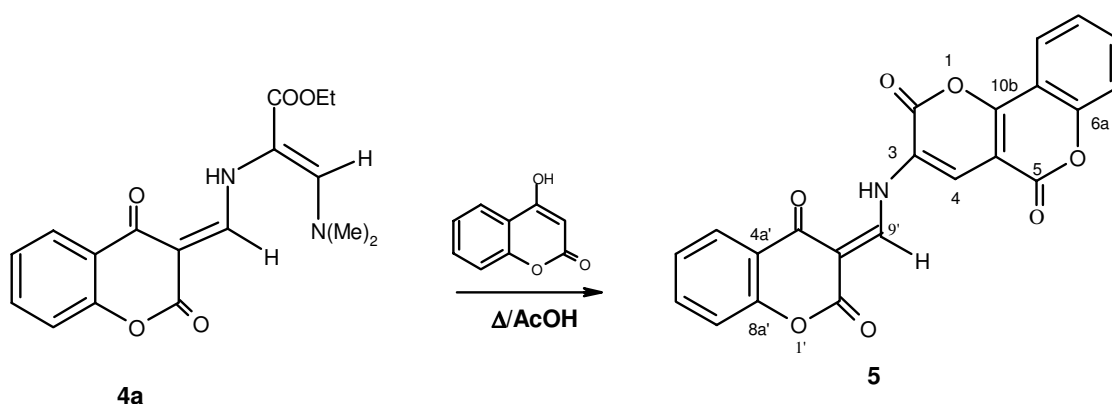


Schéma 5

Une étude en RMN 1D et 2D a permis de définir un jeu de corrélations qui confortent la structure proposée pour **5**. Ainsi, connaissant les déplacements chimiques des protons éthyléniques $H_{9'}$ et H_4 respectivement sous forme de deux singulets vers 9,57 ppm et 8,76 ppm, l'observation du spectre HMBC montre que ces hydrogènes corrélient avec le carbone C_3 (126,5). Le spectre montre aussi que H_4 corrélie en 3J avec les carbones quaternaires C_{10b} (162,7) et C_5 (164,8). Ces corrélations sont en accord avec la structure cyclique **5**.

Afin d'attribuer une géométrie pour la double liaison $C_3=C_{9'}$, nous avons comparé les surfaces des taches de corrélation $C_{4'}-H_{9'}$ et $C_{2'}-H_{9'}$. Nous avançons donc que le produit **5** que l'on isole, est l'isomère majoritaire de géométrie (*E*) observé en RMN en solution dans le $DMSO-d_6$ (Schéma 6).

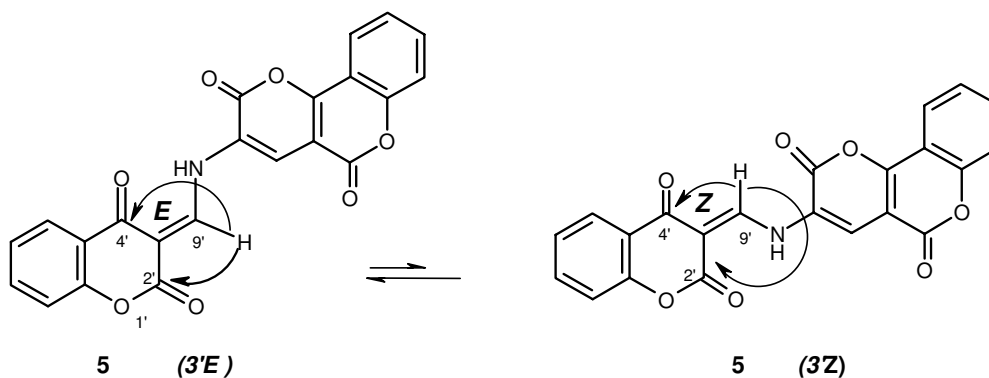


Schéma 6

D'un autre côté, l'action, sur **4**, de la 2-aminopyridine et du 2-aminobenzimidazole nous a permis d'isoler respectivement la 3-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-benzimidazolo[1,2-a]pyrimidin-4-one **6** et la 3-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one **7**. Une étude spectroscopique analogue à celle faite pour le composé **5** nous a facilité la détermination structurale des structures hétérocycliques **6** et **7** (Schéma 7).

