

**SYNTHÈSE ET ANALYSE CONFORMATIONNELLE
PAR MODÉLISATION MOLECULAIRE
DES 1,n-BIS-[4-PHÉNYL-1,5-BENZODIAZÉPIN-2-OXO-1-YL] ALCANES**

R. ZNIBER *, A. J EL HAJJI *, R. ACHOUR *, M.Z. CHERKAOUI *, A. MOUSSAIF *,
M. EL GHOU *, D. GUILLON **

* Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences,
Avenue Ibn Batouta, B.P.1014, RP. Rabat, Maroc

** Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Groupe de Matériaux Organiques,
23 Rue du Loess, F-67037 Strasbourg Cedex, France

(Soumis en juin 2000, accepté en avril 2001)

RESUME: Un certain nombre de 1,n-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes a été préparé par condensation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one avec les dihalogénoalcanes X-(CH₂)_n-X dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. De plus, nous avons étudié l'analyse conformationnelle par modélisation moléculaire des 1,n-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes.

Mots clés: benzodiazépine; analyse conformationnelle; modélisation moléculaire; ihalogénoalcane.

ABSTRACT: A number of 1,n-bis-(4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-oxo-1-yl)alcanes have been prepared by reaction between 4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-one and dihalogenoalcanes X-(CH₂)_n-X under phase transfert catalysis conditions. Also, we have study the conformational analysis by molecular modelisation of 1,n-bis-(4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-oxo-1-yl-)alcanes.

Keys words: benzodiazepin; conformational analysis; molecular modelisation; alkan dihalogenure.

INTRODUCTION

Durant les trente dernières années, l'étude des benzodiazépines a connu un développement considérable dû à la mise en évidence de leurs effets sur le système nerveux central. Ils constituent une classe de médicaments particulièrement importante en thérapeutique. L'apparition de cette nouvelle famille de médicaments a marqué un véritable tournant dans l'emploi des tranquillisants. Les 1,5-benzodiazépines, à leurs tours, s'avèrent être d'excellents agents sédatifs, hypnotiques, myorelaxants et anxiolytiques, raison pour laquelle plusieurs chercheurs ont entrepris leurs recherches dans ce domaine [1-17].

Dans cet article, nous décrivons la synthèse de nouvelles molécules de type bis-benzodiazépinyln alcanes par action des 1,n-dibromoalcanes sur les 1,5-benzodiazépin-2-ones par la technique de la catalyse par transfert de phase.

Une analyse conformationnelle des dérivés synthétisés par la mécanique moléculaire afin de visualiser les structures géométriques de ces molécules dans l'espace et d'observer les conformères les plus stables a aussi été réalisée.

Ainsi, la condensation du benzoylacétate d'éthyle **4** avec l'o-phénylenediamine diversement substituée en positions 4 et 5 a été effectuée au reflux du xylène.

Dans tous les cas, les produits à sept chaînons ont été obtenus (Schéma 1).

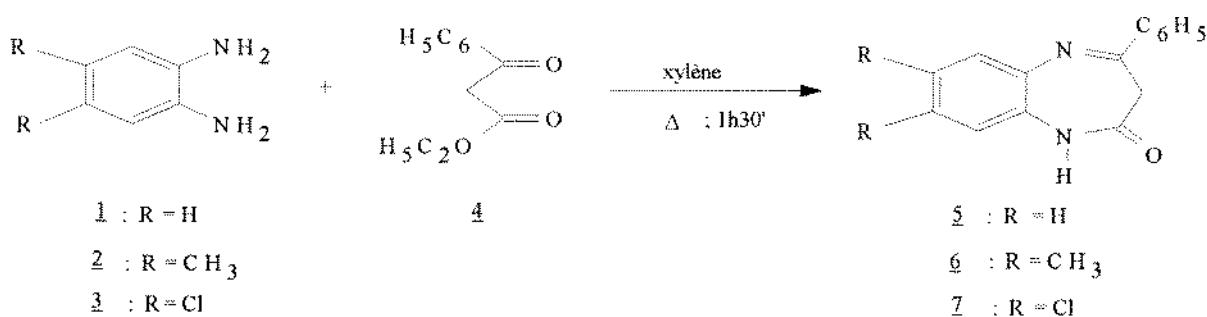


Schéma 1

Action des 1,n-dibromoalcanes a-d sur les 1,5-benzodiazépin-2-ones 5-7 :

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant l'action des dihalogénoalcanes sur certains dérivés hétérocycliques [18-32].

Nous avons repris la condensation des benzodiazépinones 5-7 avec les 1,n-dibromoalcanes **a-d** ($n=1-4$) afin d'obtenir les composés de type 1,n-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alkanes et avons voulu vérifier l'influence de chaque substituant porté par le système benzodiazépine ainsi que le choix du solvant utilisé sur le rendement de la réaction.

