

Synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques dérivés de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione par cycloaddition dipolaire-1,3.

Abdoulaye Keita^{1*} ; Saïdouba Baldé¹, Sory Fofana¹, Michel Bono Tolno², Amadou Nourredine Hamou Ahabchane³, M.Salem³ et E.M.Essassi³ .

¹*Laboratoire de chimie organique Département de Chimie Faculté des Sciences Université de Conakry B.P. 1147 République de Guinée*

²*Département de Génie chimique I.P.C Université de Conakry B.P. 1147 République de Guinée*

³*U.F.R. de pharmacochimie moléculaire et environnement Faculté des Sciences Avenue Ibn BATOUTA Rabat Maroc*

(Reçu le 12/03/2009 – Accepté après corrections le 26/06/2009)

Résumé : De nouveaux composés polycycliques comportant les noyaux benzodiazépine -2,4-dione, pyrazolinique, isoxazolique, isoxazolinique et 1,2,3-triazolique ont été synthétisés via cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrilimines parachlorobenzonitriloxyde et du benzyl azide sur les 1,5-diallyl (dipropargyl) – 1,5-benzodiazépine-2,4-diones.

La structure des composés obtenus a été déterminée par des analyses spectrales (I.R., R.M.N. H¹, C¹³ et masse).

De tels composés ont des applications pharmaceutiques biologiques, et industrielles

Mots Clés : 1,5-benzodiazépine-2,4-dione ; noyaux pyrazolique, isoxazolique, isoxazolinique et 1,2,3-triazolique ; cycloaddition dipolaire-1,3

Synthesis of new polyheterocyclic systems derivatives from 1,5-benzodiazepine-2,4-dione by 1,3-dipolar cycloaddition

Summary: New polycyclic compounds including 1,5- benzodiazepine – 2,4-dione and pyrazolinic, isoxazolic, isoxazolinic and 1,2,3 triazolic nucleus were synthesized through 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines, parachlorobenzonitriloxyde and benzyl azide with 1,5-diallyl (dipropargyl)- 1,5-benzodiazepine-2,4-dione. Cycloadducts structure is confirmed by spectral data (I.R., NMR H¹, C¹³ and mass). Such compounds are supposed to have pharmaceutical, biological and industrial applications.

Key words: 1,5- benzodiazepine – 2,4-dione ; pyrazolinic, isoxazolic, isoxazolinic and 1,2,3 triazolic nucleus; dipolar cycloaddition.

* Auteur de correspondance : Akeita2009@yahoo.fr

1. Introduction

La synthèse en phase solide dans la préparation des benzodiazépines 2,4-diones ^[1] conforte notre intérêt pour les dérivés alkylés de ces composés qui exercent des effets sédatifs, myorelaxants, anxiolytiques, et parfois hypnotiques ainsi que anticonvulsivants. Ceux-ci ne sont pas toxiques aux doses thérapeutiques ^[2]. Les benzodiazépines 2,4-diones et les hétérocycles pentagonaux tels les pyrozolines (pyrazoles), isoxazoles (isoxazolines) et

1, 2,3-triazoles possèdent de remarquables applications pharmacologiques agricoles et industrielles ^[3-7].

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse des composés à propriétés thérapeutiques potentielles ^[8], nous rapportons la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques par cycloaddition dipolaires- 1,3 associant via un pont méthylène les noyaux 1,5- benzodiazé-
pine-2,4-diones et les hétérocycles pentagonaux ci-dessus mentionnés.

2. Résultats et discussions

2.1 Condensation des nitrilimines avec les 1,5-diallyl-1,5- benzodiazépine – 2,4-diones.

Cette condensation réalisée dans les conditions de Huisgens [8] a permis la préparation des 1,5-di-[(1'3'-diphényl pyrazolin-5'yl)-méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **5** et **6**, d'une part et des 1,5-di-[(1'-p-méthyl-phényl-3'-C-éthoxycarbonyl pyrazolin-5'yl)méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **7** et **8**, d'autre part.(Schéma N°1.)

