

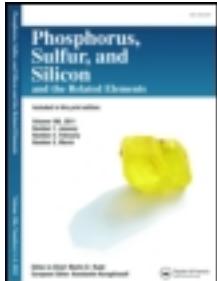
This article was downloaded by: [Moscow State Univ Bibliote]

On: 20 October 2013, At: 09:53

Publisher: Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954

Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH,
UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for
authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

Reactivite Des α - Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald: Synthese de Nouveaux Derives de L'aminophosphonothiophene

Noureddine Said^a, Soufiane Touil^a, Azaiez Ben Akacha^a & Mohamed Lotfi Efrit^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique et
Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté
des Sciences de Tunis , El Manar, Tunisie

Published online: 10 Oct 2008.

To cite this article: Noureddine Said , Soufiane Touil , Azaiez Ben Akacha & Mohamed Lotfi Efrit (2008) Reactivite Des α -Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald:
Synthese de Nouveaux Derives de L'aminophosphonothiophene, Phosphorus, Sulfur,
and Silicon and the Related Elements, 183:11, 2726-2733

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500801969357>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with

primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at

<http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Reactivite Des α -Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald: Synthese de Nouveaux Derives de L'aminophosphonothiophene

Noureddine Said, Soufiane Touil, Azaiez Ben Akacha, et Mohamed Lotfi Efrit

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

The reaction of α -phosphonylketones **1** with active methylenenitriles **2** leads to phosphonoalkylidenes **3**. The reaction of compounds **3** with sulfur under basic conditions leads to the new 2-amino-4-phosphonothiophenes **4**. The structure of all obtained products was confirmed by NMR (1H , ^{31}P , ^{13}C) and IR spectroscopy, and in some cases by mass spectrometry.

Keywords α -Phosphonylketones; 2-amino-4-phosphonothiophenes; active methylenenitriles; Gewald reaction

INTRODUCTION

La synthèse des dérivés du thiophène via la réaction de Gewald^{1–2} fait depuis quelques années l'objet d'intenses travaux de recherche.^{3–13} L'intérêt suscité par ces composés provient notamment de leur utilité comme intermédiaires clés dans la synthèse de molécules biologiquement actives.^{4,7,8,14–18}

Dans le cadre de cette orientation, nous nous sommes intéressés, depuis quelques années, à la synthèse de nouvelles familles d'aminophosphonothiophènes par application de la réaction de Gewald à des cétones β ou γ -phosphonatées^{19–21} et à des γ,γ' -diphosphonylcétones.²²

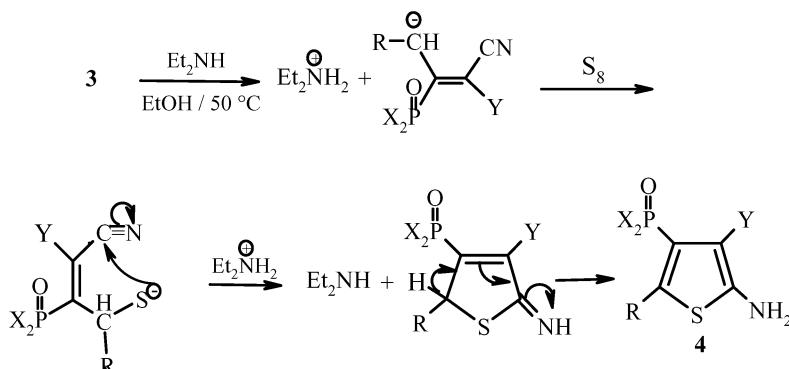
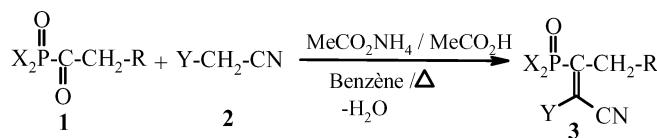
Le présent travail vise à compléter et à développer ces recherches. L'objectif que nous nous sommes assigné est la synthèse des nouveaux 2-amino-4-phosphono-thiophènes **4**, dont l'étape clé est une cyclocondensation de type Gewald entre une cétone α -phosphonylée et un méthylénénitrile activé en présence de soufre.

