

SYNTHÈSE D'AMINOTHIOÉTERS FONCTIONNALISÉS À PARTIR D'ADDUITS DE MANNICH

H. M'Rabet, M. Ould M'Hamed, A. Ayari, M. L. Efrif *

*Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie
Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, 2092 El Manar, Tunis, Tunisie*

(Reçu le 14 Mars 2008, accepté le 12 Mars 2009)

RESUME : Dans des conditions douces, les thiols simples ou fonctionnalisés réagissent sur les sels d'ammonium des adduits de Mannich **1** pour conduire aux thioéthers allyliques correspondants **3**. En présence d'amines primaires, ces accepteurs de Michael engendrent des aminothioéthers hautement fonctionnalisés **4**.

Mots clés : adduit de Mannich, mercaptoacétate d'alkyle, accepteur de Michael

ABSTRACT : In soft conditions, simple or functionalized thiols react on ammonium salts of Mannich adducts **1** to lead to the corresponding allylic thioethers **3**. In the presence of primary amines these acceptors generate the highly functionalized aminothioethers **4**.

Key words : Mannich adduct, alkyl mercaptoacetate, Michael acceptor

INTRODUCTION

L'obtention facile d'allyles phosphonates par action d'alcoxyphosphines sur les sels d'ammonium des adduits de mannich **1** [1,2], nous a incités à opposer ces sels à l'action d'autres nucléophiles comme les mercaptoacétates d'alkyle. Cette approche nous a permis d'accéder à des dérivés acryliques (EWG = CN, CO₂Et) porteurs de groupements thiométhylés fonctionnalisés **3** et considérés comme de bons accepteurs de Michael. Ceux-ci permettent l'addition d'un certain nombre de réactifs nucléophiles tels que les amines primaires pour conduire aux adduits **4** hautement fonctionnalisés (Schéma 1).

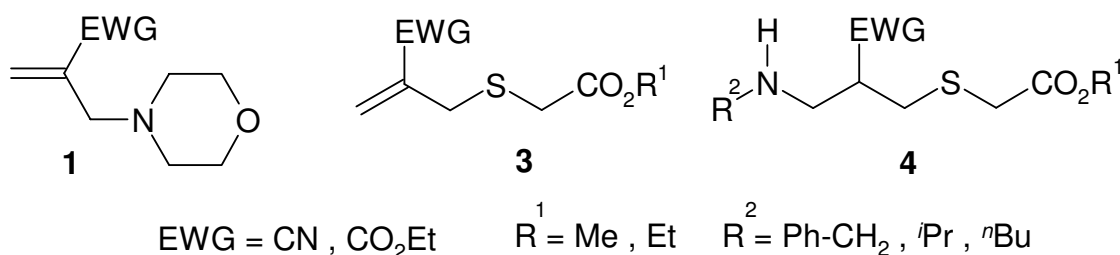


Schéma 1

* correspondant, e-mail : mohamedlotfi.efrif@fst.rnu.tn ; tél : + 216 71872020 ; fax : + 216 71883424

RESULTATS ET DISCUSSION

La littérature rapporte plusieurs travaux portant sur les réactions de substitution dont le nucléophile est un atome de soufre. Le groupement partant peut être un halogénure [3,4], un groupement oxygéné [5] ou un ammonium [6].

1. Action de thioalcanes

Dans un premier temps, nous avons opposé aux sels d'ammonium **1**, quelques thiols simples. La réaction est effectuée à la température ambiante, dans l'éthanol absolu et en l'absence de toute base. Les produits formés sont des 2-alkylthiométhylacrylonitriles **2a** (EWG = CN) et des 2-alkylthiométhylacrylates d'éthyle **2b** (EWG = CO₂Et) (Schéma 2).

