



Mémoire/Full paper

Réactivité de l'acide déhydroacétique hydrogené en C₅-C₆ : obtention des pyrano-1,5-benzodiazépines différemment substituées et de la structure enamino

Reactivity of the dehydroacetic acid hydrogenated at c5-c6: Synthesis of the substituted pyrano-1,5-benzodiazepines and the enamino structure

Omar Bouaziz^{a,b}, Fairouz Abboub^{a,b}, Nawal Bayou-Khier^{a,b}, Mokhtar Fodili^a, Pascal Hoffmann^c, Mohamed Amari^{a,*,b}

^a Laboratoire de chimie organique et substances naturelles, université Ziane Achour, BP 3117, Ain El Chih, Djelfa, Algérie

^b Faculté de chimie, USTHB, BP 32, El-Alia, 1611 Bab Ezzouar, Alger, Algérie

^c UMR 5068, laboratoire synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique, université Paul-Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 4, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 février 2012

Accepté après révision le 14 juin 2012

Disponible sur internet le 17 juillet 2012

Mots clés :

Acide déhydroacétique hydrogené

Binucléophile

1,5-Benzodiazépines

Énamino

Keywords:

Hydrogenated dehydroacetic acid

Binucleophile

1,5-Benzodiazepines

Enamino

RÉSUMÉ

Quelques dérivés originaux de structure 1,5-benzodiazépine **4** ont été obtenus par réaction de l'acide déhydroacétique (DHA) hydrogené en C₅-C₆ avec des orthophénylènediamines et des aldéhydes aromatiques. L'interprétation des résultats obtenus est enrichie par une étude de l'influence des effets électroniques de la réaction d'hydrogénation du DHA en C₅-C₆. En conséquence, cela nous conduit à l'obtention d'une structure énamino originale **5** susceptible de fournir d'innombrables structures hétérocycliques à différents chaînons.

© 2012 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

A number of 1,5-benzodiazepines derivatives **4** were obtained via the interaction of dehydroacetic acid hydrogenated at C₅-C₆, orthophenylenediamines and aromatic aldehydes. The interpretation of the results is enriched by a study of the electronic effects of the DHA hydrogenated at C₅-C₆. Accordingly, it leads us to obtain the original structure cynnamoyl **5**.

© 2012 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'intérêt des 1,5-benzodiazépines, qui constituent une classe hétérocyclique importante, se retrouve non seulement dans leurs actions thérapeutiques en tant que

drogues, anti-anxiété, antidépressive, sédatrice, analgésique et hypnotique [1–4] mais ces composés sont aussi utilisés comme pigments dans les industries des fibres acryliques [5]. De plus, l'association de motifs multiples par voie synthétique tels que : oxadiazolo-, oxazino- et furano-benzodiazépine [6–9] les laissent toujours d'actualité dans des domaines d'applications aussi différents que variés. Il est important de préciser que la méthode générale de préparation des 1,5-benzodiazépines consiste

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mohadam2001@yahoo.fr (M. Amari).

en une condensation des 1,2-phénylènediamines sur des molécules carbonylées : α,β -insaturées ou β -halogéno-cétones [10].

Dans nos travaux antérieurs, l'acide déhydroacétique (DHA) nous a permis d'accéder aux structures 1,4- et 1,5-benzodiazépines [11–15].

Cet article présente la synthèse de quelques dérivés benzodiazépines originaux **4** à partir du DHA hydrogéné en C₅-C₆ **2** [11], des 1,2-phénylènediamines et d'aldéhydes aromatiques.

Sur la base de ce résultat, nous avons interprété l'effet électronique de l'hydrogénation du DHA en C₅-C₆, un précurseur potentiel de nouvelles structures hétérocycliques dont une structure énamine originale **5** que nous avons réussi à isoler.

2. Résultats et discussions

L'action des 1,2-diamines aromatiques substituées sur le DHA hydrogéné en C₅-C₆ **2** forme l'imine correspondante **3**. Cette lactone **2**, peu citée dans la littérature, est obtenue par hydrogénation catalytique du DHA **1**, produit commercial à bon marché.

L'intermédiaire **3**, en présence d'aldéhydes aromatiques et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentrée, dans l'éthanol donne plus ou moins facilement les benzodiazépines de structure **4** (Fig. 1).