Received 3 February 2008; accepted 7 February 2008.

Address correspondence to Dr. Soufiane Touil, Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 2092 El Manar, Tunisie. E-mail: soufiane.touil@fsb.rnu.tn

RESULTATS ET DISCUSSION

La condensation mole à mole d'une α -phosphonylcétone **1** avec un méthylénenitrile activé **2**, réalisée sous reflux de benzène, en présence de quantités catalytiques d'acétate d'ammonium et d'acide acétique a permis d'isoler, dans une première étape, l'alkylidène α -phosphonylé **3**. L'action du soufre sur les composés **3**, conduite dans l'éthanol à 50°C, en présence de diéthylamine comme catalyseur, fournit les 2-amino-4-phosphonothiophènes **4** avec des rendements variant de 40 à 80% (Schéma 1).



	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
R	Me	Me	Me	Me	Me	H	H
X	OEt	OEt	OEt	OMe	OMe	OEt	OEt
Y	CN	CO ₂ Eт	C(O)NH ₂	CN	CO ₂ Eт	CN	CO ₂ Eт

	4h	4i	4j	4k	4l	4m	4n
R	Me	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
X	Ph	Ph	OEt	OEt	OEt	OMe	Ome
Y	CN	CO ₂ Eт	CN	CO ₂ Eт	C(O)NH ₂	CN	CO ₂ Eт

SCHEMA 1

Notons que le rendement de la réaction est tributaire de la nature du substituant R. En effet, nous avons constaté que le taux de conversion

de l'alkylidène en aminophosphonothiophène **4** diminue quand on passe de R=Ph à R=H en suivant la séquence: Ph, Me, H. Ces résultats peuvent être expliqués en tenant compte du fait que la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique^{19,20} favorisant ainsi la formation des thiophènes les plus conjugués (R=Ph) et les plus substitués (R=Me) qui sont les plus stables.

Etude Spectrographique

Les données de la spectroscopie IR et de RMN du ¹H, du ³¹P et du ¹³C confirment la structure des composés obtenus et sont en accord avec les données de la littérature.^{19–22}

En RMN ¹H la formation des aminophosphonothiophènes **4** est facilement vérifiée. On remarque, en effet, l'apparition d'un singulet large vers 6 ppm, correspondant aux protons du motif NH₂ directement lié au cycle thiophénique. On note aussi la présence de nouveaux signaux correspondants aux protons introduits par les méthylénénitriles activés.

D'autres preuves de structure des aminophosphonothiophènes **4** sont fournies par la RMN ¹³C (Tableau I). Nous retrouvons en effet les signaux des divers types de carbones et en particulier ceux correspondant au cycle thiophénique. Nous relevons aussi les signaux relatifs aux carbones introduits par les dérivés maloniques.

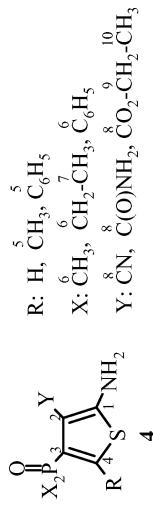
PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du ¹H (300,130 MHz), du ³¹P (121,490 MHz) et du ¹³C (75,470 MHz) ont été enregistrés en solution dans CDCl₃ ou (CDCl₃+DMSO-d6) sur un spectrographe Bruker 300. 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 ¹³C et par rapport à H₃PO₄ à 85% comme référence externe pour le ³¹P. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans le CHCl₃ sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de 4 cm⁻¹ dans le domaine 400–4000 cm⁻¹.

Les spectres de masse ont été effectués en impact électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse, utilisant une colonne HP INNOWAX de 30 m de longueur, 0.25 mm de diamètre interne et 0.25 µm d'épaisseur de film et dont la phase stationnaire est constituée de polyéthylène glycol.

TABLE I RMN ^{13}C : δ en ppm (J_{PC} en Hz) pour les Composés 4



*Voir partie expérimentale.