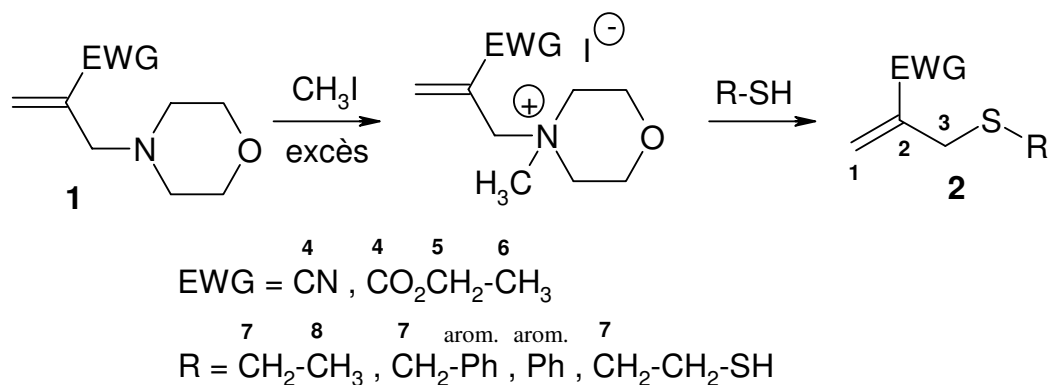


Schéma 2

Les produits **2a** et **2b** synthétisés ainsi que leur rendement sont consignés dans le tableau I.

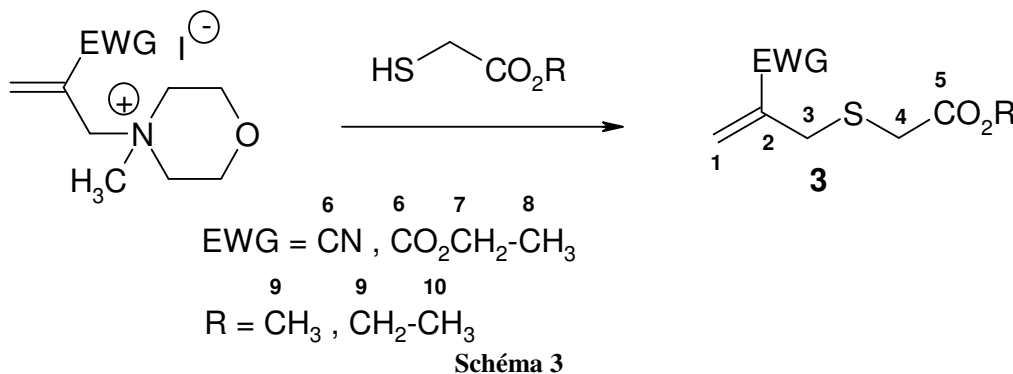
Tableau I : Synthèse des 2-alkylthiométhylacrylonitriles et des 2-alkylthiométhylacrylates d'éthyle.

Produit	EWG	R	Rdt %
2a₁	CN	Et	76
2a₂	CN	Ph-CH ₂	79
2a₃	CN	Ph	82
2b₁	CO ₂ Et	Et	72
2b₂	CO ₂ Et	Ph-CH ₂	64
2b₃	CO ₂ Et	Ph	67
2b₄	CO ₂ Et	CH ₂ -CH ₂	58

Signalons que l'emploi d'une base dans le milieu (éthylate de sodium dans l'éthanol), pour exalter la nucléophilie du soufre, n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction.

2. Action de mercaptoacétates d'alkyle

Dans les mêmes conditions que celles citées ci-dessus, les mercaptoacétates d'alkyle réagissent sur les sels d'ammonium, *via* une réaction de substitution nucléophile (S_N2 ou S_N2'), pour conduire aux 2-cyanoprop-2-énylthioacétates d'alkyle (EWG = CN) **3a** et aux 2-éthoxycarbonylprop-2-énylthioacétates d'alkyle (EWG = CO₂Et) **3b** (Schéma 3).



Le tableau II regroupe les différents produits synthétisés.