L'évolution de ces réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince.

Cette réaction d'hétérocyclisation est intéressante car elle donne lieu, dans chacun des cas étudiés, à des rendements satisfaisants qui varient selon la nature électronique des substituants. Les différentes conditions opératoires sont rapportées dans la partie expérimentale.

Les résultats expérimentaux obtenus et confirmés par les différentes techniques de caractérisation s'interprètent,

en particulier, par l'influence des effets électroniques des différents groupements existant dans les intermédiaires réactionnels.

Les spectres de RMN¹H et de RMN¹³C relatifs aux produits obtenus ont permis de confirmer la structure proposée **4** sur la base du bon accord des valeurs des déplacements chimiques des différents protons et des atomes de carbone. On peut notamment faire les remarques suivantes :

- absence, sur les spectres de RMN du proton, du signal attribuable aux protons de méthyle CH₃ de l'acétimine habituellement observé, aux environs de 2,65 ppm, dans la structure imine **3** ;
- apparition d'un signal attribuable au proton de la fonction amine NH en position 1 dans **4** ;
- la présence de deux nouveaux signaux aux environs de 4,5 ppm et de 3,8 ppm sous forme de multiplets attribuables respectivement aux protons du carbone asymétrique CH en 2 et de CH₂ en 3 du cycle benzodiazépine ;
- en RMN¹³C, la disparition du pic affecté au carbone de CH₃ de l'imine caractérisant les structures di-imines et l'apparition d'un nouveau pic compatible avec le carbone de CH₂ en position 3 du cycle heptagonal, diazépine.

Par ailleurs, la structure **4** se présente sous la forme de deux couples de diastéréo-isomères. Cette constatation est faite sans équivoque sur les spectres de RMN¹H particulièrement dans la zone des déplacements chimiques des CH₃ et CH en position 6 et 2 successivement dans les cycles pyronique et diazépine, pour lesquels on observe les pics caractéristiques dans un rapport d'intégration 90/10.

L'étude par spectrométrie de masse des composés **4** conforte les résultats de RMN¹H et RMN¹³C et confirme les conclusions des études de fragmentations des benzodiazépines et diazépines [16].

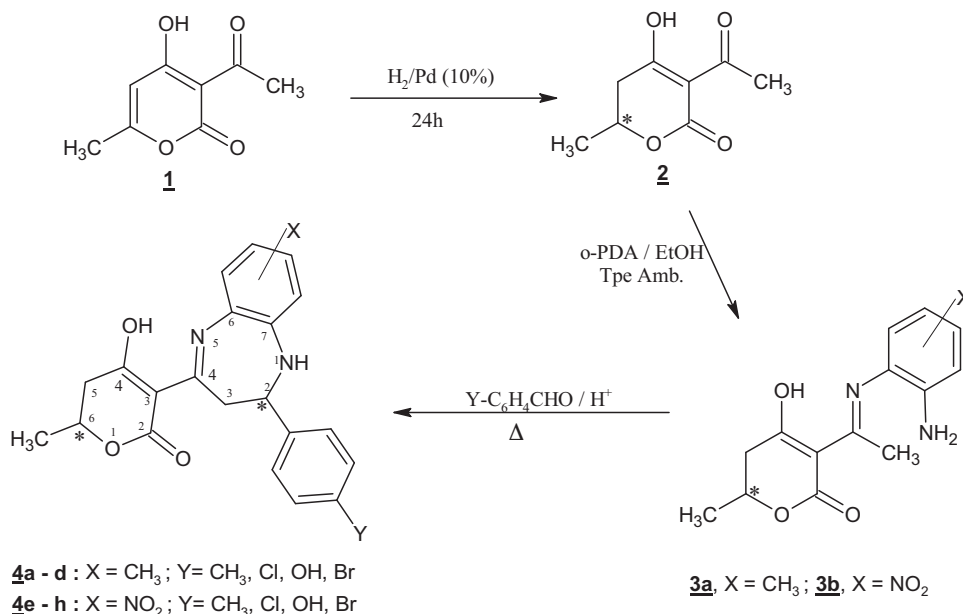


Fig. 1.