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

La purification des produits a été faite par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Fluka).

Synthèse des α -Phosphonylcétones 1

Les α -phosphonylcétones **1** ont été synthétisées par des méthodes empruntées à la littérature.^{23,24}

Synthèse des α -Phosphonoalkylidènes 3

A un mélange de 0,1 mole d' α -phosphonylcétone **1** et 0,1 mole de méthylénénitrile activé **2** dans 25 mL de benzène, on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 mL d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures, en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement, on verse le mélange dans 50 mL d'eau et on extrait au chlorure de méthylène (75 mL). La phase organique est lavée à l'eau (50 mL), puis séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par distillation sous pression réduite s'il est liquide, ou par recristallisation dans le benzène, s'il est solide.

Synthèse des Aminophosphonothiophènes 4

A un mélange de 0,02 mole de phosphonoalkylidène **3** et 0,022 mole de soufre dans 30 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 2 mL de diéthylamine dans 5 mL d'éthanol. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation tout en chauffant à 50°C pendant un temps t.r. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et au résidu obtenu on ajoute 150 mL de chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% saturée en NaCl (2 × 75 mL), séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

4a: F = 95°C; Rdt = 72%; t.r. = 24 h; RMN ³¹P (CDCl₃): δ = 14,9; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,36 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 6H, CH₃—CH₂—O—P), 2,54 (d, ⁴J_{PH} = 2,6 Hz, 3H, CH₃), 4,14 (quint, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz, 4H, CH₃—CH₂—O—P), 5,49 (s large, 2H, NH₂); IR(cm⁻¹): ν_{NH} = 3158–3452, ν_{CN} = 2210, ν_{P=O} = 1278; MS: m/z (%): 274 (M⁺, 55), 246 (20), 217 (100), 199 (47), 136 (23), 60(15).

4b: F = 112°C; Rdt = 67%; t.r. = 36 h; RMN ³¹P (CDCl₃): δ = 15,2; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,14–1,28 (m, 9H, CH₃—CH₂—O—P et

$CH_3-CH_2-O-C=O$), 2,39 ($d, ^4J_{PH} = 2,2$ Hz, 3H, CH_3), 4,00–4,81 (m, 8H, CH_3-CH_2-O-P et CH_3-CH_2-O-C), 5,74 (s large, 2H, NH_2); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3356-3496$, $\nu_{P=O} = 1275$, $\nu_{C=O} = 1665$.

4c: F = 160°C; Rdt = 62%; t.r. = 48 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 15,2$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,34$ (t, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 6H, CH_3-CH_2-O-P), 2,47 (d, $^4J_{PH} = 2,2$ Hz, 3H, CH_3), 4,11 (quint, $^3J_{HH} = ^3J_{PH} = 5,9$ Hz, 4H, CH_3-CH_2-O-P), 5,70 (s large, 2H, NH_2), 6,32 (s large, 2H, C(O)NH₂); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3230-3475$, $\nu_{C=O} = 1643$, $\nu_{P=O} = 1254$.

4d: F = 107°C; Rdt = 75%; t.r. = 24 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 11,9$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,46$ (d, $^4J_{PH} = 2,2$ Hz, 3H, CH_3), 3,72 (d, $^3J_{PH} = 11,4$ Hz, 6H, CH_3-O-P), 5,20 (s large, 2H, NH_2); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3161-3350$, $\nu_{CN} = 2206$, $\nu_{P=O} = 1260$; MS: m/z (%): 246 (M^+ , 65), 152 (38), 111 (39), 95 (100), 69 (34), 53 (24).

4e: F = 165°C; Rdt = 67%; t.r. = 36 h; RMN ^{31}P ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO-d}6$): $\delta = 17,0$; RMN ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO-d}6$): $\delta = 1,36$ (t, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 3H, CH_3-CH_2-O-C), 2,54 (d, $^4J_{PH} = 2,5$ Hz, 3H, CH_3), 3,60 (d, $^3J_{PH} = 11,7$ Hz, 6H, CH_3-O-P), 4,32 (q, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 2H, CH_3-CH_2-O-C), 8,04 (s large, 2H, NH_2); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3380-3570$, $\nu_{P=O} = 1262$, $\nu_{C=O} = 1710$.