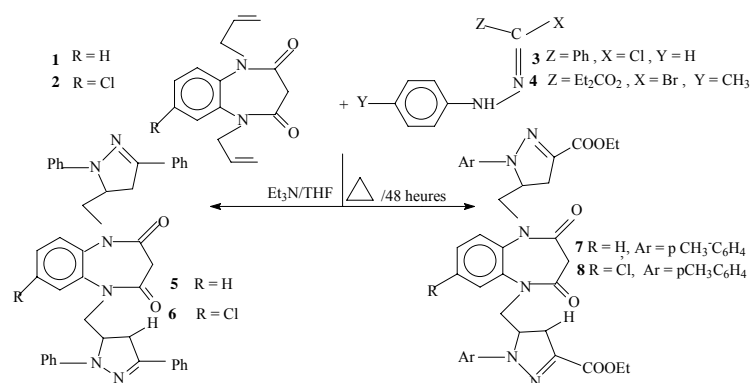


Schéma 1 : Action des nitrilimres sur les 1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones

La réaction de la diphénylnitrilimine conduit à des structures caractérisées particulièrement dans le composé **5** en RMN ¹H par 2dd centrés à 2,70 ppm et 3,80 ppm relatifs aux protons du groupe CH₂ pyrazolinique, un multiplet centré à 4,40 ppm relatif au CH pyrazolinique et un doublet à 3,40 ppm correspondant au groupe CH₂ en position 3 du cycle diazépinique.

En RMN ¹³C, on note la présence de signaux à 60,2 ppm et 36,42 ppm attribuables respectivement aux atomes de carbone sp³ en position 5' et 4' du cycle pyrazolinique et d'un signal à 161,30 ppm correspondant au carbone iminique.

L'action de la N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimine sur les mêmes dipolarophiles a conduit à des structures marquées particulièrement dans le composé **7** en RMN ¹H par les signaux des groupes éthyle, 1 triplet a 1,23 ppm (J =12 Hz), 1 quartet à 4.70 ppm et un autre signal à 2,25 ppm correspondant au CH₃ en position para du cycle aromatique.

Le spectre RMN C¹³ exclut le sens inverse d'adition sur la double liaison (C=C). En effet les signaux relatifs aux carbones en position 4 et 5 sont observés à 32,80 ppm et 59,82 ppm.

Ces résultats sont en accord avec ceux de S.T. Ezmirly et coll [9] obtenus lors de la condensation des nitrilimines avec des dérivés de l'acide acrylique.

On note par ailleurs un signal à 19,80 ppm attribué au groupe CH₃ en position para du noyau aromatique et des signaux à 13,90 et 59,80 ppm relatifs aux C du groupe éthyle.

2.2 Condensation du p-chlorobenzonitriloxyde avec les 1,5-diallyl-1,5 - benzodiazépine-2,4-dione

L'action du p-chlorobenzonitriloxyde sur le 1,5-diallyl **1** ou **2** a été réalisé dans les conditions préconisées par Lee G. A. [10], a conduit aux composés **9** et **10** (Schéma N°2).

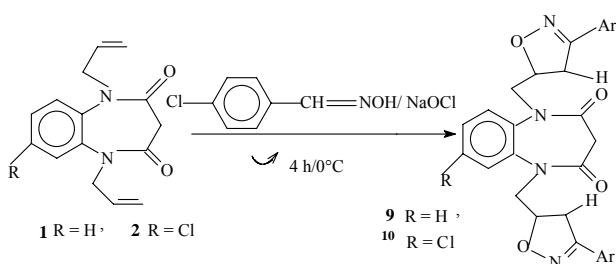


Schéma : Action des nitriloxydes sur les 1,5-diallyl-1,5 - benzodiazépine-2,4-diones

Sur les spectres RMN ¹H des composés **9** et **10** on note en particulier : 1dd centré à 2,75 ppm relatif au groupe CH₂ du motif isoxazolinique et 1 multiplet à 5,03

De plus sur le spectre RMN ¹³ C, la régiospécificité se traduit par des déplacements chimiques des carbones isoxazoliniques en position 4 et 5 qui apparaissent respectivement à 37,01 et 78,70 ppm.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés par Howe et coll. [11] et confirment ainsi que l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le moins hydrogéné du groupe allyle [12, 13].