Nous avons, soumis le dérivé **4a** à l'action de l'*o*-phénylènediamine. Ainsi, et quelles que soient les conditions opératoires mises en œuvre, nous n'avons pas réussi à provoquer la formation du cycle à sept sommets et isoler le composé **8**. En effet, la réaction réalisée dans un minimum d'acide acétique à chaud, a conduit au dimère **9** (Schéma 9). La réalisation de la réaction dans des conditions relativement plus douces, dans l'acide acétique à température ambiante pendant six heures, a permis d'isoler le composé **10** résultant de l'attaque du groupe NH_2 sur le carbone $C_{9'}$ (Schéma 8).

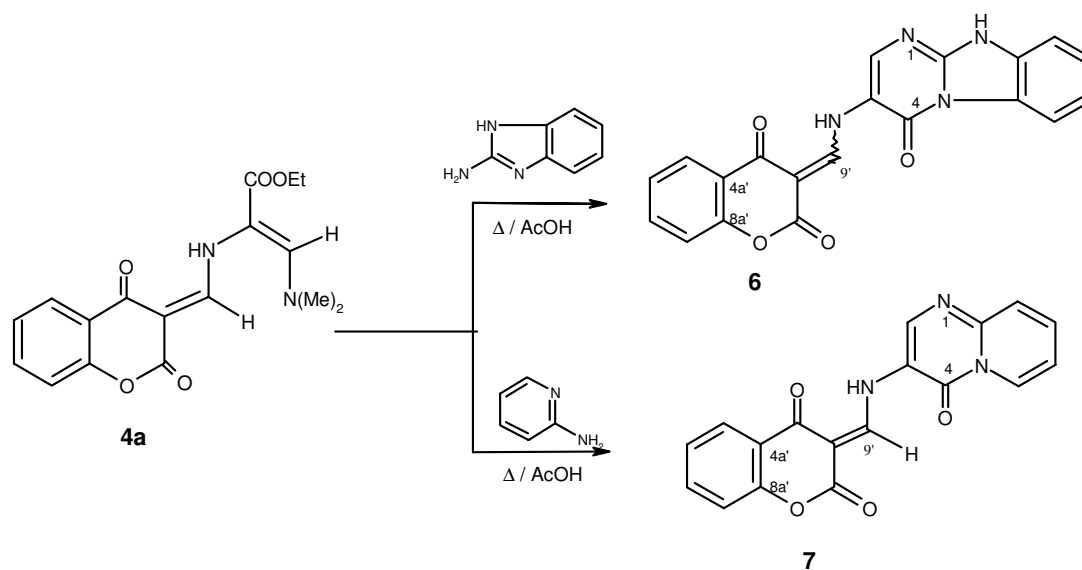


Schéma 7

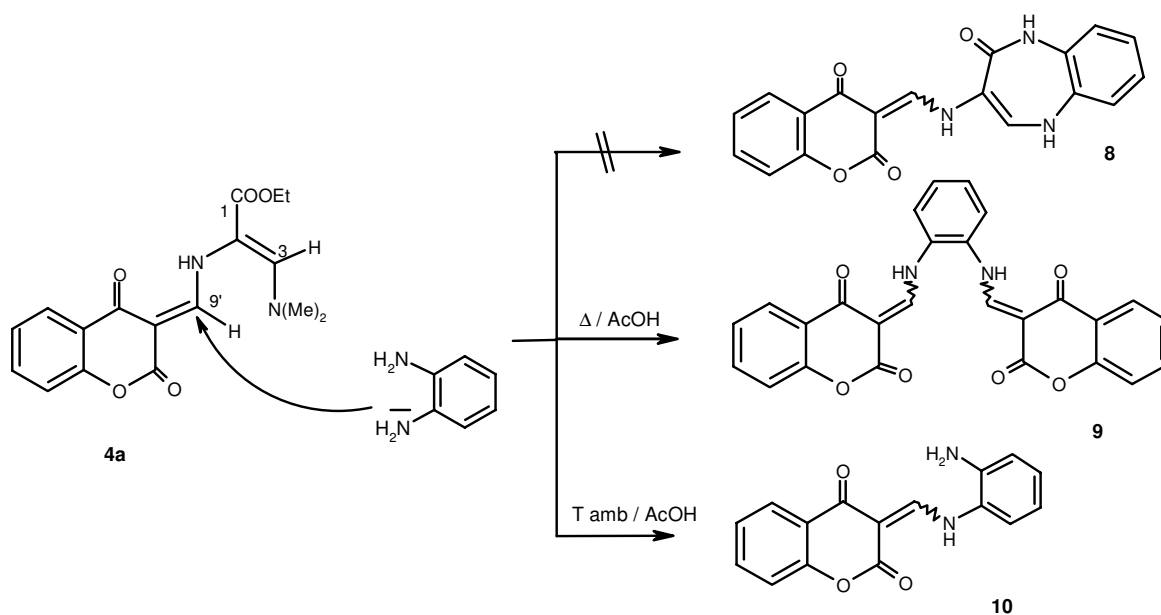


Schéma 8

Finalement, nous avons étudié la réaction du 2-aminophénol avec le composé **4**. Dans tous les cas elle a toujours conduit au composé **11** résultant de l'attaque du groupe NH_2 sur le carbone $\text{C}_{9'}$.

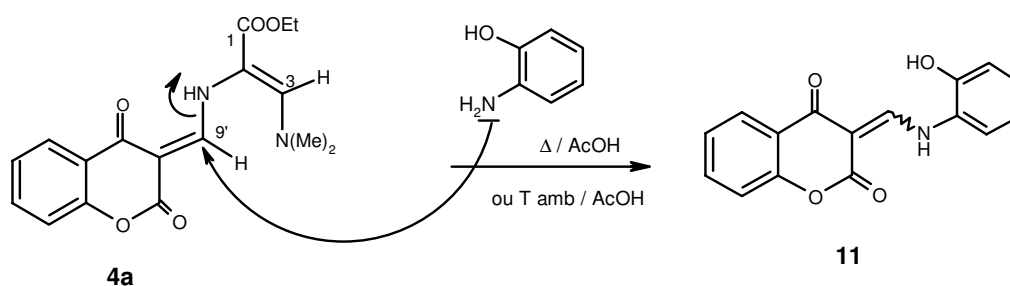


Schéma 9

Aucune réaction d'intracyclisation impliquant l'hydroxyle phénolique n'a pu être réalisée quelques soient les conditions opératoires mises en œuvre (Schéma 9). Signalons que les dérivés **9**, **10** et **11** ne sont pas nouveaux et ont été obtenus au cours de travaux antérieurs [31].

CONCLUSION :

Notre travail qui s'inscrit dans le cadre de la préparation de précurseurs vers la synthèse de nouvelles hétéro-coumarines nous a permis de synthétiser de nouvelles molécules reliant une partie hétérocyclique à un fragment *N*-(4-oxocoumarinéthényl)aminique. La détermination rigoureuse des structures de tous produits a justifié notre recours à la RMN bidimensionnelle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN des composés **4a**, **4b**, **5**, **6** et **7** ont été enregistrés à 400 MHz pour le ^1H et à 100,86 MHz pour le ^{13}C sur un spectromètre Brüker AC-400. Le solvant est le diméthylsulfoxyde deutérié (additionné de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique pour certains produits insolubles). Les expériences 2D ont été réalisées sur ce même spectromètre. Les spectres de masse ont été obtenus, selon les cas, par impact électronique à 70 eV sur un spectromètre Kratos modèle MS-25 et selon la technique électrospray (mode positif) sur un appareil Shimadzu QP-1000 EX. Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaires Büchi-510.

Synthèse du *N*-(méthylène-4-oxocoumarinyl)glycinate d'éthyle **6**

Dans un ballon de 100 ml on place 0,1 mmol de β -énaminocétone **2** et 0,1 mmol de chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine dans 30 ml de l'acide acétique. On maintient la solution sous agitation au reflux du solvant et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le mélange des deux isomères **3a** et **3b** sont obtenus par purification sur gel de silice en utilisant comme phase mobile le chloroforme enrichi progressivement en méthanol.

Rdt = 60 %, F = 130 °C, RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) ; 1,25 (t, 3H, Me) ; 4,21 (m, 4H, H_4 et H_2), 7,1 – 8,0 (m, 4H, H_{arom}), 8,3 (d, $J=12,25$, 1H, H_9) et 8,6 (d, $J=9,8$, 1H, H_9), 10,4 (pic large, 1H, NH) et 12,1 (pic large, 1H, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,89 MHz) : δ (ppm) 179,3 (C_4'), 162,3 (C_2'), 96,4 (C_3'), 120,2 ($\text{C}_{4'a}$), 154,3 ($\text{C}_{8'a}$), 168,6 (C_3), 163,7 (C_9), 116,9 (C_8), 124,0 (C_6), 125,4 (C_5), 134,5 (C_7), 50,6 (C_2), 61,2 (C_4), 14,0 (C_5).