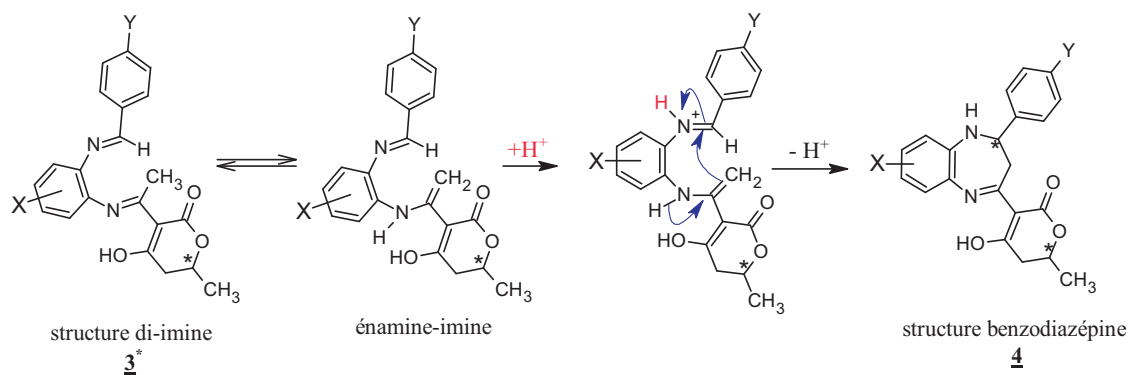


Fig. 2.

Les spectres de masse nous ont permis d'observer le pic de l'ion moléculaire M^+ (impact électronique) ou le pic moléculaire $\text{M} + 18$ dû à l'adduit $(\text{M} + \text{NH}_4)^+$, dans le cas de l'ionisation chimique.

Les protons du groupement CH_3 de l'acétimine présent dans la structure **3** sont mobiles par hyperconjugaison. Ce qui permet d'envisager une cyclisation sur ce site.

Par conséquent, la présence des deux di-imines dans **3*** permet de prévoir un mécanisme de cyclisation qui se fait par interaction entre l'imine de l'aldéhyde, d'une part, et l'énamine, d'autre part.

La catalyse acide mise en jeu, favorise la protonation de l'imine qui va subir une hétérocyclisation intramoléculaire avec l'énamine en formant ainsi la structure benzodiazépine **4** (Fig. 2).

La structure du DHA hydrogénée en $\text{C}_5\text{-C}_6$ permet de prévoir des formes tautomères qui vont ralentir la cyclisation des di-imines **3*** en structure benzodiazépine **4** (Fig. 3).

La vitesse de réaction dépend de la facilité d'approche du carbone nucléophile de l'énamine vers le site électrophile de l'imine d'aldéhyde.

Dans le but de confirmer la prédominance de la mobilité des protons du méthyle de l'acétyle en position 3 dans la structure **2**, nous l'avons condensé avec un aldéhyde masqué, diméthylacétale diméthylformamide.

Cela nous a permis d'accéder à une nouvelle structure énamine originale **5** (Fig. 4).

La structure **5** est caractérisée en particulier par la présence, sur le spectre RMN^1H dans CDCl_3 à 300 MHz, de

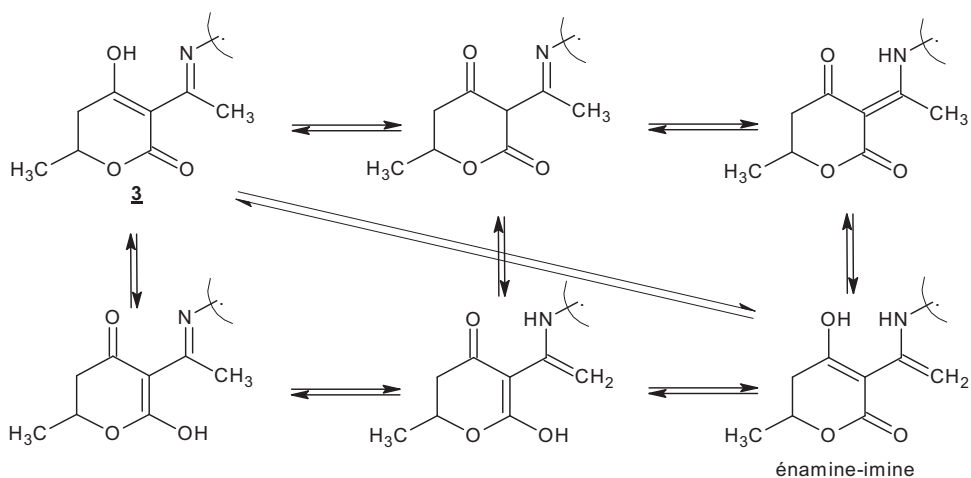


Fig. 3.