2.3 Condensation du p-chlorobenzonitriloxyde avec les 1,5-dipropargyl -1,5 - benzodiazépine-2,4-dione

L'action du p-chlorobenzonitriloxyde sur les 1,5-dipropargyl -1,5 -benzodiazépines **11** et **12** a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment [10]. Elle a abouti à la préparation des 1,5-di-[(3'-(p-chlorophényl) isoxazol-5'-yl) méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **13** et **14** (Schéma N°3) :

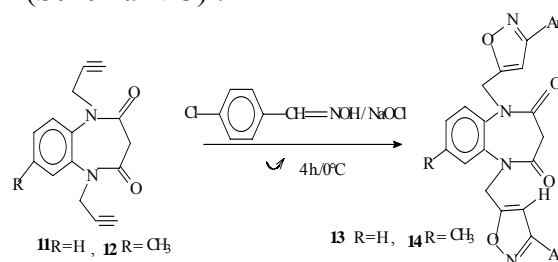


Schéma 3 : Condensation du p-chlorobenzonitriloxyde avec la 1,5-dipropargyl -1,5 - benzodiazépine-2,4-diones

Les structures de ces produits revèlent dans les spectres du RMN ¹H un signal à 6,52 - 7,70 ppm relatifs aux protons isoxazoliniques en position 4.

A l'opposé, si l'addition du dipôle utilisé se passait dans le sens inverse de celui observé expérimentalement on devrait noter un signal de protons isoxazolinique résonnant vers 8 ppm en position 5 [13].

Le spectre de RMN ¹³ C confirme la régiospécificité de la réaction avec un déplacement chimique du C en position 4 du cycle isoxazolinique observé à 102 ppm excluant le sens inverse d'addition du dipôle [14,15].

2.4 Condensation du benzylazide avec les 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones

L'action du benzylazide sur les 1,5-dipropargyl -1,5 -benzodiazépine-2,4-diones a permis de séparer 2 régioisomères qui sont la 1,5-di-[(1'-(benzyl)-2',3'-triazolyl-5'-yl) méthyl]-1,5-

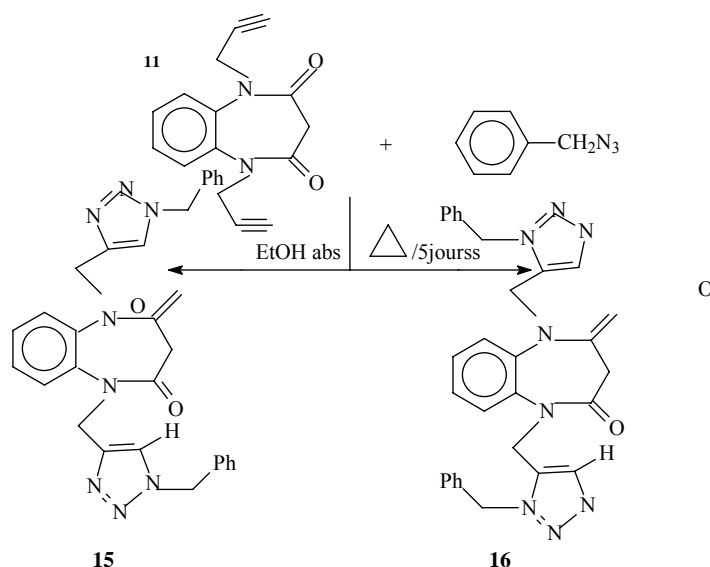


Schéma 4 : Condensation du benzylazide avec la 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **11**.

benzodiazépine-2,4-dione **15** et la 1,5-di-[(1'-(benzyl)-1',2',3'-triazolyl-4'-yl) méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **16** (Schéma 4).