2-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-3-diméthylaminopropénoate d'éthyle **4a** et **4b**

Dans un ballon de 100 mL contenant 0,1 mmol du mélange des deux isomères [(3*Z*) et (3*E*)], on rajoute en une seule fois 0,2 mmol de DMFDMA. On laisse la solution sous agitation dans du toluène anhydre à 100 °C. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (chloroforme-Acétate d'éthyle 8 : 2). La solution ainsi obtenue est concentrée et la séparation des deux produits **4a** et **4b** est réalisée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme phase mobile le chloroforme progressivement enrichi jusqu'à 20 % d'acétate d'éthyle.

(2*Z*,3'*E*)-2-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-3-diméthylaminopropénoate d'éthyle **4a** : Cristaux jaunes, Rdt: 35%. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ppm: 1,28 (m, (Me)_a), 3,04 et 3,011 (2s, 6H, NMe_2), 4,01 (m, (CH_2)_b), 7,30 (m, H_8' et H_6'), 7,36 (s, H_3), 7,65 (m, H_7'), 7,93 (d, $J=5,12$, H_5'), 8,27 (d, $J=9,4$, H_9' (2*Z*,3'*E*)), 8,31 (m, H_9' (2*E*,3'*Z*)), 10,94 (d, $J=5,96$, NH(2*E*,3'*Z*)), 12,53 (d, $J=9,36$, NH(2*Z*,3'*E*)). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100,62 MHz) : δ (ppm) 181 (C_4'), 164 (C_2'), 96,4 (C_3'), 154,2 ($\text{C}_{8'a}$), 119,77 ($\text{C}_{4'a}$), 117,31 (C_8), 123,9 (C_6'), 125,7 (C_5), 134,29 (C_7), 165,3 (C_1), 99,1 (C_2), 60,73 (C_a), 14,08 (C_b), 163,3 (C_9'), 144,18 (C_3), 43,32 (NCH_3). SM. (ES^+): $m/z = 331$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 353,2 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

(2*Z*,3'*Z*)-2-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-3-diméthylaminopropénoate d'éthyle **4b** : Cristaux jaunes, Rdt: 25%, F = 170 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ppm: 1,29(t, (Me)_b, $J=7$), 3,21 (2s, 6H, NMe_2), 4,25 (q, (CH_2)_a, $J=14,2$), 7,25 (m, 2H, H_8' et H_6'), 7,52 (m, 2H, H_7' et H_9), 7,95 (d, $J=5,12$, H_5'), 8,34 (1H, H_3), 14,8 (d, $J=11,02$, NH). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100,62

MHz) : δ (ppm) 173,04 (C_{4'}), 163,5 (C_{2'}), 96,5 (C_{3'}), 153,1 (C_{8'a}), 121 (C_{4'a}), 117,31 (C_{8'}), 115,8 (C_{6'}), 125,1 (C_{5'}), 132,1 (C_{7'}), 163,47 (C₁), 119 (C₂), 61,02 (C_a), 14,14 (C_b), 162,3 (C_{9'}), 153,5 (C₃), 42,8, 43,32 (N(CH₃)₂). SM. (ES⁺): m/z = 331 [M+H]⁺, 353.2 [M+Na]⁺.

Procédure Générale de préparation des composés 5, 6 et 7.

A une solution de 0,01 mol du composé 4a dans 10 mL d'acide acétique glacial, on ajoute une quantité équimolaire de binucléophile. Le mélange est maintenu au reflux de l'acide acétique pendant 30 minutes à 2 heures puis refroidi à la température ambiante sous agitation magnétique jusqu'à précipitation complète des produits finaux. Le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'eau puis avec de l'éther diéthylique, séché puis recristallisé dans le dioxane.

*A cause de la faible solubilité des produits 5, 6 et 7 dans le DMSO-*d*₆, nous avons enregistré leurs spectres de RMN ¹H dans ce solvant additionné de quelques gouttes de TFA-*d*₄.