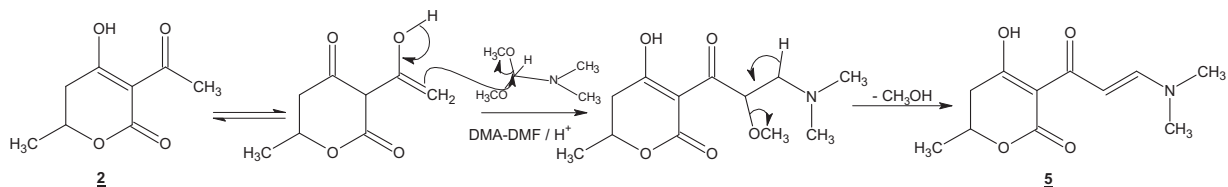


Fig. 4.

deux pics à 3,02 et 3,22 ppm en bon rapport d'intégration, attribuables aux deux méthyles du groupement amine. Cette non-équivalence peut s'expliquer par la lenteur de la rotation de la liaison $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{C}=\text{O})$ du fait de la contribution de la forme de résonance $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{C}(\text{C}=\text{O})^-$.

Les deux signaux à 6,58 ppm (large) et 7,96 ppm (deux pics d'intensité 1H) sont facilement attribuables aux deux protons éthyléniques. Ces derniers sont faiblement couplés de type AX. Le composé **5** est obtenu sous la forme de deux couples diastéréo-isomères comme l'atteste la présence de deux pics sous forme de deux doublets, attribuables au CH_3 du carbone asymétrique en 6 du cycle pyrone dans un rapport d'intensité 95/5 et deux pics sous forme de deux singulets, attribuables au CH éthylénique dans un rapport d'intensité 52/48.

3. Conclusion

Nous avons décrit une voie de synthèse simple et efficace donnant accès à des molécules originales de structure pyrano-1,5-benzodiazépine fonctionnalisées à partir du DHA hydrogéné en $\text{C}_5\text{-C}_6$, des diamines aromatiques et d'aldéhydes substituées.

Les couples diastéréo-isomères n'ont pas été séparés et les tests d'activité pharmacologique sont effectués sur les mélanges de diastéréo-isomères.

Nous pouvons dire que l'hydrogénation du DHA en $\text{C}_5\text{-C}_6$ ne diminue pas la nucléophilie du méthyle de l'acétyle en 3 de la pyrone mais elle ralentit la vitesse de la réaction d'hétérocyclisation, par comparaison avec nos résultats antérieurs [14].

Par ailleurs, cela nous a permis d'accéder à une molécule originale de structure énamine qui peut être un pré-curseur potentiel à de nouveaux composés hétérocycliques.

4. Partie expérimentale

Les spectres RMN¹H à 300 MHz ont été réalisés sur spectromètre Brüker AC300. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS ($\delta=0$). Les multiplicités de spin sont données comme suit : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; qui = quintuplet ; m = multiplet. Les valeurs signalées par l'astérisque (*) correspondent aux couples diastéréo-isomères. Les spectres RMN¹³C (300 MHz) ont été effectués en mode J modulé sur spectromètre Brüker AC300. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV et par ionisation chimique. Les points de fusion ont été pris sur un appareil Büchi 512. Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice 60F₂₅₄. Les plaques ont été révélées sous une lampe UV 254.

4.1. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-méthyl-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone **4a**

Deux grammes (5×10^{-3} moles) de **3** et 0,6 g (5×10^{-3} moles) de para-méthylbenzaldéhyde sont

placés dans 40 mL d'éthanol en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. La solution est portée à reflux sous agitation magnétique pendant 15 heures.