4f: Huile; Rdt = 48%; t.r. = 30 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 12,7$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,36$ (t, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 6H, CH_3-CH_2-O-P), 4,14 (quint, $^3J_{HH} = ^3J_{PH} = 6,8$ Hz, 4H, CH_3-CH_2-O-P), 4,96 (s large, 2H, NH_2), 7,27 (d, $^3J_{PH} = 15,1$ Hz, 1H, CH); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3358-3652$, $\nu_{CN} = 2210$, $\nu_{P=O} = 1280$.

4g: Huile; Rdt = 43%; t.r. = 36 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 11,8$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,25-1,40$ (m, 9H, CH_3-CH_2-O-P et $CH_3-CH_2-O-C=O$), 4,11 (quint, $^3J_{HH} = ^3J_{PH} = 6,7$ Hz, 4H, CH_3-CH_2-O-P), 4,30 (q, $^3J_{HH} = 7,2$ Hz, 2H, CH_3-CH_2-O-C), 5,07 (s large, 2H, NH_2), 7,11 (d, $^3J_{PH} = 16,3$ Hz, 1H, CH); IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3356-3496$, $\nu_{P=O} = 1275$, $\nu_{C=O} = 1665$.

4h: F = 120°C; Rdt = 67%; t.r. = 24 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 31,8$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,32$ (d, $^4J_{PH} = 1,5$ Hz, 3H, CH_3), 6,17 (s large, 2H, NH_2), 7,28–7,65 (m, 10H, arom-H); RMN ^{13}C (CDCl_3) pour les phényles: $\delta = 127,2$, 128,3, 128,4, 128,5, 128,6, 128,7, 130,2, 130,6, 131,2, 131,4, 131,7, 131,8, 132,1, 132,2, 133,5, 134,8; IR(cm^{-1}): $\nu_{NH} = 3360-3457$, $\nu_{CN} = 2210$, $\nu_{P=O} = 1272$; MS:m/z (%): 338 (M^+ , 58), 267 (66), 207 (48), 191 (21), 73 (100), 54'(26).

4i: F = 145°C; Rdt = 64%; t.r. = 36 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 32,1$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,34$ (t, $^3J_{HH} = 6,9$ Hz, 6H, CH_3-CH_2-O), 2,53 (d, $^4J_{PH} = 1,4$ Hz, 3H, CH_3), 4,03 (q, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 4H, CH_3-CH_2-O-C), 5,95 (s large, 2H, NH_2), 7,31–7,85 (m, 10H, arom-H); RMN ^{13}C (CDCl_3) pour les phényles: $\delta = 128,3$, 128,4, 128,6, 128,8, 130,6, 131,2,

131,3, 131,5, 131,7, 131,9, 132,06, 132,12, 132,16, 132,4, 132,5, 133,1; IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3316\text{--}3416$, $\nu_{\text{C=O}} = 1643$, $\nu_{\text{P=O}} = 1252$.

4j: F = 195°C; Rdt = 80%; t.r. = 24 h; RMN ^{31}P ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 13,1$; RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 1,13$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2$), 3,94 (quint, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 5,0$ Hz, 4H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 6,34 (s large, 2H, NH_2), 7,31–7,46 (m, 5H, arom-H); IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3258\text{--}3510$, $\nu_{\text{CN}} = 2210$, $\nu_{\text{P=O}} = 1270$.

4k: F = 178°C; Rdt = 78%; t.r. = 36 h; RMN ^{31}P (CDCl_3): $\delta = 11,3$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,01$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 1,41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$), 3,67–3,96 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 4,33 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$), 6,06 (s large, 2H, NH_2), 7,28–7,45 (m, 5H, arom-H); IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3325\text{--}3498$, $\nu_{\text{P=O}} = 1273$, $\nu_{\text{C=O}} = 1670$; MS: m/z (%): 383 (M^+ , 68), 235 (74), 210 (48), 152 (55), 95 (100), 69 (30).