Nous avons opéré à une température de 60°C dans le benzène (ou le diméthylformamide) comme solvant, en présence de carbonate de potassium et du bromure de tétra n-butylammonium comme catalyseur. Le temps de la réaction est de huit heures.

RESULTATS ET DISCUSSION :

L'action d'une quantité stoechiométrique de dibromométhane **a** sur les 1,5-benzodiazépin-2-ones 5-7 a conduit à un seul composé de type 1,1'-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) méthane **8-10** (schéma 2).

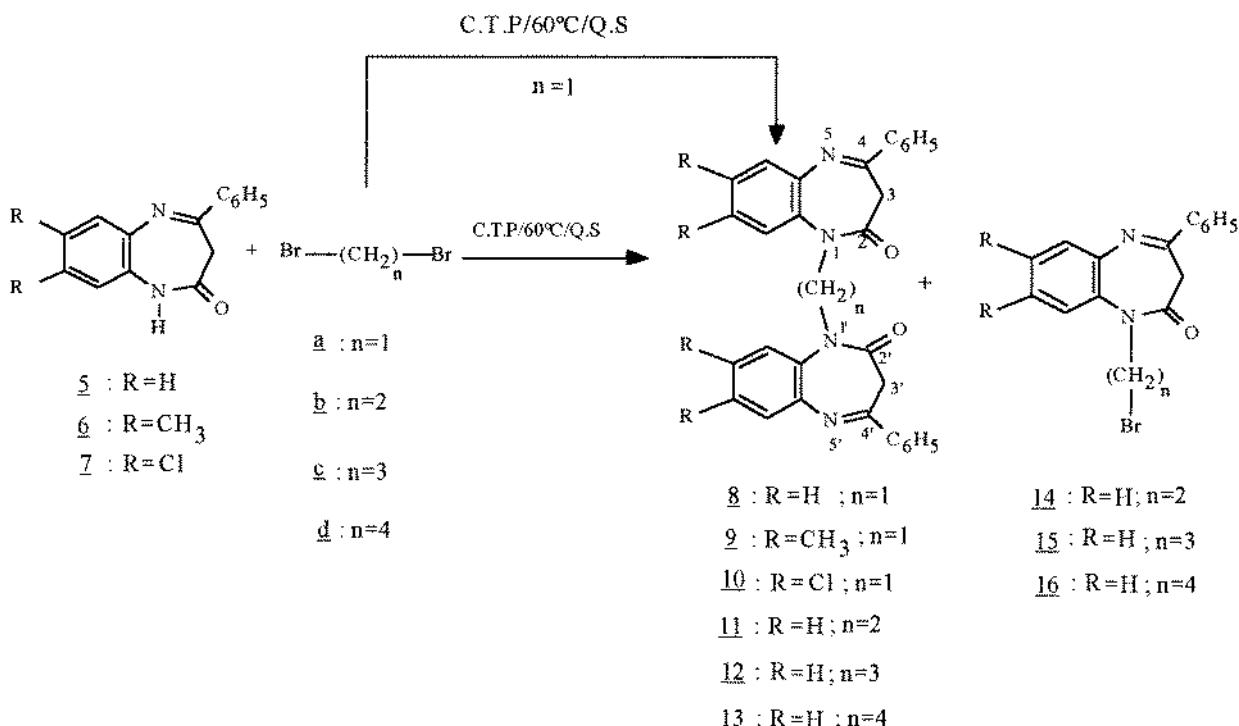


Schéma 2

La réaction, effectuée à partir de **5** dans les mêmes conditions opératoires en utilisant les réactifs suivants: 1,2-dibromoéthane **b**; 1,3-dibromopropane **c** et 1,4-dibromobutane **d**, a conduit à un mélange de deux produits: les 1,n-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes **11-13** et les composé N-alkylés correspondants **14-16**.

L'utilisation du benzène ou du diméthylformamide comme solvant a affecté le rendement du composé **8** (pris comme référence). Celui-ci augmente de façon notable si on choisit le diméthylformamide, ce qui a orienté notre choix sur ce solvant pour la suite de notre travail.

Signalons également que les rendements obtenus dépendent de la nature du substituant R porté par le cycle benzénique.

Les structures des composés isolés ont été caractérisées grâce aux données spectrales suivantes: Résonance magnétique nucléaire du proton, infrarouge et masse (tableau 1).