La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le résidu de l'évaporation sous vide est traité à l'éther, pour donner un solide marron.

Rendement = 73 % ; Pf = 161–163 °C.

RMN¹H (DMSO-d₆), δ (ppm) : 1,20*–1,30 (d, 3H, $J=6,1$ Hz, $\text{CH}_{3(6)}$), 2,27 (s, 3H, CH_3 arôm.), 2,32 (s, 3H, CH_3 arôm.), 2,70 (m, 2H, $\text{CH}_{2(5)}$), 3,90 (m, 2H, $\text{CH}_{2(3)}$), 4,35*–4,45 (m, 1H, $\text{CH}_{(2)}$), 4,85 (m, 1H, $\text{CH}_{(6)}$), 6,30–8,20 (m, 7H, H arôm.), 8,86 (s, 1H, NH), 15,01 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,2 ($\text{CH}_{3(6)}$), 24,7 (CH_3 , arôm.), 25,3 (CH_3 , arôm.), 38 ($\text{C}_{(3)}$), 40 ($\text{C}_{(5)}$), 63*–65 ($\text{C}_{(2)}$), 68,7 ($\text{C}_{(6)}$), 97 ($\text{C}_{(3)}$), 122–150 (C arôm.), 164 (C=N), 173 (C=O), 194 ($\text{C}_{(4)}$). **S.M (I.E)** 70 eV, m/z (int. rel) : 376 (13 %), 361 (23 %), 332 (60 %), 249 (15 %), 132 (27 %). **SM (I.C)** : $[\text{MH}^+]=377$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+=394$.

4.2. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-chloro-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone **4b**

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, après un reflux de 14 heures.

Rendement = 72 % ; Pf = 160–162 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,25*–1,30 (d, 3H, $J=6,2$ Hz, $\text{CH}_{3(6)}$), 2,29 (s, 3H, CH_3 , arôm.), 2,69 (m, 2H, $\text{CH}_{2(5)}$), 3,75 (m, 2H, $\text{CH}_{2(3)}$), 4,50 (m, 1H, $\text{CH}_{(6)}$), 4,95*–5,20 (m, 1H, $\text{CH}_{(2)}$), 6,40–8,00 (m, 7H, H arôm.), 8,79 (s, 1H, NH), 15,03 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,2 ($\text{CH}_{3(6)}$), 24,9 (CH_3 , arôm.), 38,5 ($\text{C}_{(3)}$), 39 ($\text{C}_{(5)}$), 64*–65 ($\text{C}_{(2)}$), 71,5 ($\text{C}_{(6)}$), 97 ($\text{C}_{(3)}$), 121–150 (C arôm.), 156 (C=N), 175 (C=O), 192 ($\text{C}_{(4)}$). **S.M (I.C)** : $[\text{MH}^+]=397$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+=414$.

4.3. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-hydroxy-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone **4c**

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 13 heures.

Rendement = 77 %, Pf = 170–172 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,25*–1,35 (d, 3H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_{3(6)}$), 2,28 (s, 3H, CH_3 , arôm.), 2,70 (m, 2H, $\text{CH}_{2(5)}$), 3,90 (m, 2H, $\text{CH}_{2(3)}$), 4,23 (s, 1H, OH, arôm.), 4,50 (m, 1H, $\text{CH}_{(6)}$), 4,80*–5,00 (m, 1H, $\text{CH}_{(2)}$), 6,40–7,70 (m, 7H, H arôm.), 8,65 (s, 1H, NH), 15,02 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,6 ($\text{CH}_{3(6)}$), 24,7 (CH_3 , arôm.), 37 ($\text{C}_{(3)}$), 40 ($\text{C}_{(5)}$), 62*–63 ($\text{C}_{(2)}$), 72 ($\text{C}_{(6)}$), 96 ($\text{C}_{(3)}$), 117–157 (C arôm.), 160 (C=N), 172 (C=O), 192 ($\text{C}_{(4)}$). **S.M (I.C)** : $[\text{MH}^+]=379$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+=396$.

4.4. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-bromo-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone **4d**

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 12 heures.