4l: F = 185°C; Rdt = 77%; t.r. = 48 h; RMN ^{31}P ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 19,3$; RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 1,01$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 3,69–3,90 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 6,48 (s large, 4H, NH_2 et C(O)NH₂), 7,28–7,45 (m, 5H, arom-H); IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3235\text{--}3497$, $\nu_{\text{C=O}} = 1670$, $\nu_{\text{P=O}} = 1270$.

4m: F = 185°C; Rdt = 79%; t.r. = 24 h; RMN ^{31}P ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 16,1$; RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 3,58$ (d, $^3J_{\text{PH}} = 11,4$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{--O--P}$), 6,32 (s large, 2H, NH_2); 7,35–7,45 (m, 5H, arom-H); IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3165\text{--}3430$, $\nu_{\text{CN}} = 2211$, $\nu_{\text{P=O}} = 1279$.

4n: F = 163°C; Rdt = 75%; t.r. = 36 h; RMN ^{31}P ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 15,7$; RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{+DMSO-d}6$): $\delta = 1,31$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$), 3,67 (d, $^3J_{\text{PH}} = 11,4$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{--O--P}$), 4,41 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$), 5,80 (s large, 2H, NH_2), 7,26–7,39 (m, 5H, arom-H); IR(cm^{-1}): $\nu_{\text{NH}} = 3325\text{--}3378$, $\nu_{\text{P=O}} = 1270$, $\nu_{\text{C=O}} = 1725$.

REFERENCES

- [1] K. Gewald, E. Schinke, and H. Bottcher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
- [2] K. Gewald, *Sert. Heterocycl. Chem.*, **6**, 121 (1982).
- [3] D. M. Barnes, A. R. Haight, T. Hameury, M. A. McLaughlin, J. Mei, J. S. Tedrow, and J. D. R. Toma, *Tetrahedron*, **62**, 11311 (2006).
- [4] G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, and P. J. Scammells, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 2358 (2006).
- [5] G. M. Castanedo and D. P. Sutherlin, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7181 (2001).
- [6] I. L. Pinto, R. L. Jarvest, and H. T. Serafinowska, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1597 (2000).
- [7] M. Guschow, L. Kuschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Loser, N. Koglin, and K. Eger, *J. Med. Chem.*, **42**, 5437 (1999).
- [8] R. W. Sabinis, D. W. Rangnekar, and N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 333 (1999).

- [9] R. P. Kreher, *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl, Stuttgart, Germany 1994), Chap. 1, pp. 220–242.
- [10] R. W. Sabnis and D. W. Rangnekar, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1027 (1992).
- [11] V. J. Ram, H. K. Pandey, and A. J. Vlietinck, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1277 (1981).
- [12] E. F. Elslager, P. Jacob, and L. M. Werbel, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 775 (1972).
- [13] W. O. Foye, J. Mickles, and G. M. Boyce, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1348 (1970).
- [14] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell, G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, and E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1123 (2001).
- [15] T. R. Webb, N. Melman, J. X. Lvovskiy, and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 31 (2000).
- [16] M. Guetschow and U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **41**, 1729 (1998).
- [17] P. Nussbaumer, G. Petranyi, and A. Stutz, *J. Med. Chem.*, **34**, 65 (1991).
- [18] J. K. Chakrabarti, L. Horsman, J. M. Hotten, I. A. Pullar, D. E. Tupper, and F. C. Wright, *J. Med. Chem.*, **23**, 878 (1980).
- [19] N. Said, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 1891 (2003).
- [20] L. Ben Gaïd, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, 601 (2006).
- [21] H. Zantour, S. Touil, and M. Ben Messaouda, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **4**, 1451 (2002).
- [22] S. Touil and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 353 (2003).
- [23] Z. Hassen, A. Ben Akacha, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 2241 (2003).
- [24] A. Ben Akacha, S. Barkallah, M. Ben Slimane, and B. Baccar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **77**, 181 (1993).