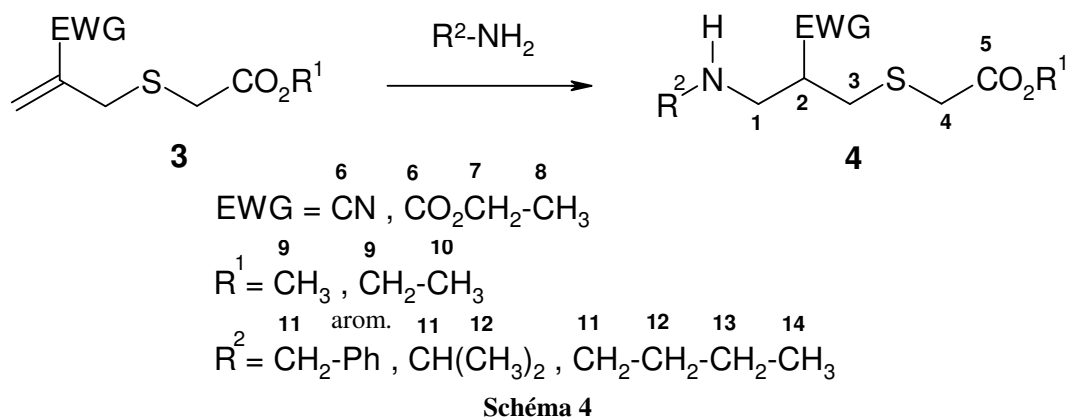
Tableau II : Synthèse des 2-cyanoprop-2-énylthioacétates d'alkyle et des 2-éthoxycarbonylprop-2-énylthioacétates d'alkyle.

Produit	EWG	R	Rdt %
3a₁	CN	Me	91
3a₂	CN	Et	84
3b₁	CO ₂ Et	Me	65
3b₂	CO ₂ Et	Et	71

La confirmation des structures des produits obtenus peut se faire aisément par l'étude de leur spectre de RMN ¹³C. En effet, sur ces derniers, on relève l'apparition, entre autres, d'un singulet vers 33 ppm attribuable au carbone C₄ introduit par le thioacétate d'alkyle et la disparition, en revanche, des signaux relatifs aux deux types de carbones du groupement morpholine porté par C₃. D'autre part, le carbone C₃ subit un blindage sensiblement plus élevé par rapport à son déplacement chimique dans le dérivé acrylique de départ.

3. Action d'amines primaires sur les composés 3

Les composés soufrés **3** préparés peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse de synthons polyfonctionnels par addition de divers nucléophiles et notamment les amines primaires (Schéma 4). En effet, les dérivés acryliques sont connus pour être de bons accepteurs de Michael [7-11]. Plusieurs essais ont été réalisés ; le couplage d'amines primaires variées et le dérivé acrylique **3** est total au bout de 2 heures et nécessitant un excès d'amines (3 équiv.).



Nous avons rapporté dans le tableau III les produits ainsi synthétisés.

Tableau III : Synthèse des 3-amino-2-cyanopropylthioacétates d'alkyle et des 3-amino-2-éthoxycarbonylpropylthioacétates d'alkyle.

Produit	EWG	R ¹	R ²	Rdt %
4a₁	CN	Me	Ph-CH ₂	80
4a₂	CN	Me	(CH ₃) ₂ CH	75
4b₁	CO ₂ Et	Me	Ph-CH ₂	78
4b₂	CO ₂ Et	Me	(CH ₃) ₂ CH	73
4b₃	CO ₂ Et	Et	(CH ₃) ₂ CH	70
4b₄	CO ₂ Et	Me	ⁿ C ₄ H ₉	64

Les produits d'addition **4** ainsi obtenus sont facilement identifiés par spectroscopie de RMN¹H. En effet, l'addition de l'amine sur la double liaison se traduit par la disparition, dans la zone comprise entre 6,3 et 5,7ppm, de tout signal pouvant être attribué aux protons éthyléniques de l'accepteur de Michael de départ.