Rendement = 75 % ; Pf = 177–179 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,20*–1,30 (d, 3H, $J=6,3$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,27 (s, 3H, CH₃, arôm.), 2,69 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,85 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 4,95*–5,15 (m, 1H, CH₂₍₂₎), 4,47 (m, 1H, CH₆), 6,20–7,70 (m, 7H, H arôm.), 8,70 (s, 1H, NH), 15,01 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,5 (CH₃₍₆₎), 24,5 (CH₃, arôm.), 38 (C₃), 41 (C₅), 57.*–59 (C₂), 73 (C₆), 97 (C₃), 120–149 (C arôm.), 158 (C=N), 171 (C=O), 192 (C₄).

S.M (I.C) : [MH⁺] = 441, [M + NH₄]⁺ = 458.

4.5. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-méthyl-phényl)-8-nitro-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone 4e

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 20 heures.

Rendement = 65 % ; Pf = 199–201 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,26*–1,38 (d, 3H, $J=6$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,34 (s, 3H, CH₃, arôm.), 2,51 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,87 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 4,27*–4,35 (m, 1H, CH₂₍₂₎), 4,71 (m, 1H, CH₆), 6,30–8,20 (m, 7H, H arôm.), 8,85 (s, 1H, NH), 15,03 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,2 (CH₃₍₆₎), 24,7 (CH₃, arôm.), 37,5 (C₃), 41,2 (C₅), 63,5*–65,8 (C₂), 69,7 (C₆), 96,7 (C₃), 122–150 (C arôm.), 164 (C=N), 173 (C=O), 193 (C₄). **S.M (I.E) 70 eV**, m/z (int. rel) : 407 (9 %), 392 (17 %), 363 (49 %), 280 (35 %), 163 (7 %). **S.M (I.C)** : [MH⁺] = 408, [M + NH₄]⁺ = 425.

4.6. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-chloro-phényl)-8-nitro-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone 4f

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 24 heures.

Rendement = 59 % ; Pf = 207–209 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,24*–1,37 (d, 3H, $J=6,3$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,50 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,89 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 4,29*–4,37 (m, 1H, CH₂₍₂₎), 4,68 (m, 1H, CH₆), 7,05–8,23 (m, 7H, H arôm.), 9,15 (s, 1H, NH), 15,12 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 20,1 (CH₃₍₆₎), 36,9 (C₃), 41,1 (C₅), 62,3*–64,6 (C₂), 69,1 (C₆), 96,5 (C₃), 121–152 (C arôm.), 164 (C=N), 173 (C=O), 194 (C₄). **S.M (I.C)** : [MH⁺] = 428, [M + NH₄]⁺ = 445.

4.7. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-hydroxy-phényl)-8-nitro-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone 4g

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 24 heures.

Rendement = 61 % ; Pf = 213–216 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,25*–1,36 (d, 3H, $J=6,1$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,49 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,92 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 4,17 (s, 1H, OH arôm.), 4,27*–4,31 (m, 1H, CH₂₍₂₎), 4,67 (m, 1H, CH₆), 6,65–8,21 (m, 7H, H arôm.), 9,12 (s, 1H, NH), 15,09 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,2 (CH₃₍₆₎), 37,3 (C₃), 41,5 (C₅), 61,8*–64,1 (C₂), 69,9 (CH₆), 96,1 (C₃), 119–154 (C arôm.), 165 (C=N), 174 (C=O), 193 (C₄).

S.M (I.C) : [MH⁺] = 409, [M + NH₄]⁺ = 427.

4.8. 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-bromo-phényl)-8-nitro-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone 4h

Ce composé est obtenu, selon le même protocole que **4a**, avec un temps de reflux de 24 heures.

Rendement = 55 % ; Pf = 218–220 °C.

RMN¹H (DMSO), δ (ppm) : 1,25*–1,37 (d, 3H, $J=6,1$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,47 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,89 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 4,23*–4,29 (m, 1H, CH₂₍₂₎), 4,65 (m, 1H, CH₆), 7,05–8,22 (m, 7H, H_a arôm.), 9,11 (s, 1H, NH), 15,04 (s, 1H, OH). **RMN¹³C (DMSO)**, δ (ppm) : 21,4 (CH₃₍₆₎), 37,9 (C₃), 41,7 (C₅), 61,5*–63,9 (C₂), 70,1 (C₆), 96,3 (C₃), 116–152 (C arôm.), 165 (C=N), 173 (C=O), 193 (C₄). **S.M (I.C)** : [MH⁺] = 472, [M + NH₄]⁺ = 489.