Tableau 1 : Spectres de RMN ^1H des produits **8-13**

δ (ppm) Produits	CH ₃ (7-8) et(7'-8')	CH ₂ (3-3') **	CH ₂ (CH ₂ -(CH ₂) _n -CH ₂)	CH ₂ (1-1')	CH (benzéniques)
8	-	3,50 (4H) J=12Hz	-	6,35 (s;2H)	7,05-8,15 (ma ;18H)
9	2,21 (s;12H)	3,33 (4H) J=12Hz	-	6,35 (s;2H)	7,31-8,10 (ma ;14H)
10	-	3,45(4H) J=12Hz	-	6,24 (s;2H)	7,22-8,12 (ma ;14H)
11	-	3,63 (4H) J=12Hz	-	4,07 (s;4H)	6,75-8,40 (ma ;18H)
12	-	2,86 (4H) J=12Hz	2,85-3,10 (m;2H)	3,90-4,35 (m;4H)	7,01-8,30 (ma ;18H)
13	-	3,40 (4H) J=12Hz	1,20-1,90 (m;4H)	3,20-3,80 (m;4H)	7,00-8,20 (ma ;18H)

* Solvant utilisé: chloroforme deutérié (CDCl_3)

* Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

* s: singulet; m : multiplet ; ma : massif

** : centre du système AB

Dans le tableau 2 , nous avons rapporté les caractéristiques physiques des produits synthétisés.

Tableau 2 : Caractéristiques physiques des produits 8-13

Produits	Rdts (%)	F (°C)	Formules brutes	M ⁺ (m/z)
8	70	214-216 litt [15]:214-216	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	484
9	67	284-286 litt [15]:284-286	C ₃₅ H ₃₂ N ₄ O ₂	540
10	63	262-264	C ₃₁ H ₂₀ Cl ₄ N ₄ O ₂	620;622;624; 626;628
11	48	126-128	C ₃₂ H ₂₆ N ₄ O ₂	498
12	31	120-122	C ₃₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	512
13	27	212-214	C ₃₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	526

Ainsi, lors de l'étude de la condensation du dibromométhane avec les 1,5-benzodiazépin-2-ones, nous avons pu synthétiser de nouvelles molécules de type 1,1'-bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) méthane avec de bons rendements. Avec les 1,n-dibromoalcanes (n=2-4), une seconde série de produits N-alkylés a été isolée. Par ailleurs, il nous a paru intéressant d'entreprendre une analyse conformationnelle des dérivés synthétisés par la mécanique moléculaire.

Analyse conformationnelle par modélisation moléculaire de la série des bis-[4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl] alkanes:

-Présentation de la méthode

L'étude conformationnelle concernera les composés de type bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alkanes. Elle permettra d'observer les structures dans l'espace, de déterminer les conformations les plus stables et d'examiner l'influence des deux paramètres : nature du substituant R et longueur de la chaîne carbonée.

-Les calculs de la mécanique moléculaire ont été effectués sur une station graphique silicon où est implanté le logiciel de modélisation Sybyl en utilisant le champ de force MM2 développé par Allinger [33].

-Dans ces calculs l'énergie totale s'exprime par:

$$E_T = E_s + E_v + E_b + E_{sb} + E_t + E_q + E_u$$

E_s= Energie d'élongation; E_v= Energie de Van der Walls;

E_b= Energie de déformation; E_{sb}= Energie (élongation-déformation);

E_t= Energie de torsion ;E_q= Energie électrostatique;

E_u= Contraintes définies par l'utilisateur.

Au cours de notre étude, nous avons utilisé le procédé suivant:

* 1^{ère} étape: construction d'une molécule standard.

* 2^{ème} étape: calcul de son énergie.

* 3^{ème} étape: à partir de cette géométrie optimisée, nous avons calculé l'énergie de plusieurs milliers de conformères (7000 dans ce cas) parmi toutes les possibilités et identifié ainsi le conformère α de plus basse énergie. Pour ce conformère nous avons ensuite examiné l'influence d'une rotation autour de la liaison N₁-C₈ modifiant l'angle dièdre θ . La méthode utilisée consiste à faire varier

systématiquement l'angle de torsion de 0° à 360° par pas de 20° et à déterminer dans chaque cas l'énergie correspondante.

A partir de l'analyse des courbes de variation de l'énergie totale en fonction de l'angle de torsion $E=f(\theta)$, on peut déterminer le nombre de conformères les plus stables pour chaque conformation étudiée.

A-Analyse conformationnelle des 1,1'- bis-(4-phényl-1,5-benzodiazépin-2- oxo-1-yl) méthanes: 8-10 (schéma 3).