CONCLUSION

Dans le présent travail, nous avons décrit, entre autres, la synthèse de synthons polyfonctionnels **4**. Ces derniers présentent un site nucléophile (>N-H) et un site électrophile (-CO₂R) en position -1,7 pouvant, dans des conditions opératoires adéquates, subir une cyclisation intramoléculaire pour conduire aux dihydrothiazépinones **5** susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes [12] (Schéma 5). Cette réaction fera l'objet d'une étude ultérieure.

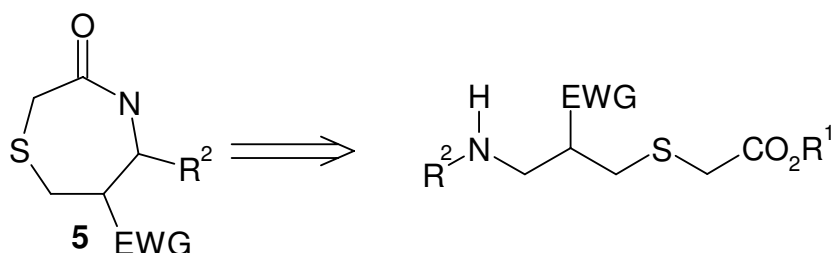


Schéma 5

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Appareillage

- **IR** : les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 à l'aide d'un spectrographe PerKin-Elmer paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} .
- **RMN** : les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été effectués en solution dans CDCl_3 sur un spectromètre Bruker AC 300. Le TMS est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).
- **SM** : les spectres de masse ont été réalisés par impact électronique à l'Institut National de Recherche et d'Analyses Physico-chimiques (Tunis-Tunisie) sur un appareil Agilent 5975B (puissance d'ionisation 70 eV).
- L'avancement et la fin des réactions ont été suivis par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60 (Fluka) utilisant, comme éluant, soit un mélange éther-éther de pétrole (60-40) pour les composés **2** et **3**, soit un mélange acétate d'éthyle-Hexane (92-8) pour les composés **4**.
- Les substrats **1a** et **1b** ont été préparés respectivement selon les références [13,14].

2. Mode opératoire

2.1- Synthèse des thioéthères fonctionnalisés 2 et 3

Le mode opératoire est général. On donne à titre d'exemple le mode opératoire du composé **2a₁**. A une solution de sel d'ammonium du substrat **1a** [1] (0,012 mol dans 50 mL d'éthanol absolu), on ajoute goutte à goutte 0,01 mol d'éthanethiol. On laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 24h à la température ambiante. Le sel résiduel est alors filtré et le solvant est chassé. On dilue ensuite le résidu dans 20 mL d'eau puis on extrait avec 2x50 mL de chloroforme. Les phases organiques regroupées sont séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur colonne avec un mélange éther - éther de pétrole (60 - 40).

2a₁: 2-[(Ethylthio)méthyl]acrylonitrile. RMN ^1H (CDCl_3) : 5,87 (s, 1H) ; 5,78 (s, 1H) ; 3,24 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2,45 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,19 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3) : (C_1) = 131,1 ; (C_2) = 120,5 ; (C_3) = 34,9 ; (C_4) = 117,8 ; (C_5) = 25,1 ; (C_6) = 14,2.

2a₂: 2-[(Benzylthio)méthyl]acrylonitrile. RMN ^1H (CDCl_3) : 7,45-7,18 (m, 5H) ; 5,90 (s, 1H) ; 5,72 (s, 1H) ; 3,65 (s, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-Ph}$) ; 3,21 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-S}$). RMN ^{13}C (CDCl_3) : (C_{arom}) = 131,48-127,35 ; (C_1) = 136,8 ; (C_2) = 120,1 ; (C_3) = 34,1 ; (C_4) = 117,8 ; (C_5) = 36,6.