3-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-pyrano[3,2-C]benzopyrano-2,5-dione 5.

Le composé 5 a été préparé par l'action de la 4-hydroxycoumarine sous reflux de l'acide acétique pendant une demi heure, Rdt : 30%, F = 345 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,54 (d, H_{8'}), 7,62 (m, H_{6'}), 7,71 (d, E, H₇), 7,76 (m, H₉), 8,25 (d, E, H_{5'}), 8,34 (d, H₈), 8,77 (s, H₄), 9,57 (S, E-CHNH), 9,57 (S, E-CHNH), 9,75 (S, Z-CHNH). RMN ¹³C : 160,1 (C₂), 126,5 (C₃), 126,5 (C₄), 106 (C_{4a}), 164,8 (C₅), 155,7 (C_{6a}), 120,1 (C₇), 138,5 (C₈), 129,2 (C₉), 125,4 (C₁₀), 158,1 (E, CHNH), 157,7 (Z-CHNH), 169,8 (C_{2'}), 102,6 (E-C_{3'}), 103 (Z-C_{3'}), 186,5 (E-C_{4'}), 184,6 (Z-C_{4'}), 121,6 (C_{4'a}), 128,1 (C_{5'}), 128,1 (C_{6'}), 139,5 (C_{7'}), 120,1 (C_{8'}), 157,3 (C_{8'a}), 162,7 (C_{10b}), 164,8 (C₅), 169,8 (C_{2'}), 186,5 (E-C_{4'}), 184,6 (Z-C_{4'}), (E)/(Z) = 77/33.

3-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-benzimidazolo[1,2-a]pyrimidin-4-one 6

Le composé 6 a été préparé par l'action de la 2-aminobenzimidazole au reflux de l'acide acétique pendant une heure et demie, Rdt : 35%, F = 292 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,55 (d, H_{8'}), 7,65 (m, H_{7'}), 7,86 (m, H₆), 7,96 (m, H_{7'}, H₇), 8,02 (m, H₈), 8,24 (d, J=8, E-H_{5'}), 8,35 (d, J=7.12, Z-H_{5'}), 8,92 (S, H₂), 9,57 (S, E-H_{9'}), 9,72 (S, Z-H_{9'}). RMN ¹³C: 132,9 (C₂), 119,2 (C₃), 155,7 (C₄), 127,5 (C_{4b}), 118,4 (C₅), 128,8 (C₆), 131,8 (C₇), 115,3 (C₈), 130,6 (C_{8a}), 144,5 (C_{9a}), 161,6 (E, CHNH), 160,6 (Z-CHNH), 170 (E-C_{2'}), 169,3 (Z-C_{2'}), 100,9 (E-C_{3'}), 101,2 (Z-C_{3'}), 185,7 (E-C_{4'}), 184,4 (Z-C_{4'}), 120,8 (C_{4'a}), 127,9 (C_{5'}), 128,1 (C_{6'}), 139,1 (C_{7'}), 119,6 (C_{8'}), 156,7 (C_{8'a}). (E)/(Z) = 79/31.

3-(2,4-dioxochroman-3-ylidèneméthyl)amino-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one 7

Le composé 7 a été préparé par l'action de la 2-aminopyridine, au reflux de l'acide acétique pendant 3 heures, Rdt : 54%, F = 315°C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm), 7,3 (m, H_{8'}), 7,36 (m, H_{6'}), 7,48 (m, H₆), 7,7 (m, H_{7'}), 7,8 (m, H₈), 8,00 (m, H₇), 8,10 (m, H_{5'}), 8,94 (s, Z-H₂), 8,97 (s, E-H₂), 9,03 (m, H₆), 9,22 (d, 1H, E-H_{9'}), 9,31 (d, 1H, Z-H_{9'}), 11,97 (d, 1H, Z-NH), 13,68 (large pic, 1H, E-NH). RMN ¹³C : 143,16 (C₂), 152,9 (C₄), 127,5 (C₅), 117,82 (C₆), 137,2 (C₇), 126,46 (C₈), 148,9 (C_{8a}), 161 (C_{2'}), 180,9 (E-C_{4'}), 120,3 (Z-C_{4'}), 125,6 (C_{5'}), 124,53 (C_{6'}), 135,13 (C_{7'}), 117,25 (C_{8'}), 154,99 (E-C_{9'}), 153,8 (Z-C_{9'}). E/Z=80/20.