Les structures de ces composés se caractérisent en RMN H¹ en particulier par les signaux des protons triazoliques à 7,63 ppm en position 4 pour le composé majoritaire (16) et 7,53 ppm pour le composé minoritaire (17). Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par T Abu Orabi et coll. ^[16] lors de la réaction d'azides organiques avec les composés acétyléniques

3. Conclusion

La cyclocondensation des dipôles-1,3 sur les divers dipolarophiles s'est déroulée avec de bons rendements (65 à 80 %). Elle s'est avérée être périsélective (seules les liaisons insaturées exocycliques ont été affectées) et régiospécifique (formation d'un seul isomère).

Cependant contrairement aux nitrilimines et au p- chlorobenzonitriloxyde, l'action du benzylazide sur la 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione a abouti à la formation de 2 regioisomères, dont l'un est majoritaire à 80%.

Les substituants (en position para) portés par le noyau aromatique d'une part et ceux en position 7 du noyau benzodiazépinique d'autre part, n'ont eu aucun effet sur la régiospécificité de la réaction.

La cycloaddition dipolaire-1,3 a permis d'obtenir des édifices moléculaires renfermant outre le noyau 1,5-benzodiazépine-2,4-dione, 2 noyaux isoxazoliniques, parachlorobenzonitriloxydes et 1,2,3-triazoliques. De tels composés sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques, agricoles et industrielles.

4. Partie expérimentale

Les dipolarophiles sont les 1,5-diallyl (dipropargyl) 1,5-benzodiazépinines-2,4-diones obtenus par dialkylation à l'aide du chlorure d'allyle et du bromure de propargyle des 1,5-benzodiazépine-2,4-diones en présence de Bromure de TetraButyl Ammonium dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP.) solide-liquide (DMF, K₂CO₃) ^[17].

Les dipôles-1,3 sont de types nitrilimine, nitriloxyde et azide.

La structure des composés a été déterminée sur la base des données spectrales IR, RMN ¹H, ¹³C et Masse.

4.1 Condensation des nitrilimines avec les 1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones :

Dans un réacteur de 250 ml contenant 80 ml de tétrahydrofurane, auquel on adapte un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl₂, on place 7,8.10⁻³ mole de dipolarophile ; 23,4.10⁻³ moles de nitrilimine et 3 à 4 ml de triéthylamine. La solution est portée à reflux et suivie par chromatographie sur couche mince. Après filtration du sel, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est chromatographié sur couche mince de silice (éluant : Hexane/Acétate d'éthyle : 7/3).

1,5-di-[(1'3'-diphényl)pyrazolin-5'yl)-méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (5) :

Rendement (%) = 70 F (°C) = 230-232 (Ethanol) IR (KBr) : V_{c=O} = 1690 cm⁻¹ V_{c=N} = 1590 cm⁻¹ ; RMN H¹ (CDCl₃) δppm : 2,7 (dd, 1H, J = 11,01 Hz, H = 17,2 Hz); 3,15 (d, 1H, J = 7,40 Hz); 3,40 (d, 2H, J = 12,3 Hz); 3,50 (d, 1H, j = 7,10 Hz); 3,8 (dd, 1H, J = 4,2 Hz, J = 4,2 Hz, J = 8,7 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,70 Hz); 4,40 (m, 1H); 4,80 (m, 2H); 6,80-8,10 (m, 2H, protons arom.). RMN C¹³ (CDCl₃) δppm : 36,42; 37,69; 60,20; 113,30-129,20 (C arom.); 135,10 (C_{5a}); 162,10 (C iminique); 165,35 (C=O). Spectre de masse (FAB⁺): m/z = 645 (M+1)⁺

7-chloro-1,5-di-[1'3'-diphénylpyrazolin-5'yl)-méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (6).