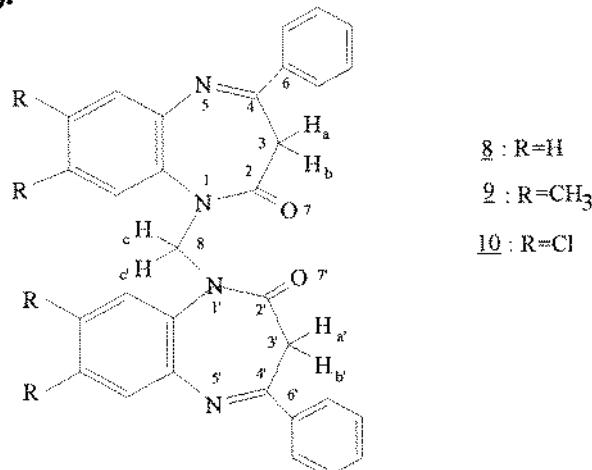


Schéma 3

Remarque: la numérotation des atomes est arbitraire. Elle concerne les atomes qui ont été pris en considération lors de cette étude.

1-Analyse conformationnelle de 8 (R=H) :

Les caractéristiques géométriques du conformère α de plus basse énergie ($E_\alpha = 12,93$ kcal / mole) sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques géométriques du conformère α le plus stable de 8

Caractéristiques géométriques	Valeurs
d (N ₁ N _{1'})	2,33 Å°
d (O ₇ O _{7'})	5,52 Å°
d (C ₂ C _{2'})	4,68 Å°
d (C ₃ C _{3'})	6,75 Å°
d (C ₄ C _{4'})	5,84 Å°
d (C ₆ C _{6'})	7,92 Å°
d (H _b O ₇)	3,12 Å°
d (H _a O ₇)	2,50 Å°
d (O ₇ C ₈)= d (O _{7'} C ₈)	2,78 Å°
d (H _c N ₁)	2,15 Å°
N ₁ C ₈ N _{1'}	105,5°
O ₇ C ₂ N ₁	123,6°
N ₁ C ₂ C ₃	177,8°
H _b C ₃ H _a	107,0°
ang O ₇ C ₂ N ₁ C ₈	-7,8°
ang C ₃ C ₂ N ₁ C ₈	170,1°
ang C ₄ C ₃ C ₂ N ₁	-67,3
ang H _b C ₃ C ₂ O ₇	-9,8°
ang H _c C ₈ N ₁ C ₂	107,1°
ang H _c C ₈ N ₁ C ₂	-11,2°
ang C ₄ C ₃ C ₂ O ₇	110,0°

d: distance

ex:d(N₁N_{1'})=distance interatomique entre N₁ et N_{1'}.

ang: angle dièdre

ex: C₃C₂N₁C₈=angle dièdre entre le plan formé par

C₃C₂N₁ et celui formé par C₂N₁C₈.

L'analyse de la courbe $E_T = f(\theta)$ (figure 1) montre la présence d'un deuxième conformère β ($E_T = 31,20$ kcal/mole) dont les caractéristiques géométriques qui ont subi une variation par rapport au conformère α figurent dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques géométriques qui ont subi une variation dans le conformère β de **8**

Caractéristiques géométriques	Valeurs
$d(O_7 O_7')$	$3,63 \text{ \AA}^\circ$
$d(C_2 C_2')$	$3,58 \text{ \AA}^\circ$
$d(C_3 C_3')$	$5,76 \text{ \AA}^\circ$
$d(C_6 C_6')$	$6,20 \text{ \AA}^\circ$
ang $H_c C_8 N_1 C_2$	$-82,0^\circ$
ang $H_c' C_8 N_1 C_2$	$159,1^\circ$

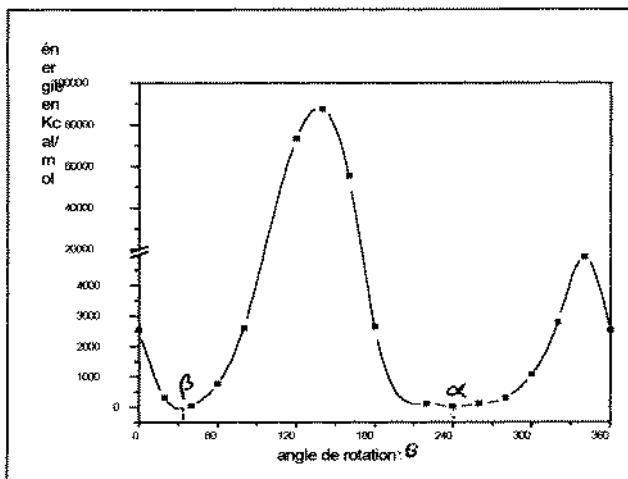


Figure 1: Courbe $E_T = f(\theta)$ de **8**

-La structure du conformère le plus stable α (photo 1) ($\theta=240^\circ$) montre que les groupes phényles et carbonyles sont de part et d'autre du plan ($N_1C_8N_1'$), ce qui entraîne moins d'encombrement stérique. Par contre, celle du conformère β (photo 2), qui correspond à un angle de torsion ($\theta=40^\circ$), montre que les groupes phényles et carbonyles sont plus proches que dans le conformère α .