4.9. 3-[3-(diméthylamino)prop-2-enoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-dihydro-pyran-2-one 5

1,70 g (10⁻² moles) de **2** sont dissous dans 30 mL d'éthanol en présence de quelques gouttes de triéthylamine et de 1,78 g (1,5 × 10⁻² moles) de diméthylacétal diméthylformamide (DMF-DMA). La solution est portée à reflux et sous agitation magnétique pendant 6 heures.

La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le résidu de l'évaporation sous vide est traité à l'éther, pour donner une poudre blanche.

Rendement = 58 % ; Pf = 149–151 °C.

RMN¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,40*–1,42 (d, 3H, $J=6$ Hz, CH₃₍₆₎), 2,49 (m, 2H, CH₂₍₅₎), 3,02 (s, 3H, N-CH₃), 3,22 (s, 3H, N-CH₃), 4,41 (m, 1H, H₆), 6,58 (s, 1H, =CH), 7,95*–7,99 (s, 1H, =CH). **RMN¹³C (CDCl₃)**, δ (ppm) : 23,2 (CH₃₍₆₎), 38,7 (N-CH₃), 39,4 (N-CH₃), 42,1 (C₅), 71,5 (C₆), 93,6 (C=H), 98,3 (C₃), 159 (C=H), 173 (C=O), 184 (C=O), 193 (C₄). **S.M (I.E) 70 eV**, m/z (int. rel) : 225 (17 %), 210 (5 %), 181 (31 %), 127 (53 %). **S.M (I.C)** : [MH⁺] = 226, [M + NH₄]⁺ = 243.

Références

- [1] E.M. Hadac, E.S. Dawson, J.W. Darrow, E.E. Sugg, T.P. Lybrand, L.J. Miller, J. Med. Chem. 49 (2006) 850.
- [2] J.R. De Baun, F.M. Pallos, D.R. Baker, US Patent 3978227, 1976; Chem. Abstr. 86, 1977, 5498d.
- [3] H. Schutz, Benzodiazepines, Springer, Heidelberg, 1982.
- [4] J.K. Landquist, in: A.R. Katritzky, C.W. Rees (Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon, Oxford, 1984, Vol. 1, p. 166.
- [5] R.C. Harris, J.M. Straley, US Patent 1537757, 1968; Chem. Abstr. 73, 1970, 100054w.
- [6] A.M. El-Sayed, H. Abdel-Ghany, A.M.M. El-Saghier, Synth. Commun. 29 (1999) 3561.
- [7] M. Essaber, A. Baouid, A. Hasnaoui, A. Benharref, J.P. Lavergne, Synth. Commun. 28 (1998) 4097.
- [8] J.X. Xu, H.T. Wu, S. Jin, Chin. J. Chem. 17 (1999) 84.
- [9] K.V.V. Reddy, P.S. Rao, D. Ashok, Synth. Commun. 30 (2000) 1825.
- [10] W. Reid, P. Stahlfhofen, Chem. Ber. 90 (1957) 815.
- [11] M. Amari, K. Bolli, J. Soc. Alg. Chim. 11 (1) (2001) 77.
- [12] M. Fodili, M. Amari, A. Robert, M. Baudy-Floc'h, P. Le Grel, Synthesis 5 (1999) 811.
- [13] M. Fodili, P. Hoffmann, M. Amari, R.J.P.B.C.S., 3 (2) 2012 (sous impression).
- [14] O. Bouaziz, M. Fodili, B. Guarrigues, M. Amari, J. Mar. Chim. Heterocycl. 8 (1) (2009) 1.
- [15] O. Bouaziz, M. Fodili, M. Amari, Rev. Sci. Technol. Dev. ANDRU 6 (1) (2010) 29.
- [16] (a) M. Amari, Doctorat d'État, 2003, USTHB, Alger, Algérie ; (b) O. Bouaziz, M. Fodili, M. Amari, The fifth Jordanian International Conference of Chemistry, Irbid, Jordanie, 2008.