2a₃: 2-[(Phénylthio)méthyl]acrylonitrile. RMN ^1H (CDCl_3) : 7,46-7,27 (m, 5H) ; 5,75 (s, 1H) ; 5,57 (s, 1H) ; 3,57 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-S}$). RMN ^{13}C (CDCl_3) : (C_{arom}) = 132,0-127,9 ; (C_1) = 134,5 ; (C_2) = 119,9 ; (C_3) = 38,9 ; (C_4) = 117,9.

2b₁: 2-[(Ethylthio)méthyl]acrylate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 6,19 (s, 1H) ; 5,64 (s, 1H) ; 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,39 (s, 2H, -CH₂-S) ; 2,47 (q, J = 7,3 Hz, 2H, -S-CH₂-CH₃) ; 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃) ; 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H, -S-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 125,3 ; (C₂) = 137,2 ; (C₃) = 32,3 ; (C₄) = 166,1 ; (C₅) = 60,9 ; (C₆) = 14,3 ; (C₇) = 25,4 ; (C₈) = 14,1.

2b₂: 2-[(Benzylthio)méthyl]acrylate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29-7,22 (m, 5H) ; 6,20 (s, 1H) ; 5,57 (s, 1H) ; 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,64 (s, 2H, -S-CH₂-Ph) ; 3,26 (s, 2H, -CH₂-S) ; 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C_{arom.}) = 137,9-127,0 ; (C₁) = 125,7 ; (C₂) = 137,3 ; (C₃) = 32,3 ; (C₄) = 166,1 ; (C₅) = 60,9 ; (C₆) = 14,3 ; (C₇) = 38,2.

2b₃: 2-[(Phénylthio)méthyl]acrylate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,31-7,20 (m, 5H) ; 6,20 (s, 1H) ; 5,59 (s, 1H) ; 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,61 (s, 2H, -CH₂-S) ; 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C_{arom.}) = 138,1-127,0 ; (C₁) = 126,1 ; (C₂) = 137,7 ; (C₃) = 32,2 ; (C₄) = 165,2 ; (C₅) = 61,7 ; (C₆) = 14,7.

2b₄: 2,2'-[(Ethane-1,2-diylthio)méthyl]diacrylate de diéthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 6,29 (s, 2H) ; 5,53 (s, 2H) ; 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 4H, 2-O-CH₂-CH₃) ; 3,27 (s, 4H, 2-CH₂-S) ; 2,79 (s, 4H, 2-S-CH₂-) ; 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 6H, 2-O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 125,2 ; (C₂) = 137,8 ; (C₃) = 32,4 ; (C₄) = 167,2 ; (C₅) = 61,7 ; (C₆) = 14,1 ; (C₇) = 34,5.

3a₁: 2-Cyanoprop-2-énylthioacétate de méthyle. IR (CHCl₃) : ν_{CN} = 2227 et ν_{C=O} = 1736 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) : 6,02 (s, 1H) ; 5,92 (s, 1H) ; 3,74 (s, 3H, -O-CH₃) ; 3,45 (s, 2H, -S-CH₂-CO₂Me) ; 3,20 (s, 2H, -CH₂-S). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 132,55 ; (C₂) = 118,81 ; (C₃) = 35,04 ; (C₄) = 31,33 ; (C₅) = 169,98 ; (C₆) = 117,38 ; (C₉) = 52,40.

3a₂: 2-Cyanoprop-2-énylthioacétate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 5,98 (s, 1H) ; 5,89 (s, 1H) ; 3,82 (q, J = 6,9 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,43 (s, 2H, -S-CH₂-CO₂Et) ; 3,26 (s, 2H, -CH₂-S) ; 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 131,9 ; (C₂) = 118,2 ; (C₃) = 35,1 ; (C₄) = 31,3 ; (C₅) = 170,1 ; (C₆) = 116,8 ; (C₉) = 52,3 ; (C₁₀) = 14,1.