Rd (%) = 75, F (°C) = 180-182 (Ethanol).IR(KBr): V_{c=O} = 1675 cm⁻¹, RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 2,75 (m, 2H); 3,20 (d, 1H, J = 3,48 Hz); 3,50 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H, J = 4,30, J = 8,10 Hz); 4,50 (m, 1H); 4,75 (m, 2H). Spectre de masse (IE): m/z = 678 (M⁺)

1,5-di-[(1'-p-méthyl-phényl-3'-C-éthoxycarbonyl pyrazolin-5'yl)méthyl]-1,5- benzodi-

azépine-2,4-dione. (7): Rdt (%) = 80; F (°C) = 180-182 (Ethanol). IR (KBr): V_{c=O} = 1680 cm⁻¹ V_{c=N} = 1605 cm⁻¹ RMN H¹ (CDCl₃) δppm : 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz); 2,23

(s, 3H); 2,75 (m, 1H); 3,10 (d, 1H, J = 3,25 Hz); 3,25 (q, 2H, J = 10,12 Hz); 3,53 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 8,7 Hz); 4,90 (m, 1H); 6,91-7,44 (m, 14H, protons arom.). RMNC¹³ (CDCl₃) δppm : 13,90 (CH₃ éthyle); 20,13; 33,80; 37,70 (CH₂); 59,82; 60,01 (CH₂ groupe éthyle); 161,30 (C iminique); 165,80 (C=O). Spectre de masse (IS⁺) : m/z = 665 (M+1)⁺.

7-chloro-1,5-di-[(1'-p-méthyl-phényl-3'-C-éthoxycarbonyl-pyrazolin-5'yl)-méthyl]-1,5-benzodiazépine-dione (8).

Rdt (%) = 75 ; F (°C) = 195-197 (Ethanol). IR (KBr) : V_{c=O} = 1680 cm⁻¹ V_{c=N} = 1600 cm⁻¹ RMN H¹ (CDCl₃) δppm : 1,30 (t, 3H, J = 7,12 Hz) ; 2,3 (s, 3H) ; 4,35 (q, 2H, J = 7 Hz) ; 4,75 (m, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 6,80-7,5 (m, 13H, protons arom.). Spectre de masse (IE): m/z = 698 (M⁺).

4.2 Condensation du p-chlorophénonitriloxde avec les 1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones :

Mode opératoire :

Dans un réacteur muni d'une ampoule à brome, on place 4.10⁻³ mole dipolarophile, 1.10⁻² mole de benzaldoxime et 320 ml de chloroforme (dichlorométhane), puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous une forte agitation 15 ml d'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4H. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : Hexane/Acétate d'éthyle : 6/4).

1,5-di-[(3'-(p-chlorophényl) isoxazolin-5'yl) méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (9) :

Rdt (%) = 70 ; F (°C) = 230-232 (Méthanol).IR (KBr) : $V_{C=O} = 1670 \text{ cm}^{-1}$ $V_{CN} = 1600 \text{ cm}^{-1}$
 RMN H^1 (DMSOd6) δ ppm : 2,75 (dd, 1H, J = 7,10 Hz, J = 16,64 Hz); 3,05 (d, 1H, J = 12,00Hz); 3,35 (d, 1H, J = 10,8 Hz); 3,40 (s, 2H); 3,75 (d, 1H); 3,95 (dd, 1H, J = 4,70 Hz, J = 14,8 Hz); 5,25 (m, 1H); 4,70 (m, 2H); 5,05 (m, 1H); 7,10-7,80 (m, 12H, H arom).RMN C^{13} (DMSOd6) δ ppm : 37,01 (CH₂) ; 38,62 (CH₂) ; 48,92 (CH₂) ; 78,70 (CH) ; 123,20-128,21 (C arom) ; 128,52 (C arom).Spectre de masse (ES⁺): m/z = 564 (M+1)⁺

7-chloro-1,5-di-[(3'-p-chlorophényl)-isoxazol-5'-yl]méthyl]-1,5-benzodiazépin-2,4-dione (10): Rdt (%) = 65 ; F (°C) = 245-247 (Méthanol). IR (KBr) : $V_{C=O} = 1680 \text{ cm}^{-1}$, $V_{CN} = 1550 \text{ cm}^{-1}$.RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 2,80 (m, 2H); 3,10 (d, 1H, J = 11,20 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 12,10 Hz) ; 3,45 (d, 1H, J = 11,20 Hz) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 4,10 (m, 2H) ; 4,30 (m, 2H) ; 5,10 (m, 1H) ; 7,10-7,59 (m, 11H, protons arom). Spectre de masse (ES⁺): m/z = 599 (M+1)⁺

4.1 Condensation du p-chloro-benzonitriloxyde avec les 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones

La réaction a été réalisée dans les conditions que précédemment (eau de javel 24° chlorométrique, le dichlorométhane comme solvant avec une agitation d'au moins quatre heures).