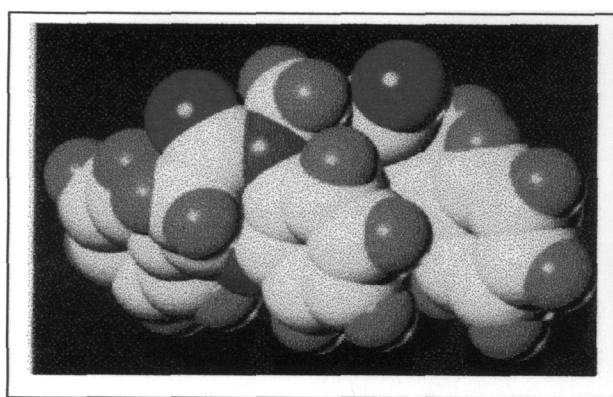


PHOTO 1: Conformère α de **8**

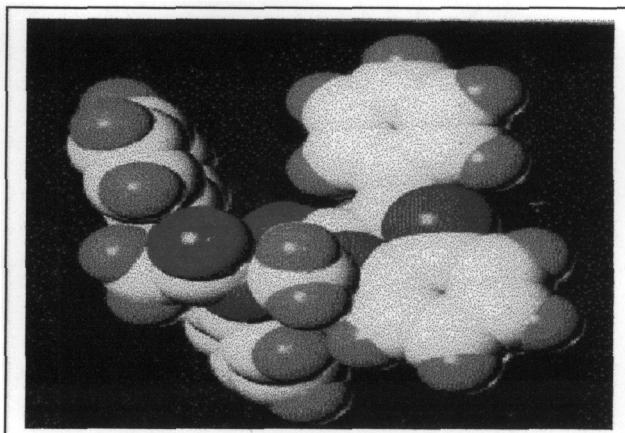


PHOTO 2: Conformère β de **8**

2- Analyse conformationnelle des composés **9** ($R=CH_3$) et **10** ($R=Cl$)

Une étude similaire a été réalisée sur les composés **9** et **10**.

Les courbes d'énergie obtenues $E_T = f(\theta)$ (figures 2 et 3) montrent, pour chaque composé, la présence de deux conformères. Ce résultat est semblable à celui trouvé pour **8**.

Les remarques énoncées pour le composé **8** restent valables pour **9**. Par contre l'introduction des atomes de chlore entraîne des modifications particulièrement pour le conformère β moins stable que α dans **10**. Nous avons observé que l'un des groupes phényles se trouve très proche des atomes de chlore portés par l'autre système benzodiazépine (photo 4) ce qui augmente les interactions stériques. Les caractéristiques géométriques de ces conformères sont rapportées dans le tableau 5.

Tableau 5: Caractéristiques géométriques des produits **9** et **10**

Caractéristiques géométriques	9		10	
	Conformère α le plus stable	Conformère β le moins stable	Conformère α le plus stable	Conformère β le moins stable
d (C_6C_6')	10,04 A°	7,19 A°	9,80 A°	9,76 A°
d (C_2C_2')	3,52 A°	3,05 A°	4,42 A°	3,20 A°
d (O_7O_7')	3,29 A°	2,85 A°	5,09 A°	3,3 A°
d (C_3C_3')	6,04 A°	5,26 A°	6,74 A°	5,56 A°
d (N_1N_1')	2,42 A°	2,42 A°	2,44 A°	2,44 A°
N ₁ C ₈ N _{1'}	111,43°	111,43°	112,99°	112,99°
ang O ₇ C ₂ N ₁ C ₈	5,50°	5,5°	-7,5°	-7,5°
ang N ₁ C ₂ C ₃ C ₄	69,2°	69,2°	-70,4°	-70,4°