3b₁: 2-Ethoxycarbonylprop-2-énylthioacétate de méthyle. IR (CHCl₃) : ν_{C=O} = 1716 et 1627 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) : 6,24 (s, 1H) ; 5,70 (s, 1H) ; 4,28-4,20 (q, J = 7,3 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,73 (s, 3H, -O-CH₃) ; 3,51 (s, 2H, -S-CH₂-CO₂Me) ; 3,17 (s, 2H, -CH₂-S) ; 1,34-1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 127,4 ; (C₂) = 135,9 ; (C₃) = 34,1 ; (C₄) = 33,2 ; (C₅) = 170,5 ; (C₆) = 166,1 ; (C₇) = 60,5 ; (C₈) = 14,2 ; (C₉) = 52,6. MS (m/z) : 218 (M⁺, 19) ; 186 (34) ; 172 (38) ; 159 (26) ; 145 (98) ; 99 (100) ; 85 (23) ; 74 (27) ; 59 (51) ; 45 (48) ; 39 (22).

3b₂: 2-Ethoxycarbonylprop-2-énylthioacétate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 6,25 (s, 1H) ; 5,70 (s, 1H) ; 4,20 (m, 4H) ; 3,51 (s, 2H, -S-CH₂-CO₂Et) ; 3,14 (s, 2H, -CH₂-S) ; 1,29 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 126,5 ; (C₂) = 136,0 ; (C₃) = 32,2 ; (C₄) = 32,7 ; (C₅) = 170,2 ; (C₆) = 165,7 ; (C₇) = 61,3 ; (C₈) = 14,1 ; (C₉) = 61,0 ; (C₁₀) = 13,9.

2.2- Synthèse des aminothioéthers fonctionnalisés 4

A 5 mmol de prop-2-énylthioacétonitrile **3a** ou de prop-2-énylthioacétate d'alkyle **3b** 2-fonctionnalisé dissous dans 5 mL d'éthanol absolu, sont ajoutés 15 mmol d'amine primaire

fraîchement distillée. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie en utilisant un mélange acétate d'éthyle - Hexane (46 - 4) comme éluant.

4a₁: (3-Benzylamino-2-cyano)propylthioacétate de méthyle. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{NH}} = 3650$; $\nu_{\text{CN}} = 2256$ et $\nu_{\text{C=O}} = 1734 \text{ cm}^{-1}$. RMN ¹H (CDCl₃): 7,41-7,25 (m, 5H) ; 3,73 (s, 3H, -OCH₃) ; 3,31 (s, 2H, -CH₂-CO₂Me) ; 3,20-2,81 (m, 7H) ; 1,92 (signal large, 1H, -NH). RMN ¹³C (CDCl₃): (C_{arom}) = 138,5-124,8 ; (C₁) = 49,1 ; (C₂) = 23,3 ; (C₃) = 32,6 ; (C₄) = 31,9 ; (C₅) = 170,2 ; (C₆) = 120,8 ; (C₉) = 60,9 ; (C₁₁) = 56,2.

4a₂: (3-Isopropylamino-2-cyano)propylthioacétate de méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 3,75 (s, 3H, -OCH₃) ; 3,33 (s, 2H, -CH₂-CO₂Me) ; 2,98-2,96 (m, 6H) ; 2,03 (signal large, 1H, -NH) ; 1,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 48,5 ; (C₂) = 22,7 ; (C₃) = 33,6 ; (C₄) = 32,1 ; (C₅) = 170,0 ; (C₆) = 120,4 ; (C₉) = 61,6 ; (C₁₁) = 47,2 ; (C₁₂) = 14,3.

4b₁: (3-Benzylamino-2-éthoxycarbonyl)propylthioacétate de méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,21-7,16 (m, 5H) ; 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,84 (s, 2H, Ph-CH₂-N) ; 3,62 (s, 3H, -O-CH₃) ; 3,13 (s, 2H, -CH₂-CO₂Me) ; 2,80-2,67 (m, 5H) ; 1,80 (s, 1H, -NH) ; 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C_{arom}) = 139,7-127,0 ; (C₁) = 45,8 ; (C₂) = 43,7 ; (C₃) = 32,4 ; (C₄) = 36,2 ; (C₅) = 168,4 ; (C₆) = 173,3 ; (C₇) = 60,4 ; (C₈) = 14,1 ; (C₉) = 53,5 ; (C₁₁) = 49,5.