Bibliographie

- [1] C. Hansch, P. G. Sammes et J. B. Taylor "Comprehensive Medicinal Chemistry : Index & Drug Compendium", Pergamon Press, **1990**, vol.6.
- [2] C. Vijila, A. Ramalingan, P. K. Palanisamy, et V. Masilamani. *Spectrochimica Acta Part A*, **2001**, *57*, 491-497.
- [3] H. J Boehm, M. Boehringer, D. Bur, H. Gmeunder, W. Huber, W. Klaus, D. Kostrewa, H. Kuehne, T. Luebbers, N. Meunier-Keller, F. Mueller, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2664.
- [4] H. Chen, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 301.
- [5] J. Tao, S. Hu, M. Pacholec et C. T. Walsh, *Org. Lett.*, **2003**, *5(18)*, 3233-3236.

- [6]. G. Appendino, G. Cravotto, S. Tagliapietra, S. Ferraro, G. M. Nano, *Helvetica Chimica Acta*, Vol. **74**, 1991.
- [7] T. Kappe, B. Schnell, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 663.
- [8] Maxwell, A. *Trends Microbiol.* **1997**, *5*, 102.
- [9] H. Calia, L. Hoerman, P. Schultz, L. Lebeau, V. Mallouh, D. B. Wigley, J. C. Wang, C. Mioskowski, P. Oudet, *J. Mol. Biol.* **1994**, *236*, 618.
- [10] T. L. Gilchrist "*Heterocyclic Chemistry*", Addison Wesley Longman, Third Ed. **1997**, p 184.
- [11] V. Colotta, L. Cecchi, F. Melani, G. Filacchioni, C. Martini, G. Giannaccini et A. Luccachini, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2646.
- [12] Y.-X. Liao, P.-Y. Kuo and D.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1599.
- [13] B. Trimeche, R. Gharbi, M. T. Martin et Z. Mighri, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2003**, (*5*), 229-235.
- [14] B. Trimeche, R. Gharbi, S. Houla, M. T. Martin, J. M. Nuzillard et Z. Mighri, *Journal of Chemical Research*, **2004**, (*5*), 170-173.
- [15] R. Gharbi, A. Romdhane, M. T. Martin et Z. Mighri, *Journal of heterocyclic Chemistry*, **2005**, *42* (1), 169-172.
- [16] R. Gharbi, B. Trimèche, M.T. Martin, and Z. Mighri, *Heterocyclic Communications* **2002**, *8*(4), 335-338.
- [17] M. Malesic, A. Krbavcic, A. Golobic, L. Golic and B. Stanovnik; *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1757.
- [18] L. Selic, S. G. Grdadolink, G. Simona and B. Stanovnik, *Helv. Chim. Acta.* **1997**, *80*, 2418,
- [19] C. D. Gabbut, J. D. Hepworth and B. M. Heron, *J. Chemtrans*, **1992**, *1*.
- [20] P. Ollinguer, O. S. Wolfbeis and H. Junek, *Monatsh. Chem.* **1975**, *106*, 963.
- [21] S. Strah, A. Golobic, L. Colic and B. Stanovnik, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1511.
- [22] R. Toplak, M. Zucchini, S. G. Grdadolnik and B. Stanovnik, *Heterocycles*. **1999**, *50*(2).
- [23] E. Breitmaier and W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Third and completely revised edition, 143-147.
- [24] B. Stanovnik et J. Svete, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2433.
- [25] For a review about the synthesis and transformations of 3-dimethylaminopropenoates and related compounds see: B. Stanovnik et J. Svete, *Synlett* **2000**, 1077.
- [26] L. Jukic, J. Svete and B. Stanovnik, *J. Heterocyclic. Chem.* **2001**, *38*, 869.
- [27] R. Toplak, L. Selic, G. Sorak and B. Stanovnik. *J. Heterocyclic*, **1997**, *45*(3).
- [28] G. Sorsak, A. Sinur, L. Golic, B. Stanovnik. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 921.
- [29] L. Selic and B. Stanovnik, *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 813.
- [30] P. Schenone, L. Mosti and G. Menozzi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *19*, 1355.
- [31] M. Hamdi, R. Sakellariou and V. Spéziale, *Oppi Briefs*, **1995**, *27*(4), 487.