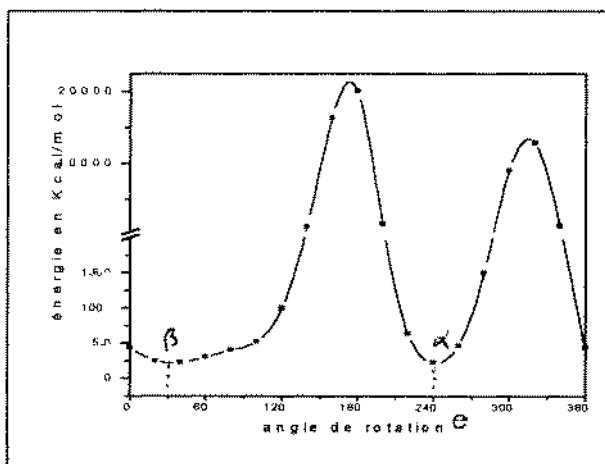


Figure 2: Courbe $E_T = f(\theta)$ de **9**

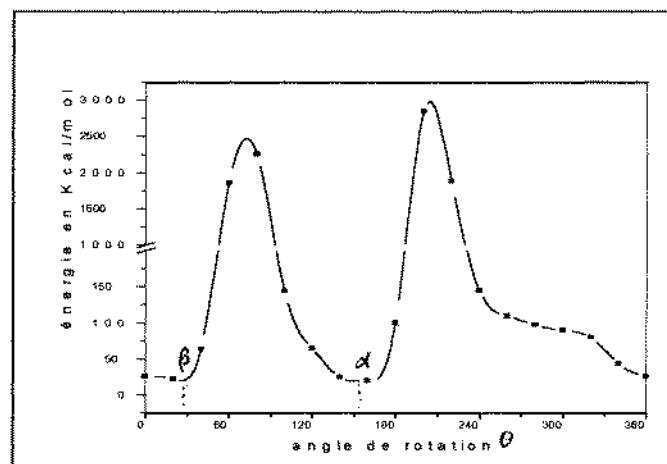


Figure 3: Courbe $E_T = f(\theta)$ de **10**

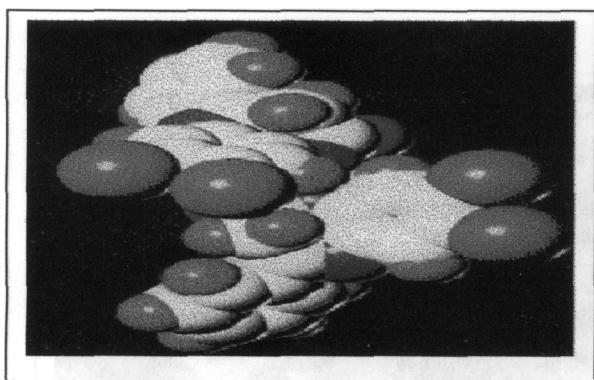


PHOTO 3: Conformère α de **10**

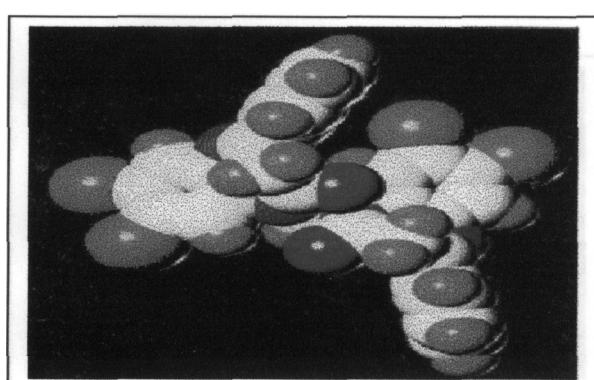


PHOTO 4: Conformère β de **10**

B-Analyse conformationnelle des 1,n-bis- (4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes 11-13 (schéma 4)

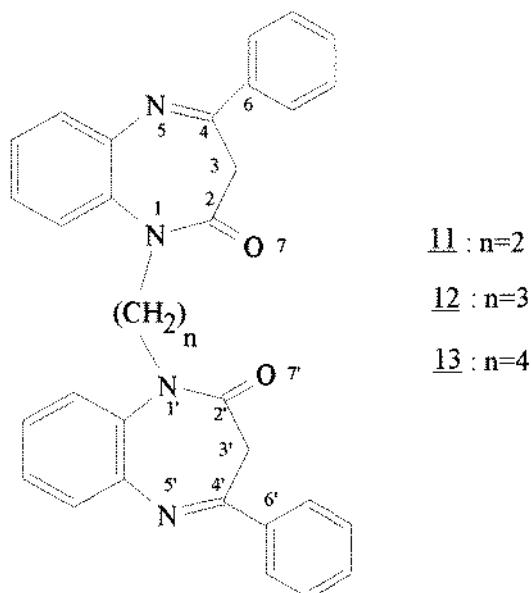


schéma 4

-Une étude similaire a été entreprise pour les structures **11**; **12** et **13**. Nous avons pu mettre en évidence, dans tous les cas, la présence de deux conformères α et β .

-Dans le cas du composé **11** ($n=2$), nous avons remarqué une différence d'énergie importante entre les deux conformères (22,35 kcal/mole pour le conformère α et 46,50 kcal/mole pour le conformère β).

-Dans le cas des composés **12** ($n=3$) et **13** ($n=4$), cette différence d'énergie est négligeable. Ceci montre que les deux conformères α (photo 5 et 6) et β ont la même stabilité (voir tableau 6 et figure 4).