4b₂: (3-Isopropylamino-2-éthoxycarbonyl)propylthioacétate de méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,69 (s, 3H, -O-CH₃) ; 3,34 (s, 2H, -CH₂-CO₂Me) ; 2,90-2,65 (m, 6H) ; 1,29 (s, 1H, -NH) ; 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃) ; 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃) : (C₁) = 47,6 ; (C₂) = 44,9 ; (C₃) = 32,7 ; (C₄) = 35,7 ; (C₅) = 168,8 ; (C₆) = 173,1 ; (C₇) = 59,9 ; (C₈) = 14,2 ; (C₉) = 53,9 ; (C₁₁) = 49,2 ; (C₁₂) = 22,3.

4b₃: (3-Isopropylamino-2-éthoxycarbonyl)propylthioacétate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 4,30-4,05 (m, 4H, 2-O-CH₂-CH₃) ; 3,24 (s, 2H, -CH₂-CO₂Et) ; 2,91-2,62 (m, 6H) ; 1,31 (s, 1H, NH) ; 1,30-1,25 (m, 6H, 2-O-CH₂-CH₃) ; 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃): (C₁) = 47,8 ; (C₂) = 45,6 ; (C₃) = 32,4 ; (C₄) = 36,2 ; (C₅) = 170,2 ; (C₆) = 173,8 ; (C₇) = 60,4 ; (C₈) = 14,3 ; (C₉) = 60,9 ; (C₁₀) = 14,1 ; (C₁₁) = 48,9 ; (C₁₂) = 22,0.

4b₄: (3-Butylamino-2-éthoxycarbonyl)propylthioacétate de méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃) ; 3,66 (s, 3H, -O-CH₃) ; 3,36 (s, 2H, -CH₂-CO₂Me) ; 2,99-2,65 (m, 5H) ; 2,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, NH-CH₂-) ; 1,36-1,29 (m, 7H) ; 0,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H, -(CH₂)₃-CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃): (C₁) = 47,6 ; (C₂) = 45,9 ; (C₃) = 32,7 ; (C₄) = 38,1 ; (C₅) = 170,5 ; (C₆) = 173,4 ; (C₇) = 61,0 ; (C₈) = 14,2 ; (C₉) = 58,1 ; (C₁₁) = 49,2 ; (C₁₂) = 32,5 ; (C₁₃) = 19,9 ; (C₁₄) = 13,6.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] H. M'rabet, H. Zantour. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2004**, *25*, 179.
- [2] F. Yaccoubi, M. L. Efrat, H. Zantour. *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2005**, *7*, 89.
- [3] D. Zbigniew. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1986**, *34*, 225.
- [4] N. D. Heindel, C. J. Lacey, R. Egolf, B. N. Mease, K. J. Schray. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1087.
- [5] J. Peernak, R. Kmiecik, J. Weglewski. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1535.
- [6] E. Benghiat, P. A. Crooks. *Synthesis* **1982**, 1033.

- [7] G. Adrian. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *11*, 4160.
- [8] M. R. Johnson. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 833.
- [9] T. Ben Ayed, H. Amri, M. M. El Gaied, J. Villiéras. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9633.
- [10] A.-L. Grillot, D. J. Hart. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11377.
- [11] N. Aziz, M. R. Saidi. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 383.
- [12] T. Godfraind, R. Miller, M. Wibo. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 321.
- [13] F. Yaccoubi, M. L. Efrit, H. Zantour. *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2000**, *4*, 631.
- [14] H. M'rabet , M. L. Efrit, H. Zantour. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 197.