1,5-di-[(3'-p-chlorophényl) isoxazol-5'-yl]méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (13):

Rdt (%) = 80 F (°C) = 195-197 (Ethanol). IR (KBr) : $V_{C=O} = 1685 \text{ cm}^{-1}$ $V_{CN} = 1595 \text{ cm}^{-1}$
 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm : 3,39 (d, 2H) ; 5,14 (s, 2H) ; 6,53 (s, 1H); 7,28-7,85 (m, 12H, H arom).RMN C^{13} (CDCl₃) δ ppm : 39,60 (CH₂) ; 44,5 (CH₂) ; 104,01 (C_{4'}) ; 122,10-129,50 (CH_{arom}) ; 131,05 (CH) ; 132,94 (CH) ; 133,10-142,20 (C_{arom}+C_{5'}) ;

152,01 (C_{3'}) ; 162,03 (CN) ; 165,02 (CO).Spectre de masse (IE): m/z = 559 (M⁺)

7-méthyl-1,5-di-[(3'-p-chlorophényl)-isoxazol-5'-yl]méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (14) : Rdt (%) = 75; F (°C) = 200-202 (Ethanol) .IR (KBr) : $V_{C=O} = 1680 \text{ cm}^{-1}$, $V_{CN} = 1595 \text{ cm}^{-1}$.RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm : 2,35 (s, 3H) ; 3,4 (q, 2H, J = 12,10 Hz) ; 4,91 (s, 2H) ; 7,19 (s, 1H) ; 7,28-7,85 (m, 11H, H arom).RMN C^{13} (CDCl₃) δ ppm : 21,10 (CH₃) ; 38,90 (CH₂) ; 44,35(CH₂); 103,80 (C_{4'}H) ; 121,30-128,50(CH_{arom}); 131,30(CH); 132,70 (CH) ; 135,6-142,10 (C_{arom}+C_{5'}); 151,8 (C_{3'}); 162,10 (CN); 166,10 (CO).Spectre de masse (ES⁺): m/z = 574 (M+1)⁺

4.4 Condensation du benzylazide avec les 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine 2,4-diones

Dans un réacteur contenant 60 ml d'éthanol absolu on place $8 \cdot 10^{-3}$ mole de dipolarophile et $2 \cdot 10^{-2}$ mole de benzylazide, le mélange est porté à reflux et suivi par chromatographie sur couche mince. Après l'évaporation de solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant : chloroforme/éther : 9/1)

1,5-di-[(1'-(benzyl)-2',3'-triazolyl-5'-yl)méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-diones (15).

Rdt (%) = 20 F (°C) = 115-117 (Ethanol). IR (KBr) : $V_{C=O} = 1690 \text{ cm}^{-1}$ $V_{CN} = 1585 \text{ cm}^{-1}$
 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm : 3,27 (q, 2H, J = 12,20 Hz) ; 4,98 (q, 2H, J = 15,0 Hz) ; 5,46 (m, 2H) ; 7,56 (s, 1H, H triazolique) ; 7,11-7,85 (M, 14H, H arom).RMN C^{13} (CDCl₃) δ ppm : 39,10 (CH₂) ; 42,82 (CH₂) ; 52,04 (CH₂) ; 123,80-132,10 (CH_{arom}, C_{5'}) ; 133,60-141,23 (C_{arom}) ; 144,30 (C_{4'}) ; 163,11 (C iminique) ; 165,11 (C=O).Spectre de masse (DCI/NH₃): m/z = 519 (M+H)⁺