Tableau 6: Energies totales des produits **8**; **11-13**

Composés	Energie (en kcal/mole) du	
	Conformère α	Conformère β
8 : n=1	12,33	31,20
11 : n=2	22,35	46,50
12 : n=3	24,75	25,85
13 : n=4	23,15	23,95

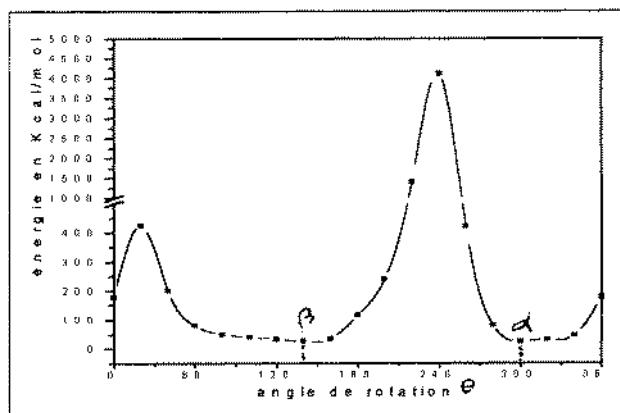
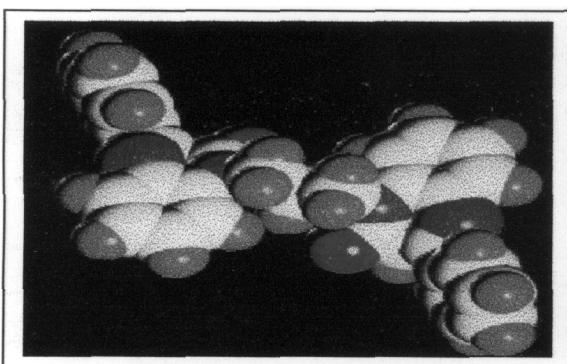
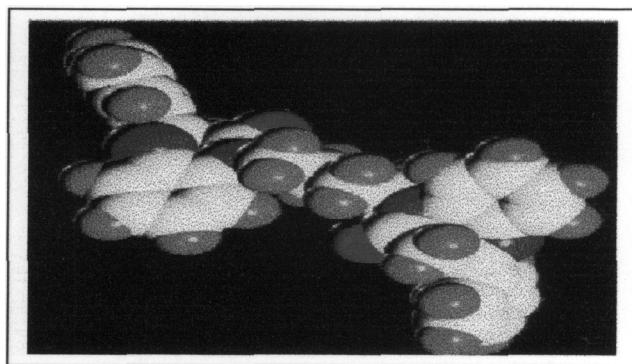
Ainsi, nous avons remarqué que lorsque $n=1$ et $n=2$, la différence d'énergie entre les deux conformères α et β est de l'ordre de 20 kcal/mole (due à l'encombrement stérique entre les groupes phényles et carbonyles), alors que pour $n>2$, les conformères trouvés ont pratiquement la même stabilité (dûe aux faibles interactions stériques entre les groupes cités auparavant).

Ceci peut-être expliqué par l'allongement de la chaîne carbonée (liant les deux systèmes benzodiazépines) qui entraîne l'éloignement des deux groupes phényles.

Les caractéristiques géométriques des conformères α des composés **12** et **13** sont rapportées dans le tableau 7.

Tableau 7: Caractéristiques géométriques des conformères α des composés 12 et 13

Caractéristiques géométriques	Conformère α le plus stable de 12	Conformère α le plus stable de 13
d (O_7O_7')	6,00 A°	7,04 A°
d (C_2C_2')	6,55 A°	7,36 A°
d (C_3C_3')	8,33 A°	10,03 A°
d (C_6C_6')	12,90 A°	13,80 A°
$O_7C_2N_1$	122,8°	122,7°
ang $C_4C_3C_2O_7$	-108,4°	-109,7°

**Figure 4:** Courbe $E_T = f(\theta)$ de 13**PHOTO 5:** Conformère α de 12**PHOTO 6:** Conformère α de 13

CONCLUSION:

Ainsi, l'action des 1,n-dibromoalcanes sur les 1,5- benzodiazépine-2-ones nous a permis d'isoler avec de bons rendements les 1,n- bis- (4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes

L'étude par modélisation moléculaire a montré que les 1,n- bis- (4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-oxo-1-yl) alcanes existent sous la forme de deux conformères dont les plus stables présentent moins d'interactions stériques entre d'une part les groupes phényles et d'autre part les groupes carbonyles.

De plus , nous avons remarqué que pour $n > 2$, les deux conformères α et β ont pratiquement la même énergie. Ceci est dû à une faible interaction stérique entre les deux groupes cités auparavant.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en capillaires. Les spectres de RMN H¹ ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300 (300 MHz) de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés en phase solide (KBr) au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER 577 au Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge de la Faculté des Sciences de Rabat. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse TSQ 700 (Finnigan MAT, San José CA) 70 ev de l'Université des Sciences et de Technologie de l'Etat d'IOWA, USA.

Action des 1,n- dibromoalcanes sur les 1,5-benzodiazépin-2-ones: 8-13

Mode opératoire général:

On traite les 1,5-benzodiazépin-2-ones 5-7 (10^{-2} mole) par le 1,n-dibromoalcanes **a-d** dans

30 cm³ de diméthylformamide. On ajoute 2.10⁻³ mole de carbonate de potassium (K₂CO₃) et 10⁻³ mole de bromure de tétra-n- butylammonium (BTBA). On porte le mélange sous agitation à une température de 60°C pendant huit heures. Les sels minéraux seront éliminés par filtration puis le DMF est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est traité par l'eau. Le produit qui cristallise est filtré.

a- Spectres de RMN ¹H des composés 8-13 : (voir tableau 1)

b- Caractéristiques physiques des produits 8-13 : (voir tableau 2)

REFERENCES

- [1]-C. A. Archer et L.H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 744.
- [2]-Z.F. Solomko et A.M. Kost, *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1975**, *21*, 1231.
- [3]-A. Furuhashi, K. Aoki et M. Sugimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 2157.
- [4] a-E.M. Essassi, Ph. Viallefont et R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 797.
b-E.M. Rakib, M. Benchidmi, E.M. Essassi, Y. Kandri Rodi, J. Bellan et L. Lopez, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, *105*, 345.
c-E.M. Essassi et M. Benchidmi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4291.
d-M. El Abbassi, E.M. Essassi, J. Fifani et E.M. Tjiou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, *117*.
- [5]-D. Lloyd et H.R. Cleghorn, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1974**, *17*, 27.
- [6]-S.P. Korshunov, V.M. Kaazantseva, L.A. Vopilina, V.S. Pisareva et M.V. Utckhina, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1973**, *9*, 1287.
- [7]-W. Ried et R. Tenber, *Ann. Chem.*, **1978**, 41.
- [8]-Y.C. Andreichikov, S.G. Pilirimova, S.P. Tendryakov, R.F. Saraeva et T.N. Tokmakova, *Zh. Org. Khim.*, **1978**, *14*, 169.
- [9]-S. Goffey, J.K. Thomson et F.J. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1936**, 856.
- [10]-Hinsberg et Koller, *Ber.*, **1986**, *29*, 1500.
- [11]-W.A. Sexton, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 303.
- [12]-J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 308.
- [13]-A. Rossi, A. Hunger, G. Kebrle et K. Hoffman, *Helvetica Chemica Acta*, **1960**, *163*, 1298.
- [14]-M. Israel, L.C. Jones et E.J. Modest, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *41*, 811.
- [15]-R. Achour, E.M. Essassi et R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 889.
- [16]-R. Achour, *Thèse de Doctorat d'Etat*, **1992**, Rabat, Maroc.
- [17]-R. Zniber, *Thèse de Doctorat d'Etat*, **1981**, Rabat, Maroc.
- [18]-T.S. Chmilenko, Z.F. Solomko et A.N. Kost, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1977**, 525.
- [19]-R.M. Claramunt, J. Elguero et T. Meco, *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, *20*, 1245.
- [20]-S. Julia, P. Sala, J.M. Delmazo, M. Sancho, C. Ochoa, J. Elguero, J.P. Fayet et M.C. Vertut, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *19*, 1141.
- [21]-M.M. Htay et O.M. Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 469.
- [22]-M.M. Htay et O.M. Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 79.
- [23]-A. Jonczyk et M. Makosza, *Roczn. Chem.*, **1975**, *49*, 1203.
- [24]-M. Makosza, M. Ludwikow et A. Urniacz, *Roczn. Chem.*, **1975**, *49*, 297.
- [25]-M. Makosza, M. Ludwikow et A. Urniacz, *Roczn. Chem.*, **1975**, *49*, 1239.
- [26]-A. Hakam, *Diplôme d'Etudes Supérieures de 3^{ème} cycle*, **1995**, Rabat, Maroc.
- [27]-O. Cherkaoui, *Diplôme d'Etudes Supérieures de 3^{ème} cycle*, **1989**, Rabat, Maroc.
- [28]-Nagamatsu, Tomohisa, Koga et Masakazu Youneda, *Fumia Chem. Farm. Bull.*, **1984**, *32*, 1699.
- [29]-C. Miquel, P. Pigache, B. Rigo et N. Kolocouris, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 1447.
- [30]-J. Torres, J.L. Lavandera, P. Cabildo, R.M. Claramunt et J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, *25*, 771.
- [31]-R.M. Claramunt, J. Elguero et T. Meco, *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, *20*, 1245.
- [32]-M. Regragui, *Diplôme d'Etudes Supérieures de 3^{ème} cycle*, **1993**, Rabat, Maroc.
- [33]-N. Allinger, *Q C P E(395) (Quantum Chemistry Program Exchange)*, Indiana University, bloomington in 47407, USA.