1,5-di-[(1'-(benzyl)-1',2',3'-triazolyl)-4'-yl] méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-diones (16) :

Rdt (%) = 80 F (°C) = 120-122 (Ethanol).IR (KBr) : $V_{C=O} = 1690 \text{ cm}^{-1}$
 $V_{CN} = 1585 \text{ cm}^{-1}$
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 3,35 (q, 2H, J = 12,30 Hz) ; 5,05 (q, 2H, J = 15,08 Hz) ; 5,46 (m, 2H) ; 7,63 (s, 1H, proton triazolique) ; 7,16-7,36 (m, 14H, H arom).RMN C^{13} ($CDCl_3$) δ ppm : 39,40 (CH_2) ; 40,01 (CH_2) ; 51,80 (CH_2) ; 123,50-132,40 (CH_{arom}) ; 133,30 (C_4H) ; 134,80 (C_5) ; 136,10-141,80 (C_{arom}) ; 162,34 (C iminique) ; 165,50 (C=O).Spectre de masse (DCI/ NH_3): m/z = 519 (M+H)⁺

Bibliographie

[1]. Zemin Wu, Nicholas J. Ede and Marc N. Mathieur. Tetrahedron Letters (2003) V. 44 issue 11 P. 2293-2296;

[2]. Zellou A., Cherrah Y., Hassar M.: Essassi E M. Annales pharmaceutiques françaises (1998) Vol. 56 N°4 pp 169 – 174;

[3]. R.O. Ramdall, W. Schallek ;, L. H. Sternbach; and R. Y. Ning , “Psychopharmaco-logical Agents ” Vol III ed. M. Gordon, Academic Press 1974 , New York;

[4]. B. Blackburn, A. Lee, M. , Baier, B. Kohl, A. Olivero, R. Matamoros, K. Robarge, R. McDowell, J. Med. Chem. 1997 , **40** , 717 – 729;

[5]. Stefano Cicchi, Franca M. Cordero, Donatella Giomi. Five membered ring systems with O and N atoms. Progress in heterocyclic chemistry Edition G. W. Gribble & T.L. Gilchrist Pergamon 2002; vol. 14, P. 235 – 256;

[6]. Larry Y. Five membered Ringsystems: With more than One N atom Progress in Heterocyclic chemistry Edition G. W. Gribble & T.L. Gilchrist Pergamon 2001 vol. 13 P. 235 – 256 .P 167- 187;

[7]. A. Zellou, A. Kéïta; Y. Cherrah, E.M. Essassi, M. Hassar. Therapie (1999).54 , 645 – 649;

[8]. Huisgens R., Seidel M., Wallbillich G., Knupfer M., Tetrahedron (1962) 17:3;

[9] S.T. Ezmirly and Ahmed S. Shawali J. Heterocyclic Chem., (1988) 25, 257;

[10]. Lee G. A. synthesis (1982) 508;

[11]. R.K. Howe et F.M. Schleppe, J. Heterocyclic Chem. (1982) 19, 721;

[12]. K. Rama Rao, Y.V.DcNageswar, P.B.Sattutr, J. Heterocyclic Chem. (1989) 26, 255;

[13]. T. Bandiera et F.M. Albin, J. Heterocyclic Chem. (1987) 24, 1597 ;

[14]. Chiarino D., Napolitano M., Sala A., J. Heterocyclic chem. (1980) 24, 43 ;

[15]. Tarrago G., Ramdani A., Elguero J., Espader M., J. Heterocyclic Chem. (1980) 117 – 137 ;

[16] Sultan T. Bu Orabi, M. Adnan Atafah, Ibrahim Jibril Fakhri, M. Mari et Amer Al Cheik Ali. Heterocyclic Chem. (1989) 26, 146 ;

[17] Nourredune Hamou AHABOUCANE, Abdoulaye KEITA, El Mokhtar ESSASSI . C.R. Acad. Sci. Paris, t. 2, Série II c (1999) 519